



Cemiplimab (Libtayo[®]) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, formułowanie wniosków, raport końcowy

[REDACTED] koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel. /fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o. o.

ul. Hrubieszowska 2, 01-209 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	8
2 Metodyka.....	10
2.1 Populacja.....	10
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	10
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	13
2.1.2.1 Liczba zachorowań na raka płuca w Polsce	14
2.1.2.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca.....	16
2.1.2.3 IIIB/C i IV stopień zaawansowania	16
2.1.2.4 Częstość testowania w kierunku mutacji <i>EGFR</i>	17
2.1.2.5 Częstość braku mutacji <i>EGFR</i> oraz rearanzacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>	18
2.1.2.6 Częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1	18
2.1.2.7 Ekspresja PD-L1.....	19
2.1.2.8 Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1	20
2.1.2.9 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	21
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	24
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	25
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	31
2.2 Perspektywa analizy	31
2.3 Horyzont czasowy analizy	32
2.4 Analizowane koszty	32
2.4.1 Koszt wnioskowanego leku	32
2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku ...	32
2.4.1.2 Koszt cemiplimabu	33
2.4.2 Koszty chemioterapii w leczeniu skojarzonym	36
2.4.3 Koszty komparatorów	38
2.4.3.1 Koszty monoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	38
2.4.3.2 Koszty pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny - w raku niepłaskonabłonkowym, z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%.....	40
2.4.3.3 Koszty pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną - w raku płaskonabłonkowym lub NOS, z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%	40
2.4.3.4 Koszty niwolumabu, ipilimumabu i chemioterapii.....	40
2.4.4 Koszty podania	42

2.4.5	Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	42
2.4.6	Koszty kolejnej linii leczenia	43
2.4.7	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	45
2.5	Scenariusze analizy	47
2.5.1	Scenariusz istniejący	47
2.5.2	Scenariusze nowe	48
2.6	Analiza wrażliwości	54
2.7	Walidacja modelu	54
3	Wyniki	55
3.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	55
3.2	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	55
3.3	Scenariusz minimalny	65
3.4	Scenariusz maksymalny	74
3.5	Analiza wrażliwości	83
4	Ograniczenia i dyskusja	84
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	87
6	Wnioski	88
7	Aneks	89
7.1	Projekt programu lekowego	89
7.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	114
	Spis rycin	116
	Spis tabel	117
	Bibliografia	121

Wykaz skrótów i akronimów

AK	Analiza Kliniczna
ALK	Gen znajdujący się na chromosomie 2p23
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
ECOG	Skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Gen znajdujący się w regionie chromosomalnym 7p11.2
HHI	inhibitor szlaku Hedgehog (ang. <i>hedgehog pathway inhibitor</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
laBCC	miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry (ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i>)
laCSCC	miejscowo zaawansowany rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (ang. <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
mBCC	przerzutowy rak podstawnokomórkowy skóry (ang. <i>metastatic basal cell carcinoma</i>)
mCSCC	przerzutowy rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (ang. <i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOS	Typ raka niedrobnokomórkowego bez możliwości ustalenia podtypu morfologicznego (ang. <i>not otherwise specified</i>)
NSCLC	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung carcinoma</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand-1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	Program lekowy
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
ROS1	Gen znajdujący się na chromosomie 6122
RSM	Rak szyjki macicy

RSS

umowa podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

WHO

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 \geq 1%, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanzacji w genach *ALK* lub *ROS1*, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Analizę kosztów terapii cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%, przeprowadzono na tle kosztów monoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem. Wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%, analizę kosztów leczenia przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej: pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów, przegląd badań klinicznych i rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przegląd danych AOTMiT - ocenionych wniosków refundacyjnych w I linii immunoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. W analizie uwzględniono koszty leków dostępnych w ramach programu lekowego B.6, koszty podania, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny i leczenie populacji docelowej lekami finansowanymi w ramach PL B.6 oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w ramach PL B.6 i częściowe przejęcie pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii (populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%), pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%). Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej przez Wnioskodawcę ceny Libtayo® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. Poniższy opis ograniczono do przedstawienia wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka ze względu na fakt, że przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne. Wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w dalszych rozdziałach analizy.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej, tj. pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 1% oszacowano na [REDACTED] w I i II roku refundacji. Liczbę pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50% określono na [REDACTED], a liczbę chorych z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% oszacowano na [REDACTED]. W wariantcie podstawowym założono, że liczba pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50%, którzy w I linii będą leczeni cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny wyniesie [REDACTED]. W populacji chorych z NDRP i ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%, liczba leczonych pacjentów będzie wynosiła [REDACTED].

Dla wariantu podstawowego, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny we wskazaniu dotyczącym I linii leczenia pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 1% wyniosą [REDACTED], w tym koszty wnioskowanej technologii wynoszące [REDACTED].

██████████. Oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Libtayo® w leczeniu skojarzonym z chemioterapią w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████

Dla wariantu minimalnego, oszczędności budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią, w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████

Dla wariantu maksymalnego, oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w leczeniu skojarzonym w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████

Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla cemiplimabu (preparat Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny rozszerzy wybór terapii dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do I linii immunoterapii i charakteryzujących się ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oraz brakiem mutacji w genie *EGFR* i rearanzacji w genach *ALK* lub *ROS1*. Jednocześnie refundacja Libtayo® w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności wynikające z niższej ceny efektywnej leku w porównaniu do większości aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w PL B.6.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny, w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 \geq 1%, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* lub *ROS1*, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone (kryteriami włączenia do programu lekowego; doprecyzowuje ono stopień zaawansowania klinicznego nowotworu) względem wskazania rejestracyjnego cemiplimabu ujętego w ChPL Libtayo®: stosowanie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na \geq 1% komórek guza, bez mutacji w genie *EGFR* oraz bez rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Obecnie w Polsce pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (Obwieszczenie MZ). Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.6. w I linii leczenia NDRP, bez mutacji w genie *EGFR* oraz bez rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* należą:

- z ekspresją PD-L1 \geq 50%:
 - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®), atezolizumab (Tecentriq®), cemiplimab (Libtayo®),
- z ekspresją PD-L1 < 50%:
 - w raku niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
 - w raku płaskonabłonkowym lub NOS - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
 - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny (Obwieszczenie MZ).

Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

W związku z powyższym analizę kosztów terapii lekiem Libtayo® w skojarzeniu z chemioterapią, wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%, przeprowadzono na tle kosztów monoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem. Wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 w

zakresie 1-49%, analizę kosztów terapii lekiem Libtayo® w skojarzeniu z chemioterapią, przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej - pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja (P)	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 \geq 1%, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> i rearanżacji w genach <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> , kwalifikowani do pierwszej linii leczenia.
Interwencja (I)	cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, • pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, • niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny, • monoterapia pembrolizumabem, • monoterapia atezolizumabem, • monoterapia cemiplimabem, • chemioterapia*.
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego B.6, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	<ul style="list-style-type: none"> • scenariusz istniejący: aktualnie realizowany • scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Libtayo® we wnioskowanym wskazaniu

* komparator techniczny do przeprowadzenia porównania pośredniego z poszczególnymi komparatorami

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.5).

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, preparat Libtayo® zarejestrowany jest w:

- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*, mCSCC lub *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii,
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. *locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC lub *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (ang. *hedgehog pathway inhibitor*, HHI),
- monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek guza, bez mutacji w genie *EGFR*, bez rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, u których występuje: miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP,
- skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, bez mutacji w genie *EGFR*, bez rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, u których występuje: miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP,
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry

Liczebność populacji z rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry przyjęto za analizą wpływu na budżet dla powyższej populacji (Libtayo® cSCC BIA 2020; tabela 6, str. 25). Zgodnie z analizą, liczba nowych pacjentów z zaawansowanym cSCC wyniesie 142, 147 i 152, odpowiednio w I, II i III roku analizy. Powyższe oszacowanie dotyczyło 2021, 2022 i 2023 roku. Z uwagi na objęcie cemiplimabu refundacją w cSCC od listopada 2021, powyższe oszacowania należy odnieść do okresu przesuniętego o rok.

