

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



SOTORASIB (LUMYKRAS®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI KRAS p.G12C

Wersja 1.0



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: 14.07.2022

[REDACTED]

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

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

[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:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

ul. Puławska 145
02-715 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	14
1.4. Założenia analizy.....	15
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	17
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	17
2.2. Forma analizy.....	17
2.3. Perspektywa analizy.....	18
2.4. Horyzont czasowy	18
2.5. Populacja docelowa.....	18
2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	36
2.7. Koszty.....	38
2.8. Analiza wrażliwości.....	43
3. WYNIKI ANALIZY	45
3.1. Populacja docelowa.....	45
3.2. Scenariusz istniejący	46
3.3. Scenariusz nowy	47
3.4. Wydatki inkrementalne	48
3.5. Podsumowanie.....	49
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	51
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	51
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	51
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	54
6. OGRANICZENIA	56
7. DYSKUSJA	57
8. BIBLIOGRAFIA	59
9. SPIS ELEMENTÓW.....	62
9.1. Spis tabel.....	62

9.2. Spis rysunków	63
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	64
ANEKS A.	66
A.1. Analiza wrażliwości.....	66
A.2. Epidemiologia	69

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget impact analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	Docetaksel
ECOG	Skala do oceny sprawności ogólnej (<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 assesment</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KRAS	Gen z rodziny RAS; homolog wirusowego onkogenu mięska szczura Kirsten (<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (<i>Next generation sequencing</i>)
NIN	Nintedanib

OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death protein 1 ligand</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression free survival</i>)
PL	Program lekowy
PMX	Pemetreksed
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative dose intensity</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
SOT	Sotorasib
TTD	Czas do przerwania leczenia (<i>Time to treatment discontinuation</i>)
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 sotorasibem (SOT, produkt leczniczy Lumykras®) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

- **Metodyka**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2023 roku. W analizie założono, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt Lumykras® będzie finansowany w ramach PL B.6 (Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca) o odpowiednio zmienionych zapisach, zgodnych z zaproponowaną wraz z wnioskiem propozycją treści programu lekowego dla sotorasibu.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zawierające wskaźniki zapadalności na nowotwory w Polsce. Do określenia odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacyjne wykorzystano polskie i zagraniczne dane epidemiologiczne [redacted]

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną. 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 uwzględnionych interwencji.

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 sotorasibu 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.

- **Wyniki**

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **Wnioski końcowe**

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Lumykras® ze środków publicznych spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Finansowanie SOT w populacji docelowej pozwoli na istotną poprawę uzyskiwanych wyników zdrowotnych, polepszając rokowanie tych pacjentów w odniesieniu do prognozowanej mediany PFS i OS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 sotorasibu (Lumykras®, SOT) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualnie w Polsce nie jest dostępna żadna terapia ukierunkowana molekularnie na obecność mutacji KRAS p.G12C. Terapie refundowane w Polsce od 2. linii leczenia w ramach programu lekowego B.6 (pomijając terapie ukierunkowane na mutacje EGFR, rearanżację ALK i ROS1, gdyż pacjenci z tymi aberracjami cytogenetycznymi nie będą kandydatami do sotorasibu, ze względu na wykluczanie się występowania tych zmian z mutacją KRAS p.G12C) oraz katalogu chemioterapii obejmują: immunoterapię atezolizumabem lub niwolumabem, chemioterapię standardową oraz nintedanib w skojarzeniu z docetakselem. Niemniej jednak ze względu na obowiązujące w Polsce kryteria refundacyjne oraz wynikającą z nich praktykę kliniczną nie każda z ww. terapii będzie zastępowana przez sotorasib.

Szczegółowy opis aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z NDRP z mutacją KRAS p.G12c oraz wyboru komparatora wraz z uzasadnieniem przedstawiono w APD w rodz. 7.3, poniżej przedstawiono natomiast podsumowanie najważniejszych informacji.

Obecnie w Polsce ścieżka terapeutyczna dla pacjentów z NDRP z mutacją KRAS p.G12c obejmuje w ramach programu B.6. jedynie możliwość zastosowania immunoterapii:

- w I linii leczenia (w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 jest to pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab stosowany z pochodną platyny i pemetreksedem w niepłaskonabłonkowym NDRP lub paklitaksel w płaskonabłonkowym NDRP), lub
- w linii II leczenia (atezolizumab, niwolumab w monoterapii dostępne dla pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymali immunoterapii).

Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej, polscy eksperci kliniczni [2], a także analiza danych NFZ odnośnie do stosowania immunoterapii w programie lekowym B.6 w Polsce bardzo szybko na znaczeniu zyskuje stosowanie tego rodzaju terapii w I linii leczenia zaawansowanego nowotworu (szczegóły w APD [1]). Ponadto w toku są obecnie kolejne procesy refundacyjne mające na celu przesunięcie refundacji kolejnych immunoterapii – atezolizumabu – z II do I linii leczenia NDRP (pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2022 z dnia 27 maja 2022 r.). Stąd w niniejszej analizie przyjęto, że w chwili objęcia refundacją sotorasibu, pacjenci kwalifikujący się do leczenia sotorasibem w II bądź kolejnych liniach będą już w większości po wcześniejszym leczeniu immunoterapią (pembrolizumabem +/- chemioterapią opartą o pochodną platyny lub atezolizumabem – w przypadku jego refundacji w I linii leczenia), a z powodu braku możliwości i uzasadnienia dla ponownego leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 ponowne leczenie immunoterapią w II linii nie będzie u nich ani rozważane, ani prowadzone, zgodnie z algorytmem postępowania wynikającym z obowiązującego programu lekowego. Dlatego też wykluczono immunoterapię z potencjalnych komparatorów sotorasibu. Część chorych nie otrzyma immunoterapii z powodu obecności przeciwwskazań do jej stosowania, co oznacza, że również w tej populacji immunoterapia nie stanowi komparatora dla sotorasibu. Pozostali chorzy, u których nie zastosowano immunoterapii w I linii przy jednoczesnym braku do niej przeciwwskazań będą potencjalnymi kandydatami do atezolizumabu lub niwolumabu w II linii. Jednak z powodu dostępności tych leków w refundacji wyłącznie w linii II oraz przy wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym dla sotorasibu obejmującym linie II, III i kolejne – przewidywana praktyka kliniczna będzie polegać na zastosowaniu immunoterapii w linii II, a sotorasibu w kolejnej, III linii leczenia, po to aby umożliwić choremu skorzystanie z wszystkich dostępnych najlepszych opcji terapeutycznych. W związku z powyższym immunoterapia II linii (niwolumab oraz atezolizumab) nie będą zastępowane przez sotorasib. Prawidłowość tego podejścia została potwierdzona z ekspertami praktyki klinicznej podczas posiedzenia Rady Doradczej dla sotorasibu.

Wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów w II oraz kolejnych liniach leczenia zaawansowanego NDRP obejmują także możliwość stosowania chemioterapii standardowej, a wśród zalecanych opcji leczenia wymienia się docetaksel i pemetreksed (PTOK [16], ESMO [85]). Docetaksel jest w Polsce objęty refundacją w całym NDRP, natomiast pemetreksed można stosować w zawężonej populacji chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP. Oba leki charakteryzują się zbliżoną skutecznością [1], przy czym w przypadku raka niepłaskonabłonkowego pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest opcją preferowaną do stosowania w I linii leczenia [1]. Ponadto pemetreksed w skojarzeniu z pochodną

platyny i pembolizumabem stanowi jedną z refundowanych opcji leczenia chorych na zaawansowanego raka płuca z ekspresją PD-L1 <50% w linii I. Oznacza to, że pacjenci, którzy nie mają przeciwwskazań do zastosowania pemetreksedu mogą skorzystać z leczenia z jego zastosowaniem na wcześniejszych etapach terapii, przed kwalifikacją do sotorasibu. Stąd na potrzeby analizy założono, że sotorasib zastępować będzie chemioterapię standardową opartą o docetaksel jako opcję zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowaną w całym analizowanym wskazaniu. Wybór docetakselu jako terapii alternatywnej dla sotorasibu został również zaakceptowany przez brytyjską agencję NICE w toku oceny sotorasibu, a także przez EuNetHTA wskazującą docetaksel jako terapię stosowaną w linii II i kolejnych w populacji docelowej pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C [3]. Ponadto w toczącym się badaniu III fazy CodeBreak-200 sotorasib jest porównywany z docetakselem, co również zostało zaakceptowane przez agencje regulatorowe (EMA, FDA).

W programie lekowym B.6 refundacją objęta jest także terapia skojarzona obejmująca stosowanie nintedanibu i docetakselu w 2. linii leczenia w zawężonej populacji chorych z NDRP o dominującej postaci gruczolakoraka. W związku z tym w analizie uwzględniono możliwość zastępowania przez SOT również wspomnianego schematu dwulekowego.

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2022 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2023–2024.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi ■■■ osób. Przedstawiona wartość dotyczy wszystkich pacjentów z obecnością mutacji KRAS p.G12C, liczoną epidemiologicznie, są to więc również pacjenci niezdiagnozowani pod kątem obecności tej mutacji.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2022 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej	■■■

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2022 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest

analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizie BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizie wynoszą około 8,9 mln zł rocznie.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2022 roku

Parametr	Wartość
Leki	4,2 mln zł
██████████	██████████
Podanie	1,1 mln zł
Monitorowanie	0,4 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,2 mln zł
Terapia kolejnych linii	1,4 mln zł
Opieka terminalna	1,6 mln zł
Łącznie	8,9 mln zł

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Lumykras® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 6 stycznia 2022 roku [4] i aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Tym samym z dużym prawdopodobieństwem lek ten nie jest obecnie stosowany przez chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Polsce.

Tabela 3.
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów	0

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

Produkt leczniczy Lumykras® w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją KRAS p.G12C, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego [5]. Populacja docelowa analizie stanowi podgrupę populacji rejestracyjnej. Spośród kryteriów

uwzględnionych w zapisach proponowanego programu lekowego dla SOT, które zawężają populację docelową względem wskazań rejestracyjnych, tylko jedno zostało uwzględnione w oszacowaniach liczebności populacji docelowej – stan sprawności ECOG równy 0-2. Pozostałe kryteria zawężające populację docelową względem wskazań rejestracyjnych (m.in. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym) ze względu na brak odpowiednich danych nie zostały uwzględnione w oszacowaniach liczebności populacji docelowej (założenie konserwatywne). W związku z powyższym liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z ChPL została oszacowana analogicznie jak aktualna liczebność populacji docelowej (szczegóły w rozdziale 1.2.2), z pominięciem zawężenia do pacjentów ze stanem sprawności ECOG równym 0-2.

Tabela 4.
Liczebność populacji rejestracyjnej w 2022 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji rejestracyjnej	■

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że SOT będzie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego „*Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C.34)*”.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 r. [6] do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

Obecnie na wykazie leków refundowanych wśród leków przeznaczonych dla chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca żaden nie jest dedykowany podgrupie chorych z mutacją KRAS p.G12C, w związku z czym brak jest możliwości wskazania istniejącej grupy limitowej, do której możliwe byłoby dołączenie sotorasibu.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [7] każda substancja czynna refundowana w PL B.6 refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej).

Biorąc pod uwagę istniejące przesłanki kliniczne pozwalające na utworzenie nowej grupy limitowej dla SOT oraz dotychczasową praktykę w zakresie tworzenia grup limitowych dla leków refundowanych w ramach PL B.6, proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Lumykras®.