Rak podstawnokomórkowy skóry

Liczebność populacji z rakiem podstawnokomórkowym skóry przyjęto za opinią ekspertów klinicznych zaprezentowaną w analizie weryfikacyjnej dla wniosku dotyczącego Libtayo® w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (Libtayo® BCC AWA 2022; tabela 6, str. 16). Zgodnie z opinią ekspertów, liczba dorosłych pacjentów z BCC z przerzutami odległymi lub z BCC miejscowo zaawansowanym wynosi od 200 (prof. Mackiewicz) do 400 osób (dr Bal).

Jeden z ankietowanych ekspertów wskazał, że liczebność wspomnianej populacji wynosi 50 - 60 osób (prof. Rutkowski). Analitycy Agencji zwrócili uwagę na prawdopodobieństwo zaniżenia tych oszacowaniach ze względu na fakt, że dotyczą jedynie pacjentów leczonych w ramach programów lekowych - ekspert jako źródło wskazał dane SMPT (System Monitorowania Programów Terapeutycznych). W związku z powyższym dane te nie zostały uwzględnione w poniższych oszacowaniach.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Liczebność populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych przedstawionej w analizie weryfikacyjnej dla wniosku dotyczącego Libtayo® w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (Libtayo® NDRP AWA 2022; tabela 7, str. 19). Zgodnie z opinią ekspertów, liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Polsce wynosi od ok. 19 000 - ok. 30 000 chorych.

Wskazanie rejestracyjne leku Libtayo® dotyczy zastosowania w u pacjentów, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii (stopień zaawansowania IIIb/IIIc) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) NDRP. Odsetek pacjentów ze stopniem IIIb/IIIc oraz IV przyjęto za oszacowaniem z AWA 062/2017 oraz analizą BIA dla leku Keytruda® (Keytruda® NDRP BIA 2017, Keytruda® NDRP AWA 2017). Wspomniane oszacowanie oparte było na średniej wartości z przeglądu badań (Barni 2015, Carrato 2014, Aberle 2013) i wyniosło 67,24%. Odsetek pacjentów bez mutacji w genie *EGFR*, bez rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* przyjęto za danymi opublikowanymi w dokumencie BIA Opdivo 2020 (numer zlecenia MZ 039/2021) - 85,4% (Opdivo® NDRP BIA 2020).

Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 przyjęto za badaniem EXPRESS (Dietel 2019), opartym na rzeczywistej praktyce klinicznej, dotyczącym częstości występowania ekspresji PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Częstość występowania ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ wynosiła 26,6%, a PD-L1 $\geq 1\%$ - 53,5%.

Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez mutacji w genie *EGFR*, bez rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP wynosi ok. 2 902 - 8 401 pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz ok. 5 837 - 16 897 chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (Tab. 2).

Tab. 2 Oszacowanie liczebności wszystkich pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (Libtayo®).

Parametr	Wartość parametru
Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	19 000 - 55 000*
Odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stopień IIIb/IIIc) lub uogólnionym (IV stopień) NDRP	67,24%
<i>Liczba pacjentów</i>	12 776 - 36 982
Odsetek pacjentów bez mutacji <i>EGFR</i> , rearanżacji <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>	85,4%
<i>Liczba pacjentów</i>	10 911 - 31 583
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	26,6%
Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	53,5%
<i>Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$</i>	2 902 - 8 401
<i>Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$</i>	5 837 - 16 897

*wg opinii odpowiednio dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr n. med. Wiesława Bal.

Rak szyjki macicy

Liczebność populacji z rakiem szyjki macicy przyjęto za opinią ekspertów klinicznych przedstawioną w analizie weryfikacyjnej dla wniosku dotyczącego leku Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym

rakiem szyjki macicy (Avastin® RSM AWA 2020; tabela 8, str. 18). Zgodnie z opinią prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, liczba nowych zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce wynosi ok. 300 rocznie w stadium pierwotnego uogólnienia. Liczba chorych z nawrotem choroby poza możliwościami leczenia miejscowego lub uogólnieniem choroby wynosi ok. 500 rocznie.

Tab. 3. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Rak kolczystokomórkowy skóry (płaskonabłonkowy)	142 - 152	Libtayo® cSCC BIA 2020; tabela 6, str. 25
Rak podstawnokomórkowy skóry	200 - 400	Libtayo® BCC AWA 2022; tabela 6, str. 16
Niedrobnokomórkowy rak płuca z ekspresją PD-L1 \geq 50%	2 902 - 8 401	Libtayo® NDRP AWA 2022; tabela 7, str. 19; obliczenia własne
Niedrobnokomórkowy rak płuca z ekspresją PD-L1 \geq 1%	5 837 - 16 897	Libtayo® NDRP AWA 2022; tabela 7, str. 19; obliczenia własne
Rak szyjki macicy	300 - 500	Avastin® RSM AWA 2020; tabela 8, str. 18
RAZEM	9 381 - 26 350	

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Libtayo® brzmi:

- terapia pierwszego rzutu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w \geq 1% komórek nowotworowych), bez obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, u których występuje:
 - miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioterapii,
 - przerzutowy NDRP.

Proponowana kategoria dostępności produktu Libtayo® w skojarzeniu z chemioterapią, obejmuje finansowanie w ramach istniejącego programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” za odpłatnością bezpłatnie. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona planowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego:

1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy);
2. ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu:

- a. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy - kryterium kwalifikacji do stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny;
3. wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);
4. stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
5. obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
6. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);
7. wiek powyżej 18 roku życia;
8. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
9. nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
10. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, tarczycy i bielactwa;
11. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
12. czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
13. nieobecność przeciwwskazań do stosowania cemiplimabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;
14. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

W poniższych podrozdziałach (2.1.2.1 - 2.1.2.8) zostaną przedstawione kolejne kroki szacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku.

2.1.2.1 Liczba zachorowań na raka płuca w Polsce

Liczbę nowych pacjentów z rakiem płuca oszacowano w oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów.

W oparciu o dane empiryczne z lat 2000 - 2019 wyznaczono trend wielomianowy (najlepsze dopasowanie modelu, $R^2 = 0,8545$), a następnie na jego podstawie prognozowano liczbę pacjentów w latach 2020 - 2026. Mimo iż KRN prezentuje dane za 2020 i 2021 rok, nie zostały one wykorzystane w przeprowadzonej prognozie ze względu na ogłoszenie stanu epidemicznego w Polsce w 2020 roku. Dostępne dane KRN wskazują, że w roku 2020 odnotowano spadek

liczby zachorowań na raka płuca w porównaniu do danych raportowanych w poprzednich latach (19 110 w 2020 roku i 22 739 w 2019 roku). W 2021 roku odnotowano niewielki wzrost liczby zachorowań - 20 572. W związku z powyższym trend wielomianowy wyznaczono od roku 2020 (Tab. 4).

Prognoza w oparciu o trend wielomianowy wyznaczony z danych KRN wskazuje na spadek liczby zachorowań na raka płuca. Zgodnie z najnowszymi prognozami, liczba zachorowań na nowotwory będzie wzrastać, a nowotwór płuc będzie drugim najczęściej występującym nowotworem zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (Wojciechowska 2023).

W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto założenie za danymi odnotowanymi przez KRN dla 2019 roku. Dane z 2019 roku wskazują na 22 739 zachorowania na raka płuca w Polsce, co jest wartością wyższą niż prognozowane dane wynikające z modelu. Konserwatywnie założono, że zarówno w I, jak i II roku analizy, liczba zachorowań na raka płuca w Polsce będzie stała i wyniesie 22 739 przypadki.

Aby zaadresować niepewność powyższego założenia, w scenariuszu minimalnym obecnej analizy testowano scenariusz, w którym liczba zachorowań na raka płuca w Polsce wynosi 20 572, zgodnie z najnowszymi danymi za 2021 rok, raportowanymi przez KRN.

Tab. 4 Zachorowalność na raka płuc w Polsce w latach 2000 - 2019 (według danych KRN) oraz prognoza na lata 2020 - 2026 (opracowanie własne) (KRN 2020).