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym [REDACTED]
[REDACTED] Przyjęto, że rok obejmuje 52 cykle po 7 dni.
- 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 dane raportowane na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów [8] oraz odnalezione dane epidemiologiczne zweryfikowane przez polskich ekspertów klinicznych [2].
 - Na podstawie konsensusu polskich ekspertów klinicznych [2] określono prognozowaną częstość testowania obecności mutacji KRAS p.G12C, a oszacowane w analizie wyniki dotyczą wyłącznie grupy pacjentów, u których obecność mutacji KRAS p.G12C zostanie potwierdzona badaniami diagnostyki molekularnej.

[REDACTED] W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą poddawani terapii DOC lub NIN + DOC. Udziały NIN + DOC wyznaczono na podstawie danych o liczbie osób leczonych NIN w ramach PL B.6 w 2021 r. w odniesieniu do oszacowanej liczebności populacji docelowej. W scenariuszu nowym konserwatywnie założono, że [REDACTED]
[REDACTED]

- Arkusz kalkulacyjny analizy wpływu na budżet znajduje się w pliku obliczeniowym modelu ekonomicznego.
- Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

- 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 5) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 5.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Rozdział
Dane populacyjne	Liczba nowych rozpoznań raka oskrzela i płuca (ICD-10: C34)	KRN	Rozdz. 2.5.1
	Odsetek pacjentów z NDRP	Literatura polska	Rozdz. 2.5.2
	Rozkład pacjentów z NDRP ze względu na stadium choroby w momencie diagnozy	Literatura polska i zagraniczna, [REDACTED]	Rozdz. 2.5.3

Parametr	Źródło	Rozdział
Odsetek pacjentów leczonych w ramach poszczególnych linii terapii	Konsensus ekspertów	Rozdz. 2.5.4
Odsetek pacjentów rozpoczynających terapię kolejnej linii w tym samym roku	Dane PFS z modelu	Rozdz. 2.5.4
Odsetek pacjentów z mutacją w genie KRAS	Literatura zagraniczna	Rozdz. 2.5.5
Odsetek pacjentów z mutacją w genie KRAS p.G12C	Literatura zagraniczna	Rozdz. 2.5.6
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-2	Literatura zagraniczna	Rozdz. 2.5.7
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji	Konsensus ekspertów	Rozdz. 2.5.8
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Założenie
	Scenariusz nowy	Konsensus ekspertów
Udziały	Kolejne linie	Analiza ekonomiczna
Koszty	SOT	Dane Wnioskodawcy
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Lumykras®. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oraz konsensusu polskich ekspertów [2] przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2023 roku.
2. Założono, że obecnie w populacji docelowej stosowane są DOC i NIN + DOC, a udziały NIN + DOC wyznaczono na podstawie danych o liczbie osób leczonych NIN w ramach PL B.6 w 2021 r. w odniesieniu do oszacowanej liczebności populacji docelowej. Konserwatywnie założono, że w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Lumykras®, [REDACTED]
[REDACTED]
3. Koszty na cykl dla poszczególnych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej [REDACTED]
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania preparatu Lumykras® ze środków publicznych,
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Lumykras® ze środków publicznych.
5. 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.
6. 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 (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® (dołączonego do pliku obliczeniowego analizy ekonomicznej [9]), umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od

przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 [10], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Współpłacenie pacjentów za leki występuje w przypadku deksametazonu stosowanego jako premedykacja w ramach leczenia DOC – lek ten finansowany jest w części A wykazu leków refundowanych. Pacjenci ponoszą również koszty kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂ stosowanych w trakcie leczenia PMX – schematu uwzględnionego w kolejnej linii leczenia. Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za wspomniane leki, finalne wyniki z obu perspektyw są niemal identyczne. Z tego względu można uznać, że przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że sotorasib (preparat Lumykras®) będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego [REDACTED]. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [11] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [6], 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

Liczebność populacji docelowej oszacowano kompilując dane dotyczące:

- zapadalności na raka płuc i oskrzela raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), z uwzględnieniem korekty mającej na celu uzupełnienie potencjalnie niepełnych danych w oparciu o dane Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ),
- odsetka pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca na podstawie danych z literatury polskiej,
- stadium zaawansowania choroby w chwili diagnozy u pacjentów z NDRP w oparciu o dane z literatury polskiej i zagranicznej [redacted],
- przebiegu leczenia pacjentów z NDRP w stadium III nieoperacyjnym i IV na podstawie konsensusu polskich ekspertów oraz danych dotyczących czasu trwania leczenia dla terapii stosowanych obecnie w populacji docelowej (DOC i NIN + DOC) zaczerpniętych z modelu ekonomicznego,
- częstości występowania mutacji w genie KRAS oraz mutacji w genie KRAS p. G12C wśród pacjentów z NDRP zgodnie z danymi z literatury zagranicznej,
- odsetka pacjentów z NDRP z mutacją w genie KRAS p. G12C ze stanem sprawności ECOG 0-2 w oparciu o literaturę zagraniczną,
- częstości testowania obecności mutacji KRAS p. G12C na podstawie konsensusu polskich ekspertów.

Zapisy proponowanego PL uwzględniają ponadto kilka innych kryteriów kwalifikacji do leczenia SOT (m.in. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym), które ze względu na brak odpowiednich danych nie zostały uwzględnione w oszacowaniach liczebności populacji docelowej, co potencjalnie może prowadzić do przeszacowania liczebności populacji docelowej (założenie konserwatywne).

2.5.1. Zachorowalność i umieralność na raka płuca

Dane dotyczące liczby nowych przypadków rozpoznania raka płuca i oskrzela w Polsce w latach 1999 – 2019 zaczerpnięto z KRN [8]. Baza KRN 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 oskrzela i płuca w Polsce określono liczbę nowych przypadków nowotworów złośliwych oskrzela i płuca (ICD-10: C34). Przeanalizowano również dane dotyczące liczby zgonów na raka oskrzela i płuca raportowane przez KRN.

Do prognozowania liczby zachorowań i zgonów na raka oskrzela i płuca w kolejnych latach wybrano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2020-2024 (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczba zachorowań i zgonów – rak oskrzela i płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+) - dane z KRN oraz prognoza na lata 2020-2024

Rok	Zapadalność			Śmiertelność		
	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem	Mężczyźni (15-85+)	Kobiety (15-85+)	Razem
Dane KRN						
1999	15 808	3 984	19 792	15 550	3 643	19 193
2000	15 701	4 251	19 952	15 939	4 011	19 950
2001	15 451	4 241	19 692	16 351	4 218	20 569
2002	15 171	4 379	19 550	16 687	4 519	21 206
2003	15 762	4 781	20 543	16 301	4 688	20 989
2004	15 704	4 610	20 314	16 522	4 627	21 149
2005	15 248	4 796	20 044	16 522	4 932	21 454
2006	15 156	5 074	20 230	16 623	5 108	21 731
2007	14 659	5 250	19 909	16 556	5 552	22 108
2008	14 129	5 319	19 448	16 855	5 623	22 478
2009	14 703	5 900	20 603	16 354	5 945	22 299
2010	14 794	6 036	20 830	16 187	6 161	22 348
2011	14 522	6 282	20 804	15 960	6 255	22 215
2012	15 176	6 660	21 836	16 181	6 434	22 615
2013	14 608	6 915	21 523	15 981	6 647	22 628
2014	14 680	7 322	22 002	15 827	7 349	23 176
2015	14 459	7 503	21 962	16 237	7 475	23 712
2016	14 466	7 729	22 195	16 177	7 635	23 812
2017	13 796	7 747	21 543	15 499	7 825	23 324
2018	13 423	7 800	21 223	15 619	8 076	23 695
2019	13 801	8 469	22 270	14 902	8 205	23 107
Prognoza						
2020	-	-	22 209	-	-	24 184
2021	-	-	22 339	-	-	24 375
2022	-	-	22 470	-	-	24 566
2023	-	-	22 600	-	-	24 757
2024	-	-	22 730	-	-	24 948

Raportowane przez KRN dane wskazują, że roczna liczba zgonów na raka oskrzela i płuca w rozważanej populacji jest większa niż roczna liczba zachorowań. Jedną z przyczyn mogą być braki w raportowaniu nowych zachorowań w bazie KRN, na co wskazują dane raportowane w Mapach Potrzeb Zdrowotnych – publikacja Więckowska 2015 [13]. W dokumencie zaprezentowano dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwory z KRN uzupełnione o dane z NFZ. W publikacji

zamieszczono wspólne dane dla nowotworów złośliwych tchawicy (kod ICD-10 C33) oraz nowotworów złośliwych oskrzela i płuca (kod ICD-10 C34). Z publikacji wynika, że dane raportowane w KRN mogą być niekompletne (Tabela 7).

Tabela 7.
Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015

Rok	KRN	KRN + NFZ	Kompletność danych z KRN
2010	20 879	25 550	82%
2011	20 851	25 313	82%
2012	21 272	25 759	83%
Średnia			82%

Z powyższych danych wynika, że średnia kompletność danych w bazie KRN z lat 2010–2012 dla nowotworów złośliwych tchawicy oraz oskrzela i płuca wynosi 82%. W związku z powyższym na potrzeby analizy uwzględniono korektę liczby zachorowań prognozowanej na podstawie danych KRN na lata 2023–2024 (Tabela 8).

Tabela 8.
Liczba zachorowań na raka płuca i oskrzela w populacji osób dorosłych (wiek 15+) - dane z KRN skorygowane o odsetek z publikacji Więckowska 2015

Parametr	Wartość		Źródło
	2023	2024	
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela – prognoza na podstawie danych KRN	22 600	22 730	Na podstawie liczby zachorowań raportowanych w KRN [8]
Kompletność danych	82%		Więckowska 2015 [13]
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela – dane skorygowane	27 561	27 720	-

Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem płuca i oskrzela (kod ICD-10 C34) przeprowadzono również w ramach analizy weryfikacyjnej dla przedłożonej w AOTMiT analizy dla preparatu Tecentriq® [14]. Analitycy Agencji na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów (unikalne numery pesel), u których w kolejnych latach okresu 2014-2021 kiedykolwiek zrealizowano świadczenie z rozpoznaniem C34 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współlistniejące), oszacowali między innymi liczbę nowych zachorowań w kolejnych latach. Zebrane dane wskazują, że liczba nowych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela z roku na rok maleje – z 40 575 w 2015 r. do 30 411 w 2020 r. (i 15 455 w I połowie 2021 r.; pominięto dane za 2014 r., gdyż uwzględniają one pacjentów z lat przed 2014 r. jako zdiagnozowanych w 2014 r.) – a jednocześnie jest wyższa, niż wskazują oszacowania na podstawie danych KRN i MPZ przedstawione we wcześniejszej części rozdziału. Niemniej jednak, jak wskazali analitycy Agencji, przedstawione dane charakteryzują się niską wiarygodnością, gdyż w znacznej części obejmują pacjentów, u których odpowiednie rozpoznanie zostało zaraportowane wyłącznie

jeden raz (potencjalnie omyłkowo). W związku z powyższym dane przedstawione w omawianej analizie weryfikacyjnej nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

2.5.2. Niedrobnokomórkowy rak płuca

W odnalezionych analizach wpływu na budżet dla leków Alecensa® [15], Keytruda® [16] oraz Opdivo® [17] oszacowano odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wśród pacjentów z nowotworami płuc. Wartości parametrów przyjętych w poszczególnych analizach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Odsetek pacjentów z NDRP – wartości przyjęte w analizach dla leków Alecensa®, Keytruda® oraz Opdivo®