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Komentarz
2000	15 730	4 232	19 962	Dane KRN
2001	15 692	4 302	19 994	
2002	15 822	4 582	20 404	
2003	16 045	4 869	20 914	
2004	16 224	4 814	21 038	
2005	16 118	5 159	21 277	
2006	15 988	5 397	21 385	
2007	15 742	5 679	21 421	
2008	15 438	5 845	21 283	
2009	15 506	6 207	21 713	
2010	15 122	6 203	21 325	
2011	14 863	6 485	21 348	
2012	15 539	6 838	22 377	
2013	14 872	7 084	21 956	
2014	14 963	7 503	22 466	
2015	14 834	7 727	22 561	
2016	14 995	8 018	23 013	
2017	14 138	7 947	22 085	
2018	13 842	8 103	21 945	
2019	14 099	8 640	22 739	
2020			22 535	Prognoza w oparciu o trend wielomianowy wyznaczony z danych KRN
2021			22 551	
2022			22 557	
2023			22 552	
2024			22 537	

2025			22 511	
2026			22 475	

2.1.2.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca

Udział pacjentów z rakiem płuca o typie „niedrobnokomórkowy rak płuca” przyjęto na poziomie 83%, za danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawionymi w opracowaniu „Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2” (Tab. 5). Na uwagę zasługuje lokalny charakter danych - dane pochodzące z Polski (KRN 2019).

Zbliżone wartości (tj. 85,2% oraz 80% - 85%) dotyczące odsetka pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w populacji osób z rakiem płuc, przytoczono odpowiednio w analizie wpływu na budżet dla niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego nie drobnokomórkowego raka płuca (Opdivo® NDRP BIA 2020; tabela 13) oraz w analizie wpływu na budżet dla pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie nieptaskonabłonkowym (Keytruda® NDRP BIA 2018; tabela 28).

Tab. 5 Typy morfologiczne raka płuca u chorych zdiagnozowanych w Polsce w latach 2014 - 2016 (KRN 2019).

Typ morfologiczny	Mężczyźni	Kobiety	Razem
Rak drobnokomórkowy	5 572 (16%)	3 838 (21%)	9 410 (17%)
Rak niedrobnokomórkowy	30 106 (84%)	14 681 (79%)	44 787 (83%)

2.1.2.3 IIIB/C i IV stopień zaawansowania

Udział pacjentów z rakiem płuca w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy przyjęto na poziomie 57,8%. Zgodnie z danymi prezentowanymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów w opracowaniu „Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2”, odsetek pacjentów z uogólnionym stadium choroby wynosi 50,2%. Regionalne stadium zaawansowania występuje u 30,3% pacjentów (Tab. 6; Ryc. 1). Z analizy (Tab. 6) wyłączono pacjentów z brakiem danych o stopniu zaawansowania w momencie rozpoznania.

Dostępne dane literaturowe wskazują, że stopień zaawansowania IIIA stanowi największy udział w III stadium raka płuca - ok. 76%. Pozostałe 24% stanowi stadium IIIB i IIIC (Casal-Mouriño 2021).

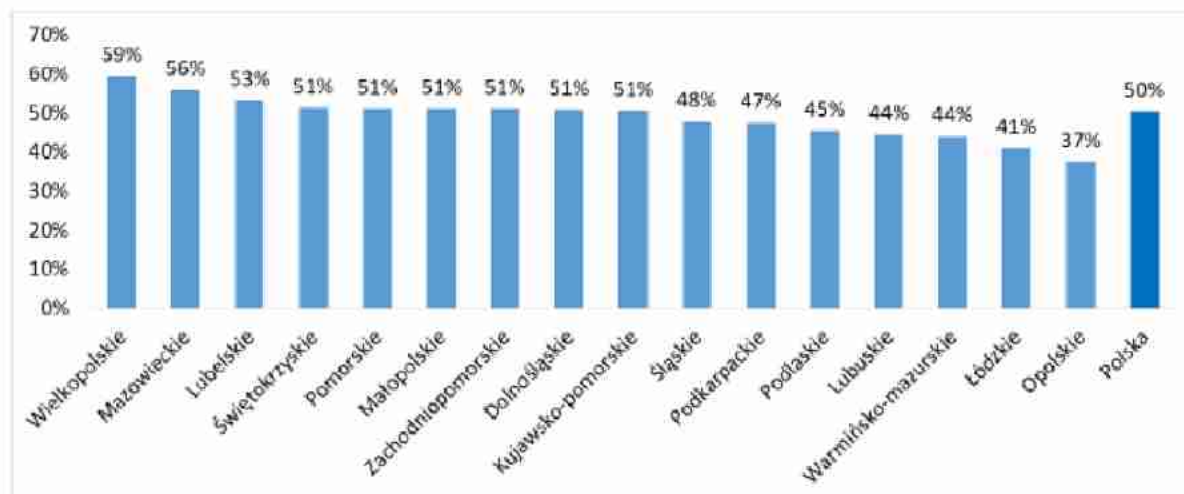
Uwzględniając dostępne dane polskie oraz dane światowe, w analizie przyjęto założenie, że 57,3% pacjentów z rakiem płuca jest w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego.

Tab. 6 Stadium zaawansowania raka płuca w chwili diagnozy u chorych zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów, zdiagnozowanych w latach 2014 - 2016 (z wyłączeniem braków danych) (KRN 2019).

Parametr	Stadium zaawansowania raka płuca			Razem
	Miejscowe (I-II stopień)	Regionalne (III stopień)	Uogólnione (IV stopień)	
Liczba pacjentów	10 459	16 318	27 026	53 803

Odsetek	19,4%	30,3%*	50,2%	100,0%
*stopień zaawansowania III zawiera stopień IIIA, IIIB oraz IIIC. Zgodnie z danymi literaturowymi, stopień zaawansowania IIIA stanowi największy udział w III stadium raka płuca - ok. 76%. Pozostałe 24% stanowi stadium IIIB i IIIC (Casal-Mouriño 2021).				

Ryc. 1 Uogólnione stadium zaawansowania raka płuca u chorych zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów, zdiagnozowanych w latach 2014 - 2016 (z wyłączeniem braków danych) (źródło: „Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2”; Rysunek 2.3) (KRN 2019).



2.1.2.4 Częstość testowania w kierunku mutacji *EGFR*

Warunkiem kwalifikacji do leczenia lekiem Libtayo® jest potwierdzony brak mutacji genu *EGFR* oraz brak rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. Zgodnie z wcześniejszymi analizami (analizy BIA oraz AWA) dotyczącymi analogicznego wskazania (I linia immunoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca) założono, że nie wszyscy pacjenci z rakiem płuca są testowani w kierunku mutacji *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*.

Nie odnaleziono danych literaturowych dot. częstości testowania w kierunku mutacji *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* w Polsce. Wobec powyższego oraz celem zachowania spójności z wcześniej ocenianymi analizami wpływu na budżet we wnioskowanym wskazaniu, przyjęto założenie z wniosku refundacyjnego „Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie nieptaskonabłonkowym” (Keytruda® NDRP BIA 2018) o częstości testowania w kierunku mutacji *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* na poziomie 83%.

Aby zaadresować niepewność tego założenia, w scenariuszu maksymalnym obecnej analizy testowano scenariusz częstości testowania w kierunku mutacji *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* na poziomie 100% (testowany również w analizie Keytruda® NDRP BIA 2018). Takie podejście zostało pozytywnie przyjęte przez analityków AOTMiT w wyżej wspomnianej AWA.

Nie testowano scenariusza z założeniem 47,05% (opartego na AWA Tarceva® oraz danych Instytutu Genetyki i Immunologii Genim Sp. z o.o. z 2014 roku; testowany w scenariuszu minimalnym Keytruda® NDRP BIA 2018), ze względu na upływ czasu od momentu pozyskania tych danych i wysoce prawdopodobny wzrost częstości testowania w kierunku wymienionych mutacji (Tarceva® NDRP AWA 2015).

2.1.2.5 Częstość braku mutacji *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*

W celu zachowania spójności z innymi analizami wpływu na budżet ocenianymi przez AOTMiT we wskazaniu leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w I linii, częstość występowania braku mutacji *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* przyjęto za ostatnią analizą wpływu na budżet ocenianą przez AOTMiT - analizą BIA dla leków Opdivo® i Yervoy® (numer zlecenia MZ 39/2021). We wspomnianej analizie nawiązano z kolei do założeń analizy BIA dla leku Keytruda® (numer zlecenia MZ 131/2019). Założenie nie było kwestionowane przez analityków AOTMiT.