Analiza	Odsetek pacjentów z NDRP	Pierwotne źródło danych
Alecensa®	82,68%	Średnia ważona z publikacji polskich
Keytruda®	85,0%	Założenie na podstawie publikacji polskich i zagranicznych
Opdivo®	85,2%	Średnia ważona z publikacji polskich

Poniżej przedstawiono dane polskie zawarte w publikacjach wykorzystanych w analizach dla leku Alecensa® oraz Opdivo®. Publikacje wykorzystane w analizie Keytruda® nie dotyczyły populacji polskiej lub nie przedstawiały bezpośrednio danych z badań, a jedynie odnosiły się do wyników prezentowanych w innych źródłach, dlatego nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 10.
Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca – dane z badań polskich

Publikacja	Rok/lata	N	Liczba pacjentów z NDRP	Odsetek pacjentów z NDRP
Radzikowska 2000 [18]	1995 r.	3 522 ^a	2662	75,6%
Chmielewska 2001 [19]	1990 r. – 1995 r.	2 330	1 948	83,6%
Słowik 2000 [20]	1986 r. – 1995 r.	1383	1065	77,0%
Durda 2017 [21]	2013 r. – 2016 r.	340 ^b	308	90,6%
Sukiennicki 2019 [22]	2009 r. – 2015 r.	170 ^b	163	95,9%
Suwiński 2012 [23]	2006 r. – 2009 r.	112	80	71,4%
Wolny-Rokicka 2018 [24]	2015 r. – 2016 r.	72	62	86,1%
Radwan 2012 [25]	2004 r. – 2007 r.	40	38	95,0%
Średnia ważona liczebnością populacji				79,4%

a) bez uwzględnienia pacjentów z typem histologicznym „inny” oraz „bez rozpoznania”

b) bez uwzględnienia pacjentów z typem histologicznym „inny”



Na potrzeby analizy przyjęto odsetek pacjentów z NDRP na podstawie danych z polskich badań równy 79,4%, [REDACTED].

2.5.3. Stadium zaawansowania choroby

Jednym z kryteriów uwzględnionych w zapisach proponowanego PL jest zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) choroby. Pacjenci spełniający powyższe kryterium są określani w dalszej części analizy jako pacjenci w stadium III nieoperacyjnym oraz stadium IV.

W związku z powyższym w analizie uwzględniono dane dotyczące odsetka pacjentów:

- w stadium III nieoperacyjnym zaawansowania choroby w chwili diagnozy,
- w stadium IV zaawansowania choroby w chwili diagnozy,
- w stadium I-III operacyjnym zaawansowania choroby w chwili diagnozy, u których wystąpiła progresja do stadium III nieoperacyjnego lub IV.

2.5.3.1. STADIUM III NIEOPERACYJNE LUB IV W CHWILI DIAGNOZY

W dostępnych badaniach nie raportowano danych dotyczących odsetka pacjentów w stadium III nieoperacyjnym w chwili diagnozy NDRP. Raportowano natomiast dane dotyczące odsetka pacjentów w stadium IIIB w chwili diagnozy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Korzystając z powyższych danych obliczono, że pacjenci w stadium III nieoperacyjnym stanowią [REDACTED] pacjentów w stadium IIIB ([REDACTED]). Dane te wykorzystano w dalszej analizie do wyznaczenia odsetka pacjentów w stadium III nieoperacyjnym na podstawie odsetka pacjentów z NDRP w stadium IIIB raportowanego w zidentyfikowanych badaniach.

Dane z literatury

W ramach analiz wpływu na budżet dla leków Alecensa® [15], Keytruda® [16] oraz Opdivo® [17] przedstawiono dane z następujących publikacji: Wójcik 2009 [26], Carrato 2014 [27], Barni 2015 [28], Ramlau 2017 [29], Moore 2019 [30], raportujące dane na temat odsetka pacjentów z NDRP oraz stadium zaawansowania w chwili diagnozy. W wyniku przeprowadzonego uzupełnienia przeszukań przeprowadzonych w ramach wspomnianych analiz odnaleziono dodatkowo publikacje Soares 2020 [31] oraz Rich 2021 [32].

W powyższych publikacjach nie przedstawiono danych dotyczących pacjentów z NDRP zdiagnozowanych w stadium III nieoperacyjnym. Raportowano odsetek pacjentów w stadium IIIB-IV, mieści się on w zakresie od 52,5% w badaniu Wójcik 2009 [26] do 75,4% w badaniu Ramlau 2017 [29]. Odsetki raportowane w badaniu Wójcik 2009 [26] znacznie odbiegają od danych raportowanych w innych publikacjach. Nie udało się określić przyczyn tych rozbieżności. Z kolei badanie Ramlau 2017 [29] obejmowało populację pacjentów, u których przeprowadzana była diagnostyka w kierunku EGFR, co mogło wpłynąć na wysoki odsetek pacjentów zdiagnozowanych w IV stadium (u części pacjentów diagnozowanych w stadiach I-III w przebiegu leczenia może nie zaistnieć potrzeba przeprowadzenia wspomnianej diagnostyki). Na potrzeby analizy wykluczono badanie Wójcik 2009 [26], natomiast dane z badania Ramlau 2017 [29] zostały uwzględnione (podejście konserwatywne). Zebrane dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Stadium zaawansowania choroby w chwili diagnozy – dane literaturowe

Publikacja	Kraj	Rok/lata badania	Populacja	N	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	Razem IIIB-IV
Wójcik 2009 [26]	Polska	bd	Pacjenci z gruczolakorakiem i rakiem płaskonabłonkowym płuc	200	47,0%	5,5%	52,5%
Carrato 2014 [27]	Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Portugalia, Hiszpania, Turcja	01.2009 r. – 07.2009 r.	Pacjenci z NDRP	3 508	18,7%	48,6%	67,3%
Barni 2015 [28]	Włochy	2010 r.	Pacjenci z NDRP	680	22,9%	44,0%	66,9%
Ramlau 2017 [29]	Polska	11.2011 r. – 03. 2013 r.	Pacjenci z NDRP, u których przeprowadzana była diagnostyka w kierunku EGFR	569	14,9%	60,5% ^a	75,4%
Moore 2019 [30]	Kanada	01.2005 r. – 12.2012 r.	Pacjenci z NDRP	9 651	bd	59,9%	bd
Soares 2020 [31]	Portugalia	01.2012 r. – 12.2016 r.	Pacjenci z NDRP	1 524	10,1%	56,0%	66,1%

Publikacja	Kraj	Rok/lata badania	Populacja	N	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IIIB	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	Razem IIIB-IV
Rich 2021 [32]	Stany Zjednoczone	04.2016 r – 03.2020 r.	Pacjenci z NDRP	1 975	bd	bd	74,1%
Średnia ważona liczebnością populacji^b							69,2%

a) potencjalnie zawyżony odsetek ze względu na populację badania ograniczoną do pacjentów, u których przeprowadzana była diagnostyka w kierunku EGFR

b) uwzględniono badania, w których raportowano stadium IIIB oraz IV; nie uwzględniono badania Wójcik 2009

Na podstawie powyższych danych wyznaczono odsetek pacjentów w stadium IIIB-IV zaawansowania choroby w chwili diagnozy równy 69,2%.

Dodatkowo na podstawie danych z badań Carrato 2014 [27], Barni 2015 [28], Ramlau 2017 [29] oraz Soares 2020 [31], w których raportowano oddzielnie odsetek pacjentów w stadium IIIB oraz odsetek pacjentów w stadium IV określono udziały pacjentów w stadium IIIB oraz pacjentów w stadium IV wśród pacjentów diagnozowanych w stadium IIIB – IV. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Odsetek pacjentów z NDRP diagnozowanym w stadium IIIB oraz IV – dane literaturowe

Stadium zaawansowania choroby	Udział wśród pacjentów diagnozowanych w stadium IIIB – IV	Udział wśród wszystkich pacjentów nowodiagnostycznych (bez względu na stadium)
IIIB	24,7%	17,1%
IV	75,3%	52,1%
Razem	100%	69,2%

Założenia analizy

Na podstawie literatury oszacowano, że odsetek pacjentów, u których NDRP diagnozowane jest w stadium IIIB-IV wynosi 69,2%, w tym IIIB – 17,1%, a IV – 52,1%

Po skompilowaniu powyższych danych uzyskano odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium III nieoperacyjnym lub IV –

Tabela 14.
Odsetek pacjentów diagnozowanych z NDRP w stadium III nieoperacyjnym oraz IV – dane uwzględnione w analizie

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło
Odsetek pacjentów w stadium III nieoperacyjnym		Dane literaturowe ^a ,
Odsetek pacjentów w stadium IV	52,1%	Dane literaturowe ^a
Razem		-

a) Carrato 2014 [27], Barni 2015 [28], Ramlau 2017 [29], Soares 2020 [31], Rich 2021 [32]

2.5.3.2. PROGRESJA ZE STADIUM I-III OPERACYJNEGO DO III NIEOPERACYJNEGO LUB IV

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]
III	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dodatkowo zidentyfikowano 1 badanie raportujące odsetek pacjentów z NDRP, u których wystąpiły przerzuty po podjętym leczeniu operacyjnym w stadium I-III: Sugimura 2007 [33].

Tabela 16.
Odsetek pacjentów z progresją ze stadium I-III do IV – dane literaturowe

Publikacja	Kraj	Populacja	N	Liczba pacjentów z nawrotem	Odsetek pacjentów z nawrotem
Sugimura 2007 [33]	USA	Pacjenci z NDRP w stadium I-III operacyjnym	1073	445	41,5%

W analizie uwzględniono dane [REDACTED] dotyczące polskich pacjentów, [REDACTED]

2.5.3.3. PODSUMOWANIE

Na podstawie danych przedstawionych w poprzednich 2 podrozdziałach oszacowano, że [REDACTED] pacjentów diagnozowanych z NDRP w przebiegu choroby znajdzie się w stadium III nieoperacyjnym lub w stadium IV.

Tabela 21.
Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub stadium IV leczonych w ramach poszczególnych linii terapii

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów	
Nowi pacjenci w stadium III nieoperacyjnym lub IV	16 947	17 045

Biorąc pod uwagę stosunkowo agresywny przebieg rozważanej jednostki chorobowej, u znacznej części pacjentów progresja i potencjalne leczenie kolejnej linii ma miejsce w tym samym roku kalendarzowym (pacjent może rozpocząć 2. linię leczenia [REDACTED] i w tym samym roku wystąpi progresja choroby wraz z kontynuacją terapii w ramach 3. linii). W celu wyeliminowania podwójnego uwzględnienia tych samych pacjentów w populacji docelowej [REDACTED] uwzględniono dane dotyczące PFS z analizy ekonomicznej, które wskazują, że dla przeciętnego pacjenta rozpoczynającego terapię DOC lub NIN + DOC w ciągu roku progresja (i potencjalne rozpoczęcie kolejnej linii terapii) nastąpi w tym samym roku z prawdopodobieństwem [REDACTED] (średni PFS dla DOC i NIN + DOC wynosi odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED], zatem PFS ważony udziałami tych schematów jest równy [REDACTED]). W związku z tym na potrzeby analizy założono, że średnio tylko [REDACTED] spośród pacjentów rozpoczynających w ciągu roku kolejną linię terapii (3. lub 4.), to pacjenci, którzy w tym samym roku nie zostali uwzględnieni jako rozpoczynających poprzednią linię terapii (odpowiednio 2. lub 3.).

W konsekwencji w pierwszym roku analizy w populacji docelowej uwzględniono pacjentów rozpoczynających 2-4 linię terapii, natomiast w drugim roku analizy wyłącznie nowych pacjentów rozpoczynających 2. linię terapii.