W dokumencie Opdivo® NDRP BIA 2020 (numer zlecenia MZ 039/2021) założenia o odsetku pacjentów bez mutacji *EGFR* i rearanżacji genu *ALK* oparto na danych z państw europejskich (Niemcy, Włochy, Hiszpania) lub innych państw rozwiniętych (Stany Zjednoczone; patrz Tab. 7).

Na podstawie wspomnianych badań, zgodnie z założeniami analizy Opdivo® NDRP BIA 2020, przyjęto, że częstość występowania braku mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosi 85,4%.

Tab. 7 Częstość występowania braku mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (za Opdivo® NDRP BIA 2020).

Badanie (kod publikacji)	Populacja	Liczba pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca	Odsetek pacjentów bez mutacji <i>EGFR</i> i rearanżacji <i>ALK</i>
Schuetz 2015	Niemcy (149 ośrodków)	3574	88,9%
McKay 2016	Stany Zjednoczone (> 920 ośrodków)	4861	85,9%
Abernethy 2017	Stany Zjednoczone (220 ośrodków)	2725	80,5%
Lee 2018	Chorzy z Włoch, Niemiec i Hiszpanii z obecnością testu*	309	78,3%
Średnia (ważona liczbą pacjentów w badaniu)	-	-	85,4%

* nie uwzględniano danych dla chorych z Australii, Japonii, Korei, Tajwanu i Brazylii

2.1.2.6 Częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1

Kolejnym warunkiem kwalifikacji do leczenia Libtayo® jest potwierdzona ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek guza.

Zgodnie z danymi literaturowymi (Dietel 2019) oraz wcześniejszymi analizami (analizy BIA oraz AWA) dotyczącymi analogicznego wskazania (I linia immunoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca) założono, że nie wszyscy pacjenci z rakiem płuca są testowani w kierunku ekspresji PD-L1 lub są testowani, ale wynik testu nie pozwala na określenie

stopnia ekspresji PD-L1 (powodem może być np. zbyt mała (< 100) liczba komórek guza w testowanej próbie; Dietel 2019).

Nie odnaleziono danych literaturowych dot. częstości testowania w kierunku ekspresji PD-L1 w komórkach raka płuca w Polsce.

Wobec powyższego oraz celem zachowania spójności z wcześniej ocenianymi analizami wpływu na budżet we wnioskowanym wskazaniu, przyjęto założenie z wniosku refundacyjnego „Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie nieptaskonabłonkowym” (Keytruda NDRP BIA 2018) o częstości testowania w kierunku ekspresji PD-L1 na poziomie 83%. Ostatnio oceniany wniosek (BIA Opdivo 2021 (039/2021)) zawierał omawiane dane w formie zaczernionej, co uniemożliwiło ich pozyskanie i przetestowanie.

Aby zaadresować niepewność powyższego założenia, w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz częstości badania ekspresji PD-L1 na poziomie 100% (testowany również w analizach BIA Keytruda® NP 2019 oraz BIA Keytruda® SCC 2019).

2.1.2.7 Ekspresja PD-L1

W toku niesystematycznego wyszukiwania odnaleziono trzy badania typu „*real-world evidence*” dotyczące stopnia ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem płuca.

Badanie Tsunoda 2019 było jednośrodkowym badaniem zrealizowanym w Japonii na grupie 153 pacjentów (Tsunoda 2019). Badanie Holmes 2021 było jednośrodkowym badaniem przeprowadzonym w szpitalu miejskim w Sydney (Australia) na grupie 425 chorych (Holmes 2021). Dwa powyższe badania odrzucono ze względu na nieoptymalny charakter źródeł danych (badania jednośrodkowe, nieadekwatna lokalizacja geograficzna, małe próby badanych).

Trzecie z odnalezionych badań - badanie EXPRESS (Dietel 2019) jest największym (n=2 368) zrealizowanym do tej pory badaniem opartym na rzeczywistej praktyce klinicznej dotyczącym częstości występowania ekspresji PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Do badania kwalifikowano pacjentów z 45 ośrodków zlokalizowanych w 18 państwach na 4 kontynentach (Europa - Austria, Niemcy, Szwecja, Dania, Włochy, Holandia, Hiszpania, Rosja; Azja - Japonia, Korea, Tajwan, Singapur, Hong Kong, Arabia Saudyjska, Turcja; Ameryka Północna - Kanada; Ameryka Południowa - Kolumbia, Argentyna).

Częstość występowania ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca pochodzących z Europy (21,8%), była zbliżona do obserwowanej w całej populacji badanej (22,4%). Częstość występowania ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49% oszacowano na podstawie różnicy częstości występowania ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ i częstości występowania ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$. U pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca pochodzących z Europy (29,7%), częstość występowania ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49% była zbliżona do obserwowanej w całej populacji badanej (29,6%).

W publikacji raportowano również częstość występowania ekspresji PD-L1 w subpopulacji pacjentów, u których wykluczono obecność mutacji *ALK* oraz *EGFR*: PD-L1 $\geq 50\%$ wyniosła 26,6% oraz PD-L1 w zakresie 1-49% wyniosła 26,9%. Ze względu na kryteria kwalifikacji do programu lekowego, to ostatnie oszacowanie użyto do dalszych obliczeń.

Tab. 1 Częstość występowania ekspresji PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej EXPRESS (n=2 368) (Dietel 2019).

Charakterystyka pacjentów	n	N	%
PD-L1 ≥ 50%			
Wszyscy pacjenci	530	2368	22,4%
Pacjenci z Europy	181	831	21,8%
Subpopulacja bez mutacji EGFR/ALK	283	1064	26,6%
PD-L1 w zakresie 1-49%			
Wszyscy pacjenci	702	2368	29,6%
Pacjenci z Europy	247	831	29,7%
Subpopulacja bez mutacji EGFR/ALK	286	1064	26,9%

2.1.2.8 Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1

Kolejnym warunkiem kwalifikacji do leczenia Libtayo® jest stopień sprawności według skali ECOG określony na 0-1.

Nie odnaleziono specyficznych, wiarygodnych danych literaturowych dot. stanu sprawności według skali ECOG u pacjentów z rakiem płuca w Polsce.

Wobec powyższego oraz celem zachowania spójności z wcześniej ocenianymi analizami wpływu na budżet we wnioskowanym wskazaniu, przyjęto założenie z wniosków refundacyjnych Opdivo® NDRP BIA 2020 oraz Keytruda® SCC BIA 2019 - częstość występowania sprawności według skali ECOG 0-1 wynosił 74,6%. Powyższe założenie oparte jest o przegląd piśmiennictwa światowego (patrz Tab. 8) i stanowi średnią ważoną liczbą uczestników badania dla oszacowań z populacji w IIIB/IV stopniu zaawansowania raka płuca.

Aby zaadresować niepewność tego założenia, w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz częstości występowania sprawności według skali ECOG określonej na stopień 0-1 na poziomie 84,8% (wartość ta stanowi średnią ważoną dla populacji z rakiem płuca w stopniu IV; patrz Tab. 8).

Tab. 8 Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 wśród chorych w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV (lub IIIB/IV) - zestawienie badań oraz założenia końcowe przyjęte w ostatnich analizach BIA ocenianych przez AOTMiT (Opdivo® NDRP BIA 2020; Keytruda® SCC BIA 2019; Keytruda NDRP BIA 2018).

Badanie (kod publikacji)	Stopień IIIB/IV		Stopień IV	
	Liczba pacjentów	Odsetek ze stopniem sprawności ECOG 0-1	Liczba pacjentów	Odsetek ze stopniem sprawności ECOG 0-1
Barni 2015	455	90,2%	299	89,0%
Carrato 2014	3508	74,7%	-	-
Cortellini 2018	-	-	81	69,1%
Czyżykowski 2016	50	86,0%	-	-
Lee 2018 / de Castro 2017	484	85,7%	-	-
Peters 2017	1995	69,4%	-	-
Schuetz 2015	4200	74,0%	-	-
Średnia ważona		74,6%		84,8%

2.1.2.9 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

W Tab. 9 podsumowano kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (scenariusz podstawowy), natomiast w Tab. 10 podsumowano ostateczną wielkość populacji docelowej w zależności od przyjętego scenariusza (podstawowy, minimalny, maksymalny).