Tabela 22.
Nowi pacjenci w stadium III nieoperacyjnym lub stadium IV leczeni w ramach 2-4 linii

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów	

a) 34% spośród łącznej liczby pacjentów leczonych w ramach danej linii terapii (pozostali w tym samym roku rozpoczęli poprzednią linię terapii i zostali w ramach niej uwzględnieni)

2.5.5. Mutacja w genie KRAS

W toku prac nad analizą odnaleziono pięć publikacji raportujących częstość występowania mutacji w genie KRAS wśród pacjentów z NDRP: Ganior 2013 [39], Dearden 2013 [40], Biernacka 2016 [41], Ruppert 2020 [42] oraz Vavala 2021 [43].

W publikacji Ganior 2013 [39] przedstawiono dane 1683 pacjentów z NDRP, którzy w latach 2009 – 2012 w Stanach Zjednoczonych mieli przeprowadzone badania w kierunku mutacji EGFR, KRAS oraz ALK. Mutację w genie KRAS potwierdzono u 465 pacjentów (27,6% badanych) w różnych stadiach zaawansowania choroby.

Publikacja Dearden 2013 [40] stanowi metaanalizę badań publikowanych przed 03.2012 r. dotyczących mutacji u pacjentów z NDRP. W ramach przeglądu oceniano dziewięć genów (w tym gen KRAS) z najbardziej kompletnymi opublikowanymi danymi na temat mutacji. Częstość występowania mutacji KRAS badano w zależności od pochodzenia etnicznego (zachodnie/azjatyckie), histologii (gruczolakorak/rak płaskonabłonkowy) i statusu palenia tytoniu (nigdy/kiedykolwiek). W analizie uwzględniono dane dotyczące populacji zachodniej obejmującej 2 539 pacjentów z NDRP z Europy, Ameryki Północnej oraz Australii, spośród których mutacja KRAS obecna była u 625 osób (24,6%).

Celem badania przedstawionego w publikacji Biernacka 2016 [41] było określenie częstości występowania specyficznych mutacji KRAS i liczby pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z terapii celowanej. Zebrano dane od 502 pacjentów z gruczolakorakiem płuc leczonych w okresie 05.2013 r. – 09.2015 r. w Centrum Medycznym Dartmouth-Hitchcock w Stanach Zjednoczonych. Mutację KRAS wykryto u 164 osób (32,7%).

W publikacji Ruppert 2020 [42] przedstawiono badanie francuskie 17 664 pacjentów z NDRP. U pacjentów tych w okresie 04.2012 r. do 04.2013 r. przeprowadzono rutynowe badania molekularne w kierunku mutacji EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PIK3CA oraz ALK. Szczegółowej analizie poddano 4 634 pacjentów (26,2%), u których stwierdzono mutację KRAS.

W publikacji Vavala 2021 [43] raportowano dane dotyczące 1325 pacjentów z Włoch, u których w okresie 05.2017 r. do 10.2017 r. zdiagnozowano zaawansowanego NDRP. Mutację w genie KRAS badano u 405 pacjentów, spośród których u 134 (33,1%) potwierdzono obecność mutacji.

Dane raportowane w przytoczonych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Charakterystyka publikacji raportujących odsetek mutacji w genie KRAS

Publikacja	Kraj	Rok/lata badania	Populacja	N	n	% mutacji w genie KRAS
Ganior 2013 [39]	Stany Zjednoczone	03.2009 r. – 06.2012 r.	Pacjenci z NDRP (wszystkie stadia)	1 683	465	27,6%

Publikacja	Kraj	Rok/lata badania	Populacja	N	n	% mutacji w genie KRAS
Dearden 2013 [40]	Europa, Ameryka Północna, Australia	Badania publikowane przed 03.2012 r.	Pacjenci z NDRP (wszystkie stadia)	2 539	625	24,6%
Biernacka 2016 [41]	Stany Zjednoczone	05.2013 r. – 09.2015 r.	Pacjenci z NDRP – gruczolakorak (wszystkie stadia)	502	164	32,7%
Ruppert 2020 [42]	Francja	04.2012 r. – 04.2013 r.	Pacjenci z NDRP (wszystkie stadia)	17 664	4 634	26,2%
Vavala 2021 [43]	Włochy	05.2017 r. – 10.2017 r.	Pacjenci z NDRP (stadium IV)	405	134	33,1%
Średni odsetek ważony liczebnością populacji						26,4%

W analizie przyjęto średni odsetek mutacji w genie KRAS ważony liczebnością populacji w poszczególnych badaniach równy 26,4%.

2.5.6. Mutacja w genie KRAS p.G12C

W celu określenia odsetka pacjentów z mutacją w genie KRAS p.G12C pośród wszystkich pacjentów z mutacją w genie KRAS poszukiwano badań, w których raportowano ten parametr w populacji pacjentów z NDRP. Oprócz publikacji Biernacka 2016 [41] oraz Ruppert 2020 [42] opisanych we wcześniejszym rozdziale odnaleziono dodatkowo publikacje: Grassino 2011 [44], Arbour 2018 [45] oraz Aredo 2019 [46].

W publikacji Grassino 2011 [44] przedstawiono dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (badanie TAILOR) porównującego erlotynib z docetakselem w drugiej linii leczenia pacjentów z NDRP. Mutację w genie KRAS zidentyfikowano u 99 z 434 pacjentów. Z kolei wśród mutacji KRAS najczęstszym rodzajem była mutacja p.G12C – wystąpiła ona u 39% pacjentów.

Publikacja Arbour 2018 [45] dotyczy pacjentów z przerzutowym lub nawrotowym NDRP z mutacją w genie KRAS, u których w latach 2014 – 2016 przeprowadzono badanie NGS w Stanach Zjednoczonych. Mutację p.G12C stwierdzono u 145 (44%) z 330 pacjentów z mutacją w genie KRAS.

Badanie Aredo 2019 [46] dotyczy 186 pacjentów z NDRP oraz co najmniej jedną mutacją w genie KRAS, którzy zostali poddani badaniom genomowym w latach 2015 – 2017 w Centrum Onkologii w Stanach Zjednoczonych. Najczęstszą mutacją w genie KRAS, występującą u 65 osób (34,9%) była mutacja p.G12C.

Tabela 24.
Charakterystyka publikacji raportujących odsetek mutacji w genie KRAS p.G12C

Publikacja	Kraj	Rok/lata badania	Populacja	N	n	% mutacji w genie KRAS p.G12C
Grassino 2011 [44]	Włochy	11.2007 r – 02.2013 r.	Pacjenci z NDRP	99	39	39,0%
Biernacka 2016 [41]	Stany Zjednoczone	05.2013 r. – 09.2015 r.	Pacjenci z NDRP – gruczolakorak (wszystkie stadia)	164	67	41,0%
Arbour 2018 [45]	Stany Zjednoczone	01.2014 r. – 10.2016 r.	Pacjenci z przerzutowym lub nawrotowym NDRP z mutacją w genie KRAS	330	145	44,0%
Aredo 2019 [46]	Stany Zjednoczone	01.2015 r. – 12.2017 r.	Pacjenci z NDRP (wszystkie stadia) i co najmniej jedną mutacją w genie KRAS	186	65	34,9%
Ruppert 2020 [42]	Francja	04.2012 r. – 04.2013 r.	Pacjenci z NDRP (wszystkie stadia)	901	374	41,5%
Średni odsetek ważony liczebnością populacji						41,1%

W analizie przyjęto średni odsetek mutacji w genie KRAS p.G12C ważony liczebnością populacji w poszczególnych badaniach równy 41,1%.

2.5.7. Stopień sprawności w skali ECOG

Jednym z kryteriów, jakie muszą spełniać pacjenci kwalifikowani do proponowanego programu lekowego jest sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

W związku z powyższym poszukiwano badań, w których raportowano stopień sprawności w skali ECOG wśród pacjentów z NDRP. Odnaleziono następujące publikacje: Ramlau 2017 [29], Ruppert 2020 [42], Rich 2021 [32].

Publikacja Ramlau 2017 [29] omawia wyniki pochodzące z rejestru INSIGHT przeprowadzonego wśród pacjentów z NDRP w okresie 11.2011 r. – 03. 2013 r. w pięciu krajach Europy, w tym w Polsce. W publikacji przedstawiono dane 696 pacjentów zebrane z czterech ośrodków w Polsce. Raportowano stan sprawności pacjentów w skali ECOG w rozróżnieniu na pacjentów z mutacją EGFR i brakiem mutacji EGFR. Dane dotyczyły pacjentów we wszystkich stadiach zaawansowania choroby. Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2 spośród wszystkich pacjentów z NDRP bez mutacji EGFR wynosił 99%.

W publikacji Ruppert 2020 [42] stan sprawności w skali ECOG został określony u 356 pacjentów z NDRP z mutacją KRAS p.G12C. Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2 wyniósł 92%.

W publikacji Rich 2021 [32] raportowano dane 1975 pacjentów z NDRP z rejestru INSIGHT z okresu 04.2016 r – 03.2020 r. Spośród nich 1464 osoby miały stadium zaawansowane choroby (stadium IIIB-IV). Terapię pierwszej linii otrzymało 877 pacjentów i dla nich dostępne były dane dotyczące stanu

sprawności w skali ECOG. U 95% pacjentów z NDRP w stadium IIIB-IV bez wcześniejszej terapii z powodu zaawansowanej choroby określono stan sprawności w skali ECOG 0-2.

Szczegółowe dane raportowane we wspomnianych publikacjach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Charakterystyka publikacji raportujących stan sprawności wg skali ECOG pacjentów z NDRP

Publikacja	Populacja	N	Stan sprawności w skali ECOG					Liczba pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2	% pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2
			0	1	2	3	4		
Ramlau 2017 [29]	Pacjenci z NDRP bez mutacji EGFR (wszystkie stadia)	359	9	275	70	5	0	354	99%
Ruppert 2020 [42]	Pacjenci z NDRP z mutacją KRAS p.G12C (nieoperacyjne stadium III lub stadium IV)	356		243	84		29	327	92%
Rich 2021 [32]	Pacjenci z NDRP bez wcześniejszej terapii z powodu zaawansowanej choroby (stadium IIIB-IV)	877	222	432	183	35	5	837	95%

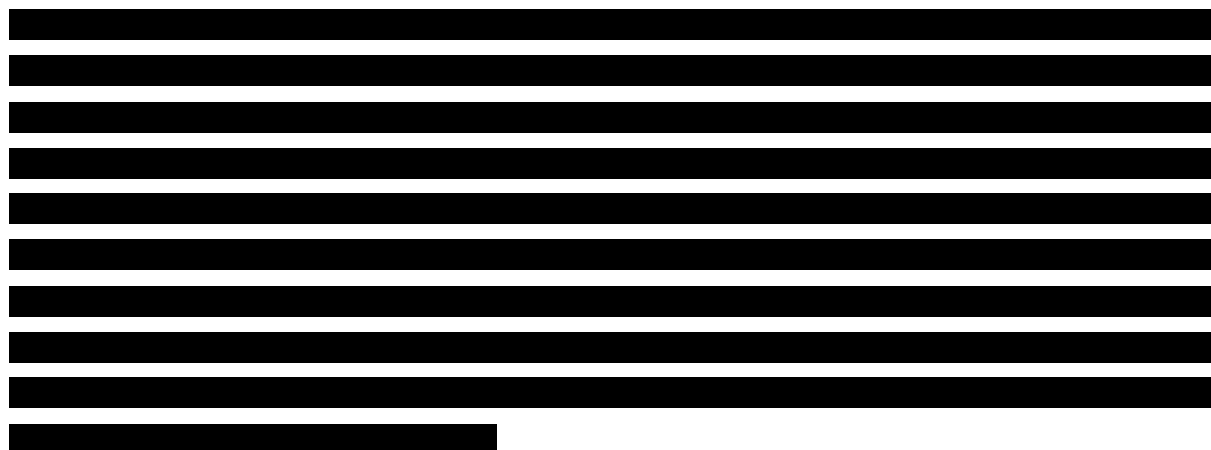
Populacja przedstawiona w publikacji Ruppert 2020 [42] najbardziej odpowiada rozważanej populacji docelowej. W związku z powyższym w analizie przyjęto odsetek pacjentów ze stanem sprawności w skali ECOG 0-2 zgodnie z danymi z publikacji Ruppert 2020 [42] równy 92%.

2.5.8. Testowanie obecności mutacji KRAS p.G12C

Przedstawione we wcześniejszych rozdziałach dane dotyczące częstości występowania mutacji KRAS p.G12C (szczegóły w rozdziale 2.5.5 oraz 2.5.6) pozwalają określić liczbę pacjentów spełniających epidemiologicznie kryteria kwalifikacji do populacji docelowej. W celu oszacowania liczby pacjentów, którzy w scenariuszu nowym będą otrzymywać Lumykras, w oszacowaniach liczebności populacji docelowej uwzględniono odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano obecność mutacji KRAS p.G12c.

Jak wskazano w APD [1], według specjalistów oraz opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej każdy pacjent rozpoczynający ścieżkę diagnostyczną w kierunku raka płuca powinien mieć przeprowadzone badania obejmujące, poza badaniami patomorfologicznymi, także badania molekularne. Również w raporcie „Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca” [47] podkreślano wagę wykonywania diagnostyki molekularnej już na wczesnym etapie ścieżki terapeutycznej pacjenta z rakiem płuca. Przytoczono w nim również dane z lat 2017-2019, dotyczące liczby wykonanych w tym okresie badań genetycznych. Jak wskazano, w okresie tym wykonano 13 242 badania genetyczne, a 1 345 pacjentów z rozpoznaniem raka płuca, u których przeprowadzono badanie genetyczne otrzymało lek w ramach programu lekowego B.6. Wartym

podkreślenia jest również fakt, że na przestrzeni tych 3 lat systematycznie rosło wykorzystanie produktu rozliczeniowego – zaawansowane badanie genetyczne, w ramach którego może być rozliczane badanie z wykorzystaniem NGS (ang. *Next Generation Sequencing*), kosztem spadku wykorzystania prostych i złożonych badań genetycznych. Należy tu zauważyć, że zgodnie z najnowszymi doniesieniami z ASCO, obecnie na świecie oraz coraz częściej w Polsce (czego wyrazem są chociażby przytoczone powyżej dane) standardem postępowania jest technika NGS, wykonywana przed I linią leczenia systemowego. Dzieje się tak dlatego, że systematycznie zwiększa się liczba ocenianych markerów molekularnych (obecnie w programie lekowym dostępne są już terapie celowane ukierunkowane na 3 markery molekularne – EGFR, w tym z mutacją T790M, ROS1, ALK, a w procesach refundacyjnych są kolejne cząsteczki chociażby dla chorych z mutacją BRAF), natomiast ilość materiału tkankowego wykorzystywana do analiz molekularnych pozostaje bardzo mała, taka sama jak w przeszłości, kiedy oceniano tylko jeden cel molekularny (EGFR). Do szerokiego przyjęcia w Polsce opisanego powyżej standardu jednoczesowej diagnostyki molekularnej, przyczyni się niewątpliwie wprowadzenie Krajowej Sieci Onkologicznej oraz zapowiadane przez Ministerstwo Zdrowia zapewnienie finansowania diagnostyki molekularnej nowotworów ze środków Funduszu Medycznego, o czym mówił Pan Minister Maciej Miłkowski podczas X Forum Pacjentów Onkologicznych w czerwcu 2022 r.



Dodatkowo, bazując na informacji, że pomimo wieloletniej dostępności leków dedykowanych pacjentom z NDRP z mutacjami w genie EGFR, diagnostyka molekularna w tym kierunku wciąż nie jest wykonywana u 30-40% pacjentów (zgodnie ze wskazaniem prof. Dariusza Kowalskiego w wywiadzie [48]), w ramach analizy wrażliwości przetestowano założenie o rozpowszechnieniu diagnostyki molekularnej z zastosowaniem techniki NGS (umożliwiającej m. in. identyfikację mutacji KRAS p.G12C) na poziomie ██████ w pierwszym roku analizy i ██████ w drugim roku analizy (scenariusz T-1).

W poniższej tabeli przedstawiono założenia analizy w zakresie odsetka pacjentów testowanych na obecność mutacji KRAS p.G12C.

Tabela 26.
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji KRAS p.G12C – analiza podstawowa i analiza wrażliwości

Wariant	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji KRAS p.G12C	
Analiza podstawowa		
Wariant T-1		

2.5.9. Podsumowanie

Poprawność przeprowadzonych na podstawie zidentyfikowanych danych oszacowań została poddana ocenie i potwierdzona przez polskich czołowych ekspertów klinicznych w czasie posiedzenia Rady Doradczej dla sotorasibu.

Tabela 27.
Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Grupa pacjentów	Odsetek z poprzedniej grupy			Źródło	Rozdział
Nowodiagnozowani z rakiem płuca	-	27 561	27 720	Dane KRN, korekta MPZ	2.5.1
Z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	79,4%	21 879	22 005	Literatura polska	2.5.2
Z NDRP w stadium III nieoperacyjnym lub IV (kiedykolwiek w przebiegu choroby)				Literatura polska i zagraniczna,	2.5.3
Poddawani leczeniu systemowemu 1. linii				Konsensus ekspertów	2.5.4
Poddawani leczeniu systemowemu 2. linii					
Poddawani leczeniu systemowemu 3. linii					
Poddawani leczeniu systemowemu 4. linii					
Razem unikatowi 2-4 linia (2 / 3-4) ^a				Dane PFS z modelu	
Z mutacją w genie KRAS ogółem	26,4%			Literatura zagraniczna	2.5.5
Z mutacją w genie KRAS p.G12C	41,1%			Literatura zagraniczna	2.5.6
Ze stanem sprawności ECOG 0-2	91,9%			Literatura zagraniczna	2.5.7
Testowani/zdiagnozowani (I rok / II rok)				Konsensus ekspertów	
Liczebność populacji docelowej	-				

a) pacjenci, u których raka płuca zdiagnozowano niekoniecznie w danym roku, jednak dla uproszczenia obliczenia z uwzględnieniem liczby pacjentów diagnozowanych

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo liczebność populacji docelowej przy uwzględnieniu maksymalnego rozważanego rozpowszechnienia testów diagnostycznych umożliwiających identyfikację m.in. mutacji KRAS p.G12C. Dodatkowo, w celu uwzględnienia niepewności oszacowań

poszczególnych parametrów populacyjnych, rozważono warianty analizy wrażliwości, w których liczebność populacji docelowej jest o 15% niższa i o 15% wyższa niż w analizie podstawowej (warianty odpowiednio P-1 i P-2).

Tabela 28.
Liczebność populacji docelowej – warianty analizy

Wariant	Oszacowania populacyjne	Odsetek pacjentów testowanych/zdiagnozowanych (I rok/ II rok)		
Analiza podstawowa	Wartości bazowe			
Wariant P-1	Wartości bazowe -15%			
Wariant P-2	Wartości bazowe +15%			
Wariant T-1	Wartości bazowe			

2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

2.6.1. Scenariusz istniejący

Jak wskazano w rozdziale 1.2.1 terapie stosowane obecnie w populacji docelowej analizy, które zastępowane będą potencjalnie przez SOT, obejmują:

- chemioterapię standardową, której reprezentatywnym przedstawicielem – zalecanym przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowanym w całym analizowanym wskazaniu – jest DOC,
- terapię skojarzoną NIN i DOC – dostępną w ramach programu lekowego B.6 w 2. linii leczenia w zawężonej populacji chorych z NDRP o dominującej postaci gruczolakoraka.

Dodatkowo pacjenci, którzy nie otrzymali w pierwszej linii terapii NDRP dostępnej w ramach programu lekowego B.6 immunoterapii i nie mają do niej przeciwwskazań, będą kandydatami do atezolizumabu lub niwolumabu w drugiej linii terapii. Jednak z powodu dostępności tych leków wyłącznie w linii 2. przy jednoczesnym wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym dla sotorasibu obejmującym linię 2., ale też 3. i kolejne – przewidywana przez ekspertów kolejność stosowanego leczenia wskazuje na stosowanie immunoterapii w linii 2., a sotorasibu w linii 3. W związku z powyższym niwolumab oraz atezolizumab nie będą zastępowane przez sotorasib. Niemniej jednak na potrzeby analizy w oszacowaniach liczebności populacji docelowej nie uwzględniono jej zawężenia dla części populacji do pacjentów po niwolumabie / atezolizumabie – założono konserwatywnie, że pacjenci będą stosować SOT już w 2. linii terapii, przez co terapia SOT została uwzględniona częściowo na wcześniejszym etapie leczenia (i przez to u większej liczby pacjentów), niż będzie to miało miejsce w rzeczywistej praktyce klinicznej. Tym niemniej zdecydowano się na takie założenie, aby odzwierciedlić obserwowaną coraz większą dominację stosowania immunoterapii w 1. linii leczenia (możliwą dzięki m.in. poszerzeniu refundacji dla pembrolizumabu od 1 stycznia 2021 r.) co przełożyło się na niemal

2,4-krotny wzrost liczby pacjentów leczonych pembrolizumabem już w pierwszym roku po poszerzeniu zakresu wskazań refundacyjnych (z 976 pacjentów w 2020 r. do 2 335 pacjentów w 2021 r. [49]). Należy spodziewać się, że liczba ta będzie dalej rosła, a wykorzystanie immunoterapii w 1. linii stanie się podstawowym schematem leczenia – do czego przyczyni się również objęcie refundacją w 1. linii leczenia NDRP atezolizumabu, w przypadku którego wniosek refundacyjny został pozytywnie oceniony przez AOTMiT w maju 2022 r. [50]. Dlatego też przyjęcie w niniejszej analizie konserwatywnego założenia o zastosowaniu SOT od 2. linii leczenia pozwala na odzwierciedlenie spodziewanego na podstawie opisanych powyżej trendów otoczenia refundacyjnego i praktyki klinicznej w chwili objęcia refundacją SOT.

W scenariuszu istniejącym w związku z brakiem refundacji SOT założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą poddawani terapii DOC lub NIN + DOC. Udziały NIN + DOC wyznaczono odnosząc liczbę osób leczonych NIN w ramach PL B.6 w 2021 r. (126), do szacowanej liczby osób otrzymujących 2. linię w tym samym roku (■■■■), otrzymując udziały NIN + DOC w 2. linii terapii na poziomie ■■■■. Po uwzględnieniu, że populację docelową w ■■■■ będą stanowić pacjenci poddawani 2. linii terapii (pozostałe ■■■■ to pacjenci poddawani 3. i 4. linii terapii), przekłada się to na rozpowszechnienie NIN + DOC w populacji docelowej na poziomie ■■■■. W ramach AW rozważono warianty, w których udziały NIN + DOC wynoszą ■■■■ (wariant U-1) i ■■■■ (wariant U-2).