Tab. 9 Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Krok	Parametr	1. rok	2. rok	Źródło
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 10 Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Scenariusz	Ekspresja PD-L1	Liczebność populacji		Źródło
		I rok	II rok	
Podstawowy	≥ 50%		■	Rozdział 2.1.2.1 - 2.1.2.8; Tab. 9
	1-49%		■	
Minimalny	≥ 50%		■	Rozdział 2.5.2; Tab. 41
	1-49%		■	
Maksymalny	≥ 50%		■	Rozdział 2.5.2; Tab. 42
	1-49%		■	

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, oszacowano na podstawie danych NFZ za 2023 rok (Uchwała Rady NFZ).

Zgodnie z informacjami przedstawionym w aktualnym Obwieszczeniu MZ, cemiplimab jest refundowany w Polsce w ramach trzech programów lekowych:

- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)” od stycznia 2023 roku,
- B.88. „Leczenie pacjentów chorych na raka podstawnkomórkowego skóry (ICD-10C:44)” od maja 2023 roku,
- B.125. „Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)” od listopada 2021 roku (Obwieszczenie MZ).

Według danych NFZ, w 2023 roku, cemiplimabem było leczonych łącznie 191 pacjentów. Liczebność populacji leczonej w ramach poszczególnych programów lekowych podsumowano w Tab. 11.

Tab. 11 Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (oszacowanie na marzec 2024).

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Rak kolczystokomórkowy skóry	236	Uchwały Rady NFZ za 2023 rok (PL B.125)
Rak podstawnkomórkowy skóry	22	Uchwały Rady NFZ za 2023 rok (PL B.88)
Rak płuc	91	Uchwały Rady NFZ za 2023 rok (PL B.6)
RAZEM	349	

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

Ryc. 2 Prognozowana liczba pacjentów leczonych monoterapią pembrolizumabem w ramach PL B.6 na przestrzeni lat w Polsce.



Ryc. 3 Prognozowana liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w ramach PL B.6 na przestrzeni lat w Polsce.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

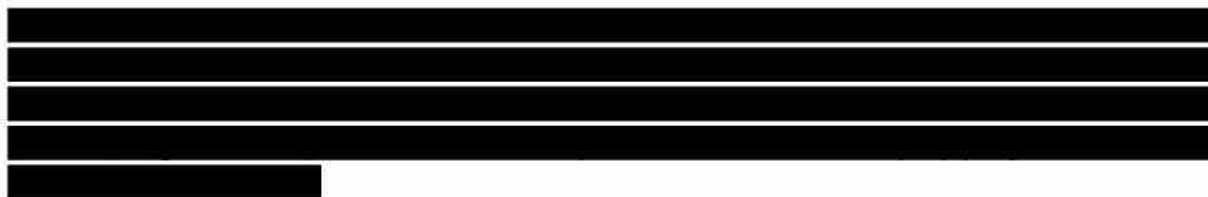
[Redacted text block]

[Redacted text block]

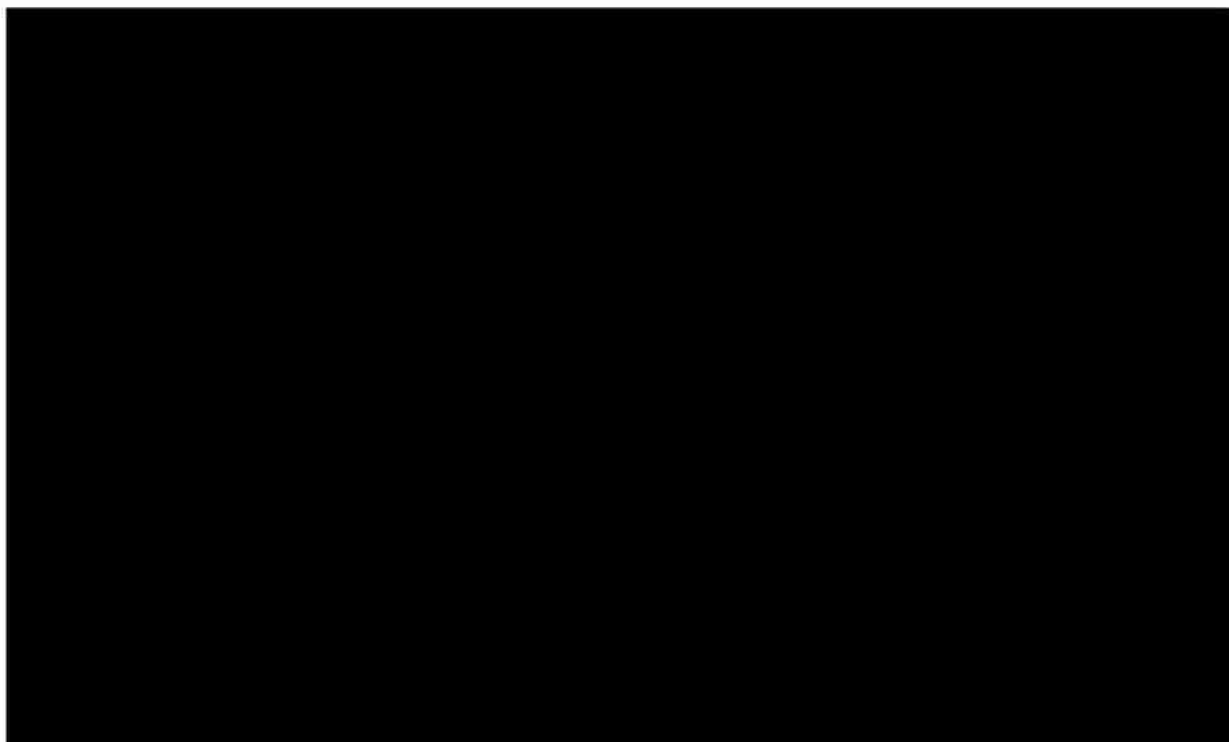
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Ryc. 4 Prognozowana liczba pacjentów leczonych atezolizumabem w ramach PL B.6 na przestrzeni lat w Polsce.



Tab. 12 Podsumowanie oszacowań dotyczących liczby pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych w I linii w ramach PL B.6.

Substancja czynna	PD-L1 \geq 50%	PD-L1 < 50%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

Tab. 13 Podsumowanie oszacowań dotyczących udziałów w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w ramach PL B.6 - obliczenia własne.

Substancja czynna	PD-L1 \geq 50%	PD-L1 w zakresie 1-49%
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tab. 14 Podsumowanie oszacowań dotyczących udziałów w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w ramach PL B.6 - uwzględniono dane przekazane przez Wnioskodawcę.

Substancja czynna	PD-L1 \geq 50%	PD-L1 w zakresie 1-49%
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

--	--	--

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.12-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 15. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Wariant	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli	
		I rok	II rok		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	najbardziej prawdopodobny			Rozdział 2.1.2; Tab. 10	
	PD-L1 ≥ 50%				
	PD-L1 1-49%				
	minimalny				
	PD-L1 ≥ 50%				
	PD-L1 1-49%				
	maksymalny				
	PD-L1 ≥ 50%				
	PD-L1 1-49%				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		191		Rozdział 2.1.3; Tab. 11	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	najbardziej prawdopodobny			Rozdział 2.5.2; Tab. 40	
	PD-L1 ≥ 50%				
	PD-L1 1-49%				
	minimalny				
	PD-L1 ≥ 50%				
	PD-L1 1-49%				
	maksymalny				
	PD-L1 ≥ 50%				
	PD-L1 1-49%				

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Libtayo® w ramach programu lekowego B.6.

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) będą jednakowe z wynikami obejmującymi jedynie perspektywę NFZ.

Mając na względzie powyższe okoliczności w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Jednocześnie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.

2.4 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków,
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszt zdarzeń niepożądanych.