Udziały DOC wyznaczono jako dopełnienie udziałów NIN + DOC do 100%.

Tabela 29.
Rozpowszechnienie terapii – scenariusz istniejący

Schemat leczenia	■■■■	■■■■
Analiza podstawowa		
SOT	0%	0%
DOC	■■■■	■■■■
NIN + DOC	■■■■	■■■■
Wariant U-1		
SOT	0%	0%
DOC	■■■■	■■■■
NIN + DOC	■■■	■■■
Wariant U-2		
SOT	0%	0%
DOC	■■■	■■■
NIN + DOC	■■■	■■■

2.6.2. Scenariusz nowy

Rozpowszechnienie SOT w scenariuszu nowym przyjęto [REDACTED]
 Liczebność populacji docelowej, która będzie otrzymywać SOT, jest więc zdeterminowana pośrednio poprzez uwzględnienie odsetka pacjentów, u których wykonywane będą testy na obecność mutacji KRAS ([REDACTED] – szczegóły w rozdziale 2.5.8). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 30.
 Rozpowszechnienie terapii – scenariusz nowy

Schemat leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza podstawowa		
SOT	[REDACTED]	[REDACTED]
DOC	[REDACTED]	[REDACTED]
NIN + DOC	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości – wariant R-1		
SOT	[REDACTED]	[REDACTED]
DOC	[REDACTED]	[REDACTED]
NIN + DOC	[REDACTED]	[REDACTED]

2.7. Koszty

Wszystkie założenia kosztowe BIA są zgodne z odpowiednimi założeniami analizy ekonomicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.7.1. Koszty leków

2.7.1.1. SOTORASIB

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

Dawka SOT przyjęta zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [5] wynosi 960 mg (osiem tabletek 120 mg) raz na dobę, przyjmowanych każdego dnia o tej samej porze. Schemat dawkowania i koszt SOT na cykl leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Koszt i dawkowanie SOT

Substancja czynna	Dawka	Schemat dawkowania	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]
SOT	960 mg	Codziennie, raz na dobę	[REDACTED]	[REDACTED]

W obliczeniach uwzględniono względną intensywność dawki (RDI – ang. *relative dose intensity*), tj. współczynnik określający proporcję faktycznie stosowanych dawek leku w stosunku do zalecanego dawkowania. RDI pozwala uwzględnić występujące w trakcie leczenia przerwy czy też zmniejszenia (co jest zgodne z ChPL Lumykras) lub pominięcia dawki leku w trakcie terapii

2.7.1.2. DOCETAKSEL

Średni, ważony sprzedażą koszt DOC, wyznaczony dla cen obwieszczeniowych, wynosi 2,24 zł za mg. W celu określenia realnego kosztu DOC wykorzystano dane sprzedażowe DGL [51]. W analizie przyjęto średni koszt jednostkowy z okresu 05.2021 r. – 04.2022 r. równy 0,79 zł/mg oraz schemat dawkowania zgodny z ChPL. RDI dla DOC przyjęto na podstawie badania SELECT-1 na poziomie 90,3% (w analizie wrażliwości 100% - wariant K-2).

Tabela 33.
Koszt i dawkowanie DOC

Substancja czynna	Dawka	Schemat dawkowania	Średni koszt leku za mg	Średni koszt leku na cykl	Średni koszt podania na cykl
DOC	75 mg/m ²	Raz na 3 tygodnie	0,79 zł / 2,24 zł	35,52 zł / 101,28 zł	130,00 zł

ceny realne / ceny oficjalne

Dodatkowo w pliku obliczeniowym analizy istnieje możliwość uwzględnienia kosztów innych niż docetaxel schematów chemioterapii – pemetreksedu, winorelbiny lub gemcytabiny. Średni oficjalny i realny koszt wspomnianych substancji (wyznaczone analogicznie jak dla DOC) oraz schematy dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Koszty i dawkowanie schematów chemioterapii

Substancja czynna	Dawka	Schemat dawkowania	Średni koszt leku za mg	Średni koszt leku na cykl	Średni koszt podania na cykl
PMX	500 mg/m ²	Raz na 3 tygodnie	0,42 zł / 1,36 zł	126,53 zł / 410,51 zł	130,00 zł
WIN	25 mg/m ²	Raz na tydzień	2,07 zł / 2,27 zł	93,54 zł / 102,63 zł	390,00 zł
GEM	1000 mg/m ²	Raz w tygodniu przez 3 tygodnie, potem tydzień przerwy	0,05 zł / 0,10 zł	63,63 zł / 135,63 zł	292,50 zł

ceny realne / ceny oficjalne

DOC reprezentuje najtańszy (w przeliczeniu na cykl w modelu) schemat chemioterapii. W związku z tym w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym zamiast kosztu DOC przyjęto koszt WIN –

najdroższego (w przeliczeniu na cykl w modelu, z uwzględnieniem kosztów podania) schematu spośród wyżej wymienionych schematów chemioterapii (wariant K-1).

2.7.1.3. NINTEDANIB

Wyznaczony na podstawie cen oficjalnych koszt NIN jest równy 0,87 zł/mg. Realny koszt jednostkowy NIN wyznaczony na podstawie danych z przetargów wynosi 0,53 zł/mg. W poniższej tabeli przedstawiono zebrane dane.

Tabela 35.
Koszt nintedanibu – dane z przetargów i limit finansowania

Szpital	Data	Moc	Jednostka miary	Liczba jednostek miary	Wielkość zamówienia [mg]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 mg [zł]
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie	05.04.2022	100mg 150mg	opak.	95 5	1185000	629 366,22	0,53
Katowickie Centrum Onkologii	04.04.2022	100mg 150mg	opak.	50 40	960000	509 866,60	0,53
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej ZOZ Głucholazy	03.03.2022	100mg 100mg 150mg	opak.	10 2 20	264000	140 206,75	0,53
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	21.02.2022	100mg	opak.	6	72000	38 239,97	0,53
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku	18.02.2022	100mg	opak.	20	240000	127 466,57	0,53
Średnia z przetargów							0,53
Limit finansowania [7]							0,85

Tabela 36.
Koszt i dawkowanie NIN

Substancja czynna	Dawka	Schemat dawkowania	Średni koszt leku za mg	Średni koszt leku na cykl	Średni koszt podania na cykl
NIN	200 mg	Dwa razy na dobę, w dniach 2 do 21 w 3 tygodniowym cyklu	0,53 zł / 0,87 zł	1 416,29 zł / 2 319,50 zł	0,00 zł

ceny realne / ceny oficjalne

Uwzględniona w obliczeniach RDI dla NIN została ustalona na podstawie badania LUME-Lung-1, wynosi ona [REDACTED]).

2.7.1.4. LEKI DODATKOWE

W analizie przyjęto, że pacjenci otrzymujący chemioterapię DOC, PMX, WIN lub GEM w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej stosują filgrastym. Schemat dawkowania filgrastymu dla DOC i PMX wyznaczono na podstawie wytycznych, i częstość tą przyjęto również dla WIN oraz GEM. Wyznaczony na podstawie cen oficjalnych z okresu 04.2021 r. – 03.2022 r. koszt filgrastymu jest równy 1,94 zł/mln j. Realną cenę filgrastymu wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych DGL. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane dane.

Tabela 37.
Koszty i dawkowanie filgrastymu– dane wykorzystane w analizie

Substancja czynna	Dawka	Schemat dawkowania	Koszt za jednostkę	Koszt na cykl		
				Lek	Podanie	Razem
Filgrastym	0,5 mln j./kg	Pierwsza dawka między 24 a 72 godziną po chemioterapii, później codziennie przez 6 dni	0,98 zł/mln j. / 1,94 zł/mln j.	69,35 zł / 138,18 zł	362,00 zł	431,35 zł / 500,18 zł

ceny realne / ceny oficjalne

W przypadku stosowania DOC lub PMX uwzględniono również premedykację deksametazonem. Koszt jednostkowy wyznaczono jako średni koszt z danych obwieszczeniowych ważony liczbą sprzedanych mg w okresie 04.2021 r. – 03.2022 r. Ponieważ dla deksametazonu nie były dostępne dane sprzedażowe DGL w analizie przyjęto, że wyznaczony koszt jest oficjalny i realny. Schemat dawkowania przyjęto na podstawie ChPL.

Tabela 38.
Koszt i dawkowanie deksametazonu

Substancja czynna	Postać	Dawka	Schemat dawkowania	Koszt za 1 mg		Średni koszt na cykl	
				NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Deksametazon	doustnie	8 mg z DOC	Dwa razy na dobę przez 3 dni zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu	0,63 zł	0,80 zł	10,01 zł	12,85 zł
		4 mg z PMX				5,01 zł	6,42 zł

Ponadto pacjenci leczenia PMX powinni otrzymywać kwas foliowy oraz witaminę B₁₂. Koszty kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂ zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [52], ponieważ substancje te nie są refundowane w leczeniu NDRP. Koszty oraz schematy dawkowania tych substancji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Koszt i dawkowanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂

Lek	Dawka	Schemat dawkowania	Koszt za 1 mg		Średni koszt na cykl	
			NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Kwas foliowy	0,8 mg ^a	1 raz na dobę przez cały cykl leczenia PMX, dodatkowo co najmniej 5 dawek przez 7 dni przed pierwszym podaniem PMX	0,00 zł	0,68 zł	0,00 zł	3,82 zł ^b
Witamina B₁₂	1 mg	1 raz na dobę co 9 tygodni, dodatkowo 1 mg przed rozpoczęciem leczenia PMX	0,00 zł	2,49 zł	0,00 zł	0,28 zł ^c

a) średnia dawka przy uwzględnieniu dostępnych opakowań leku (dawka dzienna od 0,35 do 1 mg dziennie)

b) dodatek 3,28 zł w pierwszym cyklu leczenia

c) dodatkowo 2,49 zł w pierwszym cyklu leczenia

2.7.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Założenia dotyczące pozostałych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [9]. Szczegółowy opis oszacowania powyższych kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym – analizie ekonomicznej.

Tabela 40.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	Moment naliczania kosztów	SOT	DOC	NIN + DOC
Monitorowanie	Przed progresją	75,26 zł	31,09 zł	75,26 zł
	Po progresji	31,09 zł	31,09 zł	31,09 zł
Działania niepożądane	Jednorazowo na początku leczenia	724,11 zł	183,57 zł	4 459,84 zł
Kolejna linia terapii^a	Jednorazowo w chwili wystąpienia progresji	4 957,16 zł / 5 863,98 zł	2 974,30 zł / 3 518,39 zł	2 974,30 zł / 3 518,39 zł
Opieka terminalna	Jednorazowo w chwili zgonu		6 505,57 zł	

a) koszty uwzględniają odsetek pacjentów leczonych aktywnie w ramach kolejnej linii terapii (50% dla SOT, 30% dla DOC i NIN + DOC) ceny realne / ceny oficjalne

2.8. 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:
 - warianty P-1, P-2: liczebność populacji docelowej,
 - wariant T-1: odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji KRAS p.G12C,

- parametry dotyczące udziałów leków:
 - warianty U-1, U-2: udział NIN + DOC w scenariuszu istniejącym,
- parametry dotyczące rozpowszechnienia:
 - wariant R-1: rozpowszechnienie SOT wśród zdiagnozowanych z mutacją KRAS p.G12C
- parametry kosztowe:
 - wariant K-1: koszt komparatora
 - wariant K-2: względna intensywność dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*).

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 (Aneks A.1).