2.4.1 Koszt wnioskowanego leku

2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca ubiega się o refundację cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 \geq 1%, bez mutacji w genie *EGFR*, i rearanżacji w genach *ALK* lub *ROS1*, w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego (PL) B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Treść proponowanego zapisu do programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub

zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
 - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuje o refundację produktu leczniczego Libtayo® (cemiplimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

Cemiplimab na dzień 1 kwietnia 2024 r. jest refundowany w ramach grupy limitowej „1231.0, Cemiplimab” w programach lekowych (Obwieszczenie MZ):

- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.88. „Leczenie pacjentów chorych na raka podstawnokomórkowego skóry (ICD-10: C44)”,
- B.125. „Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”.

W związku z powyższym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej cemiplimabu.

2.4.1.2 Koszt cemiplimabu

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowanie preparatu Libtayo®:

- 1 fiolka 7 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg.

Wnioskowana cena zbytu netto cemiplimabu (Libtayo®) wynosi 17 170,00 PLN (Tab. 16).

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS), zobowiązując się do [REDACTED].
[REDACTED]. Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w Tab. 16.

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zalecana dawka produktu leczniczego Libtayo® u osób dorosłych to 350 mg co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut (ChPL Libtayo®).

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Libtayo® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (ChPL Libtayo®). W scenariuszu podstawowym przyjęto, że czas trwania leczenia będzie odpowiadał czasowi do progresji choroby (PFS). Mediana PFS u pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią została oszacowana na 10,8 miesiąca w populacji chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% (EMPOWER-Lung 3) oraz 8,2 miesiąca w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% (EMPOWER-Lung 3).

Tab. 16 Koszty cemiplimabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka cemiplimabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS							
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg	■	■	■	■	■	■	■
Z RSS							
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg			■		■	■	■

2.4.2 Koszty chemioterapii w leczeniu skojarzonym

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie cemiplimabu (Libtayo®) stosowanego w leczeniu skojarzonym z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny. W badaniu klinicznym EMPOWER-Lung 3 pacjenci stosowali cztery cykle chemioterapii oraz pemetreksed w ramach leczenia podtrzymującego (do wystąpienia progresji choroby). Rozkład poszczególnych rodzajów stosowanej chemioterapii i dawkowanie w modelu BIA oparto o rozkład i dawkowanie chemioterapii w ramieniu cemiplimabu w badaniu EMPOWER-Lung 3. Szczegółowo opisano to w Tab. 17.

Średnie koszty za mg poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie komunikatu NFZ o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. (DGL 2024). Koszty oszacowano biorąc pod uwagę dane z okresu ostatnich 12 miesięcy (por. Tab. 18).

Do oszacowania odpowiedniej dawki chemioterapii wykorzystano dane o średniej masie ciała oraz średniej powierzchni ciała zaobserwowane w badaniu EMPOWER-Lung 3 (średnia wartość dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i PD-L1 w zakresie 1-49%).

Tab. 17. Udział procentowy poszczególnych schematów leczenia w ramieniu cemiplimabu w badaniu EMPOWER-Lung 3.

EMPOWER-Lung 3 w populacji z PD-L1 \geq 1%, niezależnie od histologii raka				

Tab. 18. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	do progresji	0,4091	DGL 2024
paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,3460	DGL 2024
cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,4810	DGL 2024
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,2089	DGL 2024

2.4.3 Koszty komparatorów

Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto:

- dla ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49%:
 - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny,
 - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny;
- dla ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$:
 - monoterapię pembrolizumabem,
 - monoterapię atezolizumabem,
 - monoterapię cemiplimabem.

2.4.3.1 Koszty monoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w I linii leczenia program lekowy B.06. przewiduje możliwość zastosowania monoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem. Zgodnie z ChPL Keytruda® zalecana dawka pembrolizumabu u osób dorosłych z NDRP to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut (ChPL Keytruda®). W modelu BIA przyjęto dawkowanie 200 mg co 3 tyg., aby zachować spójność z okresem dawkowania cemiplimabu (co 3 tygodnie). Zgodnie z ChPL Tecentriq® zalecana dawka atezolizumabu u osób dorosłych z NDRP to albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie (ChPL Tecentriq®). W modelu BIA przyjęto dawkowanie 1200 mg co 3 tyg., aby również zachować spójność z okresem dawkowania cemiplimabu (co 3 tygodnie). Dawkowanie cemiplimabu w monoterapii jest takie jak w leczeniu skojarzonym, tj. 350 mg co 3 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut (ChPL Libtayo®).

Wszystkie leki z opisanych monoterapii powinno się podawać do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (ChPL Keytruda®, ChPL Tecentriq®, ChPL Libtayo®). W modelu BIA założono, że pacjenci stosujący monoterapie będą je stosowali zgodnie z medianą PFS odnotowaną w badaniach dla poszczególnych substancji czynnych, tj. 8,7 miesiąca dla pembrolizumabu (średnia mediany PFS z badań KEYNOTE-042 i KEYNOTE-024), 8,1 miesiąca dla atezolizumabu (IMpower110) oraz 8,2 miesiąca dla cemiplimabu (EMPOWER-Lung 1).

Średnie koszty za mg pembrolizumabu i atezolizumabu oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za okres IV kwartału 2023 r. oraz danych refundacyjnych DGL za okres od stycznia do grudnia 2023 r. (Uchwała Rady NFZ, DGL 2023).

Do oszacowania liczby rozliczonych mg pembrolizumabu wykorzystano dane z siedmiu PL, w których jest on refundowany (Tab. 19).

Średni koszt NFZ za mg pembrolizumabu oszacowano w Tab. 20. Do oszacowania liczby rozliczonych mg atezolizumabu wykorzystano dane z dwóch PL, w których jest on refundowany (Tab. 21). Średni koszt NFZ za mg atezolizumabu oszacowano w Tab. 22. Koszt za mg cemiplimabu w monoterapii przyjęto jako tożsamy koszt z kosztem wnioskowanej interwencji.

Tab. 19. Oszacowanie liczby rozliczonych mg pembrolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.04.	Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	120 953
B.06.	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	5 482 568
B.09.	Leczenie chorych na raka piersi	626 090
B.10.	Leczenie pacjentów z rakiem nerki	27 094
B.52.	Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	408 163
B.58.	Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka	54 095
B.59.	Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	1 309 777
SUMA		8 028 741

Tab. 20. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji pembrolizumabu (DGL 2023).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-czer. 2023 r. [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
8 028 741	556 902 519,73	69,36

Tab. 21. Oszacowanie liczby rozliczonych mg atezolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.05.	Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego	1 917 167
B.06.	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	12 816 770
SUMA		6 388 134

Tab. 22. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji atezolizumabu (DGL 2023).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-czer. 2023 [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
14 733 937	122 689 282,26	8,33

2.4.3.2 Koszty pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny - w raku niepłatkonabłonkowym, z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%

Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% w raku niepłatkonabłonkowym w I linii leczenia program lekowy B.06. przewiduje możliwość zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny. Dawkowanie pembrolizumabu jak i chemioterapii zostało opisane w poprzednich rozdziałach (por. 2.4.3.1 i 2.4.2). Założono w modelu BIA, że udział procentowy poszczególnych schematów chemioterapii będzie odpowiadał udziałowi schematów chemioterapii w ramieniu cemiplimabu w terapii skojarzonej z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 3 (por. Tab. 17). Ponieważ wyniki niniejszej analizy przedstawiono dla populacji z PD-L1 w zakresie 1-49% i niezależnie od histologii raka udział poszczególnych terapii skojarzonych pembrolizumabu (w zależności histologii raka) prezentował się jak w Tab. 23.

Tab. 23. Udział procentowy poszczególnych schematów leczenia w ramach komparatora pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny.

Założenie w modelu na podstawie wyników badania EMPOWER-Lung 3			

2.4.3.3 Koszty pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną - w raku płatkonabłonkowym lub NOS, z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%

Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% w raku płatkonabłonkowym lub NOS w I linii leczenia program lekowy B.06. przewiduje możliwość zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną. Dawkowanie pembrolizumabu jak i chemioterapii zostało opisane w poprzednich rozdziałach (por. 2.4.3.1 i 2.4.2). Założono w modelu BIA, że udział procentowy poszczególnych schematów chemioterapii będzie odpowiadał udziałowi schematów chemioterapii w ramieniu cemiplimabu w terapii skojarzonej z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 3 (por. Tab. 17). Ponieważ wyniki niniejszej analizy przedstawiono dla populacji z PD-L1 w zakresie 1-49% i niezależnie od histologii raka udział poszczególnych terapii skojarzonych pembrolizumabu (w zależności histologii raka) prezentował się jak w Tab. 23.

2.4.3.4 Koszty niwolumabu, ipilimumabu i chemioterapii

Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% w raku płatkonabłonkowym lub niepłatkonabłonkowym w I linii leczenia program lekowy B.06. przewiduje możliwość zastosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny. Zgodnie z ChPL niwolumabu

zalecana dawka niwolumabu wynosi 360 mg podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni (ChPL Opdivo®).

Zgodnie z ChPL Opdivo® niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią powinno się podawać do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. Takie ograniczenia zostały zaimplementowane w modelu BIA. Wobec braku innych danych założono w modelu BIA, że rozkład poszczególnych rodzajów stosowanej chemioterapii i dawkowanie będą spójne z rozkładem i dawkowaniem chemioterapii w ramieniu cemiplimabu w badaniu EMPOWER-Lung 3. Szczegółowo opisano to w Tab. 24.

Tab. 24. Udział procentowy poszczególnych schematów chemioterapii w ramach leczenia skojarzonego niwolumabem, ipilimumabem i chemioterapią.

Założenie tożsame z rozkładem chemioterapii w ramieniu cemiplimabu w badaniu EMPOWER-Lung 3			

Średni koszty niwolumabu i ipilimumabu oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za okres IV kwartału 2023 r. oraz danych refundacyjnych DGL za okres od stycznia do grudnia 2023 r. (Uchwała Rady NFZ, DGL 2023). Do oszacowania liczby rozliczonych mg niwolumabu wykorzystano dane z ośmiu PL, w których jest on refundowany (Tab. 25). Średni koszt NFZ za mg niwolumabu oszacowano w Tab. 26. Do oszacowania liczby rozliczonych mg ipilimumabu wykorzystano dane z pięciu PL, w których jest on refundowany (Tab. 27). Średni koszt NFZ za mg ipilimumabu oszacowano w Tab. 28.

Tab. 25. Oszacowanie liczby rozliczonych mg niwolumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.04.	Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	86 938
B.06.	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 442 915
B.10.	Leczenie pacjentów z rakiem nerki	3 204 620
B.52.	Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	439 332
B.58.	Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku i żołądka	180 723
B.59.	Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	4 489 696
B.77.	Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina	193 963
B.141	Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym	160
	SUMA	4 897 885

Tab. 26. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji niwolumabu (DGL 2023).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-czer. 2023 [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
12 038 187	460 554 261,86	38,26

Tab. 27. Oszacowanie liczby rozliczonych mg ipilimumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.04.	Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	12 955
B.06.	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	121 364
B.10.	Leczenie pacjentów z rakiem nerki	90 640
B.58.	Leczenie chorych na raka przelyku, połączenia żołądkowo-przelykowego i żołądka	418
B.59.	Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	303 600
SUMA		528 978

Tab. 28. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji ipilimumabu (DGL 2023).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-czer. 2023 [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
528 978	65 056 891,08	122,99

2.4.4 Koszty podania

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku Libtayo® w ramach programu lekowego, jako koszty jego podania wraz z leczeniem skojarzonym w postaci chemioterapii w pierwszym dniu cyklu leczenia (21 dni) uwzględniono koszty rozliczane w ramach świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. W Tab. 29 oszacowano koszty świadczenia (Zarządzeniem nr 49/2024/DGL ujedn.).

Z uwagi na fakt, że komparatory uwzględnione w analizie BIA są refundowane w PL B.06, koszty podania dla tych schematów leczenia również rozliczane będą jako świadczenie „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (Tab. 29).

Tab. 29. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 49/2024/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72

2.4.5 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL

Zarówno terapia lekiem Libtayo® w skojarzeniu z chemioterapią, jak i pozostałymi komparatorami będzie refundowana w ramach tego samego programu lekowego B.06. Biorąc to pod uwagę, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL będą określone ryczałtem rocznym za diagnostykę w PL B.06. (Tab. 30).

Z uwagi na fakt, że w rozliczeniach świadczeń PL B.06 nie uwzględnia się kwalifikacji do PL i weryfikacji jego skuteczności, również dla szacowania kosztów terapii lekiem Libtayo® nie uwzględniano kosztów kwalifikacji do PL.

Tab. 30. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.06. (Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00

2.4.6 Koszty kolejnej linii leczenia

Po progresji w leczeniu pierwszej linii (cemiplimabem w terapii skojarzonej lub komparatorami) zaimplementowano w modelu koszty leczenia w kolejnej linii terapii. O rodzaju terapii zdecydowano biorąc pod uwagę zapisy PL B.06., wytyczne kliniczne (w tym PTOK 2022) oraz dane kliniczne zamieszczone w modelu ekonomicznym, przygotowane na podstawie wyników badania EMPOWER-Lung 3 (Obwieszczenie MZ, PTOK 2022, APD 2024, EMPOWER-Lung 3).

Leczenie zaawansowanego NDRP w kolejnej linii leczenia ma charakter paliatywny. Z uwagi na zastosowane w pierwszej linii schematy lub monoterapie w postaci immunoterapii nie brano pod uwagę możliwości zastosowania niwolumabu lub atezolizumabu, zgodnie z zapisami PL B.06. Zdecydowano się natomiast uwzględnić chemioterapie w postaci monoterapii, których częstość stosowania została określona na podstawie wyników badania EMPOWER-Lung 3 u pacjentów po wystąpieniu progresji i przerwaniu leczenia aktywnego, w populacji niezależnie od poziomu PD-L1 i histologii raka. Dla wszystkich analizowanych komparatorów założono, że struktura kolejnej linii leczenia będzie tożsama ze strukturą po leczeniu skojarzonym z cemiplimabem (wg EMPOWER-Lung 3). Opis kolejnej linii zestawiono w Tab. 32.

W ramach kosztów leczenia kolejnej linii zostały również uwzględnione koszty podania leków. Jako koszt podania chemioterapii uwzględniono świadczenie „Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków” (Zarządzenie 35/2024/DGL ujedn.). Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 31.

W modelu BIA wykorzystano zagregowane koszty kolejnej linii leczenia pochodzące z modelu ekonomicznego. Koszty te uwzględniają odsetek pacjentów leczonych w I linii poszczególnymi substancjami czynnymi (analizowane komparatory), którzy otrzymali odpowiednie schematy chemioterapii w leczeniu kolejnej linii. Wyekstrahowane z modelu koszty kolejnej linii leczenia nie uwzględniają dyskontowania i dotyczą rocznego horyzontu analizy (Tab. 34).

Tab. 31. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00

Tab. 32. Rodzaje chemioterapii w kolejnej linii leczenia na podstawie wyników badania EMPOWER-Lung 3 w populacji niezależnej od poziomu PD-L1 i histologii raka.

Chemioterapie							
docetaksel							
karboplatyna							
cisplatyna							
gemcytabina							
paklitaksel							
pemetreksed							

Tab. 33. Koszty substancji czynnych w ramach chemioterapii w kolejnej linii leczenia.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
docetaksel	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,8079	DGL 2024
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,2089	DGL 2024
cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,4810	DGL 2024
gemcytabina	1250 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,0465	DGL 2024
paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,3460	DGL 2024
pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	do progresji	0,4091	DGL 2024

Tab. 34 Zagregowane koszty kolejnej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zależności od ekspresji PD-L1.

Substancja czynna	Zagregowany koszt kolejnej linii leczenia [zł]
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████
████████████████████	████████

2.4.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły w badaniach klinicznych uwzględnionych w metaanalizie sieciowej z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion. Z uwagi na fakt, że tylko w badaniu EMPOWER-Lung 3 odnotowano zdarzenia niepożądane w zależności od poziomu PD-L1 zdecydowano się przyjąć założenie, że zarówno dla ramienia z cemiplimabem, jak i dla pozostałych komparatorów częstości zdarzeń niepożądanych będą pochodziły z populacji niezależnej od poziomu PD-L1 oraz niezależnie od histologii raka.