3. Wyniki analizy

Przedstawione w dalszych rozdziałach wyniki analizy dotyczą wyłącznie populacji docelowej, czyli populacji chorych, u których wykonano badanie diagnostyki molekularnej, uświadamiające obecność mutacji KRAS p.G12C. Nie analizowano natomiast pozostałej części populacji, w której nie wykonano tych badań, ponieważ bez potwierdzenia obecności mutacji KRAS p.G12C, SOT nie będzie stosowanych u tych pacjentów. Wydatki dotyczące tej grupy pacjentów będą takie same w obu scenariuszach i jako nieróżniące zostały pominięte w niniejszej analizie.

[Redacted text block]

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]

3.2. Scenariusz istniejący

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.3. Scenariusz nowy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.4. Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.5. Podsumowanie

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

Tabela 48.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

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

Tabela 49.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii SOT odbywać się będzie w ramach programu lekowego B.6. uzupełnionego o proponowane zapisy właściwe dla SOT na zasadach analogicznych do aktualnie funkcjonującego programu leczenia niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca. Takie rozwiązanie legislacyjne nie ma 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 sotorasibu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię niedrobnokomórkowego raka płuca. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie raka płuca będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Lumykras®. Sotorasib podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie sotorasibu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Podjęcie decyzji o finansowaniu SOT ze środków publicznych nie spowoduje 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 SOT udostępni pacjentom z populacji docelowej pierwszą terapię ukierunkowaną molekularnie na mutację KRAS p.G12C, co, mając na uwadze udowodniony wpływ terapii SOT na OS i PFS, niewątpliwie poprawi ich rokowanie dotyczące przeżycia oraz zaadresuje istniejącą obecnie w tej grupie chorych niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (obecnie mogą oni otrzymać jedynie chemioterapię, która charakteryzuje się ograniczoną skutecznością i ze względu na swoje niespecyficzne działanie, wiąże się z występowaniem uogólnionych silnych toksyczności). Umożliwiłoby to więc dołączenie chorych na NDRP z mutacją KRAS p.G12C do grupy pacjentów, dla których możliwe jest prowadzenie celowanego leczenia, stanowiącego obecnie złoty standard postępowania terapeutycznego w onkologii. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń, w tym do leczenia celowanego, które jest dostępne dla chorych z

innymi mutacjami) należy więc rozważyć finansowanie SOT we wnioskowanej populacji pacjentów w Polsce.

Tabela 50.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu SOT 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
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, w tym dostępu do leczenia celowanego, będącego złotym standardem postępowania w terapii onkologicznej.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie SOT pozwoli na udostępnienie pierwszego leczenia ukierunkowanego molekularnie na mutację KRAS p.G12C pacjentom z NDRP z tą mutacją. Obecnie chorzy ci mogą otrzymać jedynie niespecyficzną chemioterapię, której stosowanie wiąże się z ograniczoną skutecznością i ogólnoustrojową toksycznością, a więc istnieje w tej grupie silna niezaspokojona potrzeba medyczna dostępu do nowoczesnych terapii celowanych. Aktualnie żaden lek dedykowany pacjentom z mutacją KRAS p.G12C nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnej linii leczenia NDRP. Wprowadzenie SOT do refundacji, jako leczenia o udowodnionym wpływie na OS i PFS znacznie poprawi rokowanie tych pacjentów i będzie stanowić odpowiedź na ich potrzeby.
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 sotorasibu we wskazanej populacji docelowej pozwoli na zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej ze względu na udowodniony dla SOT wpływ na OS i PFS oraz jakość życia, przy zachowaniu akceptowalnego, stabilnego profilu bezpieczeństwa. Pozwoli to na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla tych pacjentów o pierwszą ukierunkowaną molekularnie terapię.
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.

Analiza aspektów etycznych i społecznych

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 i wnioski

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Lumykras® ze środków publicznych spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Finansowanie SOT w populacji docelowej pozwoli na poprawę rokowania u pacjentów z NDRP i stwierdzoną mutacją KRAS p.G12C, dla których nie jest dostępna obecnie żadna inna terapia celowana. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. 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 przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niemniej jednak zasadność przeprowadzonych na podstawie zidentyfikowanych danych oszacowań została poddana ocenie i potwierdzona przez czołowych polskich ekspertów klinicznych podczas posiedzenia Rady Doradczej dla sotorasibu, a niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- W ramach chemioterapii standardowej, stosowanej przez pacjentów w scenariuszu istniejącym, uwzględniono wyłącznie koszty docetakselu jako jej reprezentatywnego przedstawiciela, o najniższym koszcie na cykl (założenie konserwatywne). 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.

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sotorasibu (Lumykras®, SOT) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością mutacji p.G12C w genie KRAS (ang. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich), a zasadność przeprowadzonych na podstawie zidentyfikowanych danych oszacowań została poddana ocenie i zaakceptowana przez polskich ekspertów klinicznych. Liczbę pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do populacji docelowej wyznaczono z uwzględnieniem częstości przeprowadzania testów genetycznych potwierdzających obecność danych czynników molekularnych (w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z potwierdzoną odpowiednimi badaniami obecnością mutacji KRAS p.G12C).

W oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, opinie polskich ekspertów klinicznych oraz dane NFZ ustalono, że terapie stosowane obecnie w populacji docelowej analizy, które zastępowane będą potencjalnie przez SOT, obejmują chemioterapię standardową – jako jej reprezentanta przyjęto DOC oraz terapię skojarzoną NIN i DOC (dostępną w ramach programu lekowego B.6 w 2. linii leczenia w zawężonej populacji chorych z NDRP o dominującej postaci gruczolakoraka). Dodatkowo pacjenci, którzy nie otrzymali dostępnej w ramach programu lekowego B.6 immunoterapii w pierwszej linii terapii NDRP i nie mają do niej przeciwwskazań, będą kandydatami do atezolizumabu lub niwolumabu w drugiej linii terapii. Co istotne, z powodu dostępności tych leków wyłącznie w linii 2. przy jednoczesnym wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym dla sotorasibu obejmującym linie 2., 3. i kolejne – przewidywana przez ekspertów praktyka kliniczna kolejność stosowanego leczenia będzie uwzględniać u takich pacjentów immunoterapię w linii 2., a sotorasib w linii 3. W związku z powyższym niwolumab oraz atezolizumab nie będą zastępowane przez sotorasib.

Założono, że w przypadku wszystkich pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla sotorasibu z potwierdzoną w badaniach molekularnych obecnością mutacji KRAS p.G12C, wdrożona zostanie terapia sotorasibem. Tym samym głównym czynnikiem determinującym rozpowszechnienie SOT w populacji docelowej jest rozpowszechnienie diagnostyki molekularnej.

Przebieg terapii pacjentów określono zgodnie z rozkładem kohorty uzyskanym w modelu uwzględnionym w analizie ekonomicznej. Model ten bazował na najlepszych dostępnych danych w zakresie przeżycia pacjentów stosujących SOT oraz DOC i NIN +DOC w populacji docelowej analizy.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych sotorasibu (Lumykras®) w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego. Należy jednak podkreślić, że [REDACTED] wydatków płatnika publicznego uzasadniony jest znacznym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji, co w konsekwencji wiązało się ze znacznym wydłużeniem czasu trwania terapii względem obecnie dostępnych opcji terapeutycznych

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Sotorasib (Lumykras®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C. HTA Consulting 2022.
2. ██████████
3. NICE. Single technology appraisal. Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutated, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID3780]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta781/documents/committee-papers> (4.5.2022).
4. (2022) Lumykras. Authorisation details. EMA Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lumykras> (10.6.2022).
5. Charakterystyka produktu leczniczego. Lumykras. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154095/anx_154095_pl.pdf (30.3.2022).
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696&type=3> (28.3.2022).
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r> (12.7.2022).
8. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (18.2.2022).
9. ██████████ Analiza ekonomiczna. Sotorasib (Lumykras®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji KRAS p.G12C. HTA Consulting 2022.
10. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (12.1.2022).
11. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (13.1.2022).
12. ██████████
13. Więckowska B. (2015) Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: https://ssl-kolegia.sgh.waw.pl/pl/KES/struktura/IGS-KES/struktura/KUS/publikacje/Documents/2015_3_onkologiapl20150210.pdf (18.2.2022).
14. (2022) Tecentriq® (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/2022%2005%2010%20OT%20AWA%20Tecentriq%20OT.4231.17.2022%20BIP_REOPTR.pdf (24.5.2022).
15. Analiza wpływu na budżet. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. HTA Consulting 2018 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_4_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_1_linia_2018.09.25.pdf (13.5.2022).
16. Analiza wpływu na budżet. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłasnkonabłonkowym. HTA Consulting 2018 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 (13.5.2022).
17. Analiza wpływu na budżet. Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting 2020 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf (13.5.2022).
18. Radzikowska E, Głaz P. (2000) [Lung cancer--differences of incidence between the sexes]. *Pneumonol Alergol Pol* 68(9–10):417–424.




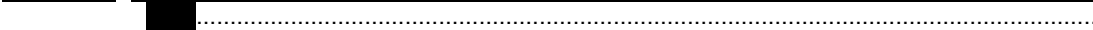

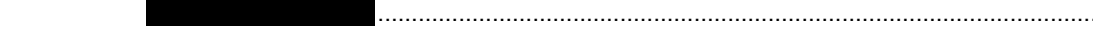

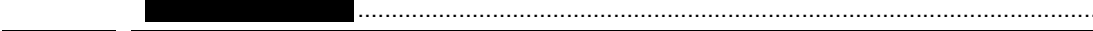



19. Chmielewska E, Jaśkiewicz P. (2001) Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology* 51(3):233–233.
20. Słowik-Gabryelska A, Sokołowski J. (2000) Badania epidemiologiczne chorych na raka płuca leczonych w ciągu dziesięciu lat, w wybranym rejonie województwa Kujawsko-Pomorskiego. *Onkol.Pol.* (3):129–135.
21. Durda K, Kąklewski K, Gupta S, Szydłowski M, Baszuk P, Jaworska-Bieniek K, Sukiennicki G, Kaczmarek K, Waloszczyk P, Narod S, Lubiński J, Jakubowska A. (2017) Serum folate concentration and the incidence of lung cancer. *PLoS One* 12(5):e0177441.
22. Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzencand 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.
23. Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczesniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. (2012) Gene expression from bronchoscopy obtained tumour samples as a predictor of outcome in advanced inoperable lung cancer. *PLoS One* 7(7):e41379.
24. 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.
25. Radwan-Röhrenscheff P, Burakowska B. (2012) [Virtual bronchoscopy and bronchofiberoscopy--a comparison of diagnostic value in assessment of centrally localized lung tumor]. *Pneumonol Alergol Pol* 80(2):127–139.
26. 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]. *Przegl Lek* 66(8):424–432.
27. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. (2014) Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 30(3):447–461.
28. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
29. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett* 14(5):5611–5618.
30. Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. (2019) Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 42(3):292–297.
31. Soares M, Antunes L, Redondo P, Borges M, Hermans R, Patel D, Grimson F, Munro R, Chaib C, Lacoïn L, Daumont M, Penrod JR, O'Donnell JC, Bento MJ, Rocha Gonçalves F. (2020) Real-world treatment patterns and survival outcomes for advanced non-small cell lung cancer in the pre-immunotherapy era in Portugal: a retrospective analysis from the I-O Optimise initiative. *BMC Pulm Med* 20(1):240.
32. Rich P, Mitchell RB, Schaefer E, Walker PR, Dubay JW, Boyd J, Oubre D, Page R, Khalil M, Sinha S, Boniol S, Halawani H, Santos ES, Brenner W, Orsini JM, i in. (2021) Real-world performance of blood-based proteomic profiling in first-line immunotherapy treatment in advanced stage non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 9(10):e002989.
33. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. (2007) Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 83(2):409–417; discussion in 417-418.
34. (2022) Proponowany program lekowy B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).
35. 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 IUNG cancer maNagement) study. *Lung Cancer* 74(3):462–468.
36. 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* 14:139.
37. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clin Lung Cancer* 17(5):449-460.e7.
38. 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.
39. Gainor JF, Varghese AM, Ou S-HI, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, Pawlak A, Mino-Kenudson M, Yeap BY, Riely GJ, Iafrate AJ, Arcila ME, Ladanyi M, Engelman JA, Dias-Santagata D, i in. (2013) ALK rearrangements are

- mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 19(15):4273–4281.
40. Dearden S, Stevens J, Wu Y-L, Blowers D. (2013) Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol* 24(9):2371–2376.
 41. Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson JD, Abreu FB de, Black CC, Gutmann EJ, Liu X, Tafe LJ, Amos CI, Tsongalis GJ. (2016) The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet* 209(5):195–198.
 42. Ruppert A-M, Beau-Faller M, Debievre D, Ouafik L, Westeel V, Rouquette I, Mazières J, Bringuier P-P, Monnet I, Escande F, Ricordel C, Merlio J-P, Janicot H, Lemoine A, Foucher P, i in. (2020) Outcomes of Patients With Advanced NSCLC From the Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique Biomarkers France Study by KRAS Mutation Subtypes. *JTO Clin Res Rep* 1(3):100052.
 43. Vavala T, Malapelle U, Veggiani C, Ludovini V, Papotti M, Leone A, Graziano P, Minari R, Bono F, Sapino A, Manotti L, Troncione G, Pisapia P, Giraldo S, Buffoni L, i in. (2021) Molecular profiling of advanced non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy approach: a multicenter Italian observational prospective study of biomarker screening in daily clinical practice. *J Clin Pathol* clinpath-2020-207339.
 44. Garassino MC, Marabese M, Rusconi P, Rulli E, Martelli O, Farina G, Scanni A, Brogginini M. (2011) Different types of K-Ras mutations could affect drug sensitivity and tumour behaviour in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 22(1):235–237.
 45. Arbour KC, Jordan E, Kim HR, Dienstag J, Yu HA, Sanchez-Vega F, Lito P, Berger M, Solit DB, Hellmann M, Kris MG, Rudin CM, Ni A, Arcila M, Ladanyi M, i in. (2018) Effects of Co-occurring Genomic Alterations on Outcomes in Patients with KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 24(2):334–340.
 46. Aredo JV, Padda SK, Kunder CA, Han SS, Neal JW, Shrager JB, Wakelee HA. (2019) Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small cell lung cancer outcomes. *Lung Cancer* 133:144–150.
 47. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Raport pod patronatem: Narodowego Instytutu Onkologii – PIB, Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Patologów Dostęp: <https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%C5%81UCA%20v5.pdf> (7.7.2022).
 48. Lekarza Ś. (2019) Diagnostyka molekularna i leczenie ukierunkowane na EGFR. Dostęp: <https://swiatlekarza.pl/diagnostyka-molekularna-i-leczenie-ukierunkowane-na-egfr/> (7.7.2022).
 49. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (11.7.2022).
 50. Tecentriq® (atezolizumab) w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z rozszanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokiej ekspresji PD-L1. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7693-28-2022-zlc> (8.7.2022).
 51. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8226.html> (12.7.2022).
 52. Medycyna praktyczna dla pacjentów. Kwas foliowy. Dostęp: https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=479 (7.7.2022).

9. Spis elementów

9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2022 roku	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2022 roku	13
Tabela 3.	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	13
Tabela 4.	Liczebność populacji rejestracyjnej w 2022 roku	14
Tabela 5.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	15
Tabela 6.	Liczba zachorowań i zgonów – rak oskrzela i płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+) - dane z KRN oraz prognoza na lata 2020-2024	20
Tabela 7.	Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015	21
Tabela 8.	Liczba zachorowań na raka płuca i oskrzela w populacji osób dorosłych (wiek 15+) - dane z KRN skorygowane o odsetek z publikacji Więckowska 2015	21
Tabela 9.	Odsetek pacjentów z NDRP – wartości przyjęte w analizach dla leków Alecensa®, Keytruda® oraz Opdivo®	22
Tabela 10.	Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca – dane z badań polskich	22
	23
Tabela 12.	Stadium zaawansowania choroby w chwili diagnozy – dane literaturowe	24
Tabela 13.	Odsetek pacjentów z NDRP diagnozowanym w stadium IIIB oraz IV – dane literaturowe	25
Tabela 14.	Odsetek pacjentów diagnozowanych z NDRP w stadium III nieoperacyjnym oraz IV – dane uwzględnione w analizie	25
	26
Tabela 16.	Odsetek pacjentów z progresją ze stadium I-III do IV – dane literaturowe	26
Tabela 17.	Odsetek pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub IV – dane uwzględnione w analizie	27
	27
Tabela 19.	Odsetek pacjentów poddawanych kolejnym liniom leczenia – dane literaturowe	28
Tabela 20.	Odsetek pacjentów poddawanych kolejnym liniom leczenia – konsensus ekspertów, dane uwzględnione w analizie	28
Tabela 21.	Liczba pacjentów w stadium III nieoperacyjnym lub stadium IV leczonych w ramach poszczególnych linii terapii	29
Tabela 22.	Nowi pacjenci w stadium III nieoperacyjnym lub stadium IV leczeni w ramach 2–4 linii	29
Tabela 23.	Charakterystyka publikacji raportujących odsetek mutacji w genie KRAS	30
Tabela 24.	Charakterystyka publikacji raportujących odsetek mutacji w genie KRAS p.G12C	32
Tabela 25.	Charakterystyka publikacji raportujących stan sprawności wg skali ECOG pacjentów z NDRP	33
Tabela 26.	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji KRAS p.G12C – analiza podstawowa i analiza wrażliwości	35
Tabela 27.	Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa	35
Tabela 28.	Liczebność populacji docelowej – warianty analizy	36
Tabela 29.	Rozpowszechnienie terapii – scenariusz istniejący	37
Tabela 30.	Rozpowszechnienie terapii – scenariusz nowy	38
	39
Tabela 32.	Koszt i dawkowanie SOT	39
Tabela 33.	Koszt i dawkowanie DOC	40
Tabela 34.	Koszty i dawkowanie schematów chemioterapii	40

Tabela 35.	Koszt nintedanibu – dane z przetargów i limit finansowania.....	41
Tabela 36.	Koszt i dawkowanie NIN.....	41
Tabela 37.	Koszty i dawkowanie filgrastymu– dane wykorzystane w analizie.....	42
Tabela 38.	Koszt i dawkowanie deksametazonu.....	42
Tabela 39.	Koszt i dawkowanie kwasu foliowego i witaminy B ₁₂	43
Tabela 40.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie.....	43
		45
		46
		47
		47
		47
		48
		48
		49
		49
Tabela 48.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	50
Tabela 49.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej.....	50
Tabela 50.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu SOT ze środków publicznych	52
Tabela 51.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet.....	64
Tabela 52.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	66
		67
		67
Tabela 55.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed (Opdivo – aktualizacja przeszukania).....	69
Tabela 56.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed (Opdivo – aktualizacja przeszukania).....	69
Tabela 57.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Główna Biblioteka Lekarska (wybrany zakres lat od 2020 do 2022)	70

9.2. Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań dotyczących epidemiologii NDRP odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych.....	71
------------	--	----

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

Tabela 51.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 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.	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:	
<ul style="list-style-type: none"> • obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, 	
<ul style="list-style-type: none"> • docelowej, wskazanej we wniosku, 	Rozdz. 1.2
<ul style="list-style-type: none"> • 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. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji, 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
§ 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. 3
§ 6.4.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<p>11. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>12. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
§ 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.	Rozdz. 0
§ 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.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 8

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego 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 52.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr (wartość w analizie podstawowej)	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie	Parametr do zmiany w pliku obliczeniowym
Liczebność populacji docelowej (wartość podstawowej)	P-1	Wartości podstawowe -15%	Rozdz. 2.5.9	Arkusz <i>BIA Settings</i> Np. Komórka C5
	P-2	Wartości podstawowe +15%		
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji KRAS p.G12C I rok/II rok	T-1		Rozdz. 2.5.8	Arkusz <i>BIA Settings</i> Komórki C31, D31
Rozpowszechnienie SOT wśród zdiagnozowanych z mutacją KRAS p.G12C	R-1		Rozdz. 2.6.2	Arkusz <i>BIA Settings</i> Komórki H39, I39, J39
Udział NIN + DOC w scenariuszu istniejącym	U-1		Rozdz. 2.6.1	Arkusz <i>BIA Settings</i> Komórki C41, D41, E41
	U-2			
Koszt komparatora (Docetaksel)	K-1	Winore bina	Rozdz. 2.6.1	Arkusz <i>Settings</i> Komórka E96
Względna intensywność dawki ()	K-2		Rozdz. 2.8	Arkusz <i>Costs</i> Komórki E12, E20, E27

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

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

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

A.2. Epidemiologia

W celu odnalezienia danych niezbędnych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono aktualizację przeszukania bazy PubMed [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>] oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej [<https://www.gbl.waw.pl/>] zamieszczonej w analizie wpływu na budżet dla leku Opdivo [17]. Przeszukania były pierwotnie przeprowadzone w ramach analiz wpływu na budżet dla leków Keytruda® [16] oraz Alecensa® [15]. Wykorzystane strategie oraz otrzymane wyniki zaprezentowano poniżej (Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57).

Tabela 55.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed (Opdivo – aktualizacja przeszukania)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	lung OR lungs	1 033 531
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	5 128 502
#3	#1 AND #2	436 633
#4	"Lung Neoplasms"[Mesh]	254 132
#5	#3 OR #4	444 727
#6	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	88 825
#7	#5 OR #6	445 381
#8	"first line" OR "1st line" OR "I line" OR "I line"	97 553
#9	(stage OR degree OR level) AND (IIIB OR IV OR IIIB/IV OR IIIB-IV)	189 946
#10	#7 AND #9	13 004
#11	#10 AND #8	1 323
#12	"2020/01/01"[Date – Publication]	250
Data ostatniego przeszukania: 20 stycznia 2022		

Tabela 56.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed (Opdivo – aktualizacja przeszukania)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	lung OR lungs	1 034 217
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	5 132 001
#3	"Lung Neoplasms"	238 903
#4	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NDRP OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"	88 941
#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	5 605 652
#6	#1 AND #2	436 945
#7	(#6 OR #3 OR #4) AND #5	118 654

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#8	Poland OR Polish	403 070
#9	#7 AND #8	1 502
#10	Filters: Publication date from 2020/09/01	163
Data przeszukania: 24 stycznia 2022		

Tabela 57.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Główna Biblioteka Lekarska (wybrany zakres lat od 2020 do 2022)

Zapytanie / słowo klucz	Nowe wyniki
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – EPIDEMIOLOGIA	0
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - KLASYFIKACJA	0
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - LECZENIE	3
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - FARMAKOTERAPIA	7
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - DIAGNOSTYKA	4
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - GENETYKA	5
Data ostatniego przeszukania: 28 stycznia 2022	

Łącznie odnaleziono 432 publikacje. Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 7 publikacji (selekcje przeprowadzono również pod kątem powtarzających się tytułów). Finalnie do dalszej analizy włączono 5 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