W przypadku terapii skojarzonej z cemiplimabem i samej chemioterapii częstości zdarzeń niepożądanych pochodziły z raportu badania klinicznego EMPOWER-Lung 3 (EMPOWER Lung 3). Dla komparatorów częstości zdarzeń niepożądanych zostały oszacowane na podstawie wyników badań KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407 (pembrolizumab + chemioterapia) oraz CM9LA (niwolumab + ipilimumab + chemioterapia) (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, CM9LA). W Tab. 35 przedstawiono częstości zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych ramion analizy.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2022) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 36). Koszt zdarzeń niepożądanych naliczany jest jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

W modelu BIA wykorzystano zagregowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych pochodzące z modelu ekonomicznego. Koszty te uwzględniają odsetek pacjentów leczonych w I linii poszczególnymi substancjami czynnymi (analizowane komparatory), u których wystąpiły analizowane zdarzenia niepożądane. Wyekstrahowane z modelu koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie uwzględniają dyskontowania i dotyczą rocznego horyzontu analizy (Tab. 37).

Tab. 35 Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Zdarzenia niepożądane	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Anemia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zmęczenie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Neutropenia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Trombocyto- penia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 36. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	7 241,32 zł
Zmęczenie	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	7 241,32 zł
Trombocytopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	7 241,32 zł

Tab. 37 Zagregowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zależności od ekspresji PD-L1.

Substancja czynna	Zagregowany koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]
██████████	
██████████████████	████
██████████████	████
██████████████	████
██████████████	████
██████████	
██████████████████	████
██████████████████████████████	████
██████████████	████

2.5 Scenariusze analizy

2.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym (Tab. 38) pacjenci z populacji docelowej są leczeni w ramach programu lekowego B.6, w zależności od ekspresji PD-L1:

- $\geq 50\%$ - w ramach monoterapii z wykorzystaniem pembrolizumabu (Keytruda®), atezolizumabu (Tecentriq®) i cemiplimabu (Libtayo®),
- 1-49% - w ramach leczenia skojarzonego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

Terapia wiąże się z generowaniem kosztów leków (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab), diagnostyki w ramach programu lekowego, wizyt związanych z podaniem dożylnym leku i monitorowaniem leczenia.

Udziały poszczególnych substancji czynnych w scenariuszu istniejącym przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 38).

Tab. 38 Podsumowanie oszacowań dotyczących udziałów w rynku poszczególnych substancji czynnych w scenariuszu istniejącym, stosowanych w 1L leczenia pacjentów z NSCLC w ramach PL B.6.

Substancja czynna	I rok	II rok
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym (

Tab. 39, Tab. 40) założono, że pacjenci z populacji docelowej (trzy warianty liczebności populacji docelowej - podstawowy, minimalny oraz maksymalny) będą stopniowo włączani do programu lekowego. Wyznaczono roczny udział cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego B.6:

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

Tab. 39 Podsumowanie oszacowań dotyczących udziałów w rynku poszczególnych substancji czynnych w scenariuszu nowym, stosowanych w 1L leczenia pacjentów z NSCLC w ramach PL B.6.

Substancja czynna	I rok	II rok
██████████		
██████████	██	██
██████████	██	██
██████████	██	██
██████████	██	██
██████████		
██████████	██	██
██████████	██	██
██████████	██	██

Tab. 40 Podsumowanie oszacowań dotyczących liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w scenariuszu nowym, stosowanymi w 1L leczenia pacjentów z NSCLC w ramach PL B.6.

Substancja czynna	I rok	II rok
██████████		
██████████		
██████████	██	██
██████████	█	█
██████████	█	█
██████████	█	█
██████████		
██████████	██	██
██████████	██	██
██████████	█	█
██████████		
██████████		
██████████	██	██
██████████	█	█
██████████	█	█
██████████	█	█
██████████		
██████████	██	██
██████████	██	██
██████████	█	█
██████████		
██████████		
██████████	██	██
██████████	█	█
██████████	█	█
██████████	█	█

██████████		
████████████████████	██	██
████████████████████████████████████	█	█
████████████████████	█	█

Scenariusz nowy, podobnie jak scenariusz istniejący, analizowano w 3 wariantach:

- podstawowym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Warianty różniły się liczebnością populacji docelowej (porównaj Tab. 9, Tab. 41 oraz Tab. 42; podsumowanie liczebności populacji docelowej w zależności od wariantu - Tab. 10). Oszacowanie populacji docelowej w wariantcie minimalnym zróżnicowano w porównaniu do wariantu podstawowego przyjmując alternatywne założenia co do liczby zachorowań na raka płuca w Polsce. Przyjęto wartość 20 572, zgodnie z najnowszymi danymi za 2021 rok, raportowanymi przez KRN (patrz rozdział 2.1.2.1). Oszacowanie populacji docelowej w wariantcie maksymalnym zróżnicowano w porównaniu do wariantu podstawowego przyjmując alternatywne założenia co do odsetka pacjentów testowanych w kierunku obecności mutacji *EGFR*, rearanżacji *ALK* lub *ROS1* - przyjęto założenie o testowaniu 100% pacjentów, zamiast 83% (patrz rozdział 2.1.2.4).

Tab. 41 Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym.

Krok	Parametr	1. rok	2. rok	Źródło
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 42 Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym.

Krok	Parametr	1. rok	2. rok	Źródło
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

2.6 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- częstość badania ekspresji PD-L1,
- częstość występowania sprawności według skali ECOG określonej na stopień 0-1.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym zgodnie z założeniami przedstawionymi w poniższej tabeli, pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy (Tab. 43).

Tab. 43 Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A	Częstość badania ekspresji PD-L1	83,0%	100%	Konserwatywne założenie o testowaniu wszystkich pacjentów (100%) w kierunku ekspresji PD-L1 i możliwości wykonania badania u wszystkich pacjentów (założenie mało prawdopodobne w kontekście danych RWE z badania Dietel 2019) (Rozdział 2.1.2.6)
B	Częstość występowania sprawności według skali ECOG określonej na stopień 0-1	74,6%	84,8%	Średnia ważona z przeglądu badań dla populacji z rakiem płuca w stopniu IV, zamiast dla populacji w stopniu IIIB/IV (Rozdział 2.1.2.8)

2.7 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 2.5.1).

Obecnie lek Libtayo® w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny, dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca nie jest refundowany. Docelowa grupa chorych jest leczona w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.6. w I linii leczenia NDRP, bez mutacji w genie *EGFR* oraz bez rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* należą:

- z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$:
 - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®), atezolizumab (Tecentriq®), cemiplimab (Libtayo®),
- z ekspresją PD-L1 $< 50\%$:
 - w raku niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
 - w raku płaskonabłonkowym lub NOS - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
 - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

W scenariuszu istniejącym (bez refundacji cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny), wydatki płatnika publicznego na leczenie I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca będą zbliżone [REDACTED]

[REDACTED] W populacji pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, wydatki płatnika publicznego na leczenie docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED]

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 47, Tab. 48 i Tab. 49, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - podstawowym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny spowoduje wzrost liczby pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, którzy będą przyjmowali tę terapię w ramach I linii leczenia [REDACTED]

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

(Tab. 44, Tab. 45, Tab. 46).

Refundacja terapii cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny we wnioskowanym wskazaniu będzie generowała [REDACTED]

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

Tab. 44 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 ≥ 1% (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	4 373 781,84	5 723 329,50

Tab. 48 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 ≥ 50% (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1 024 409	1 536 613

Tab. 49 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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 minimalny

W scenariuszu istniejącym - minimalnym (bez refundacji cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny), wydatki płatnika publicznego na leczenie I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ będą wynosiły [REDACTED]

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 53, Tab. 54, Tab. 55, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - minimalnym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny spowoduje wzrost liczby pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, którzy będą przyjmowali tę terapię w ramach I linii leczenia [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tab. 50, Tab. 51, Tab. 52).

Refundacja terapii cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny we wnioskowanym wskazaniu będzie generowała [REDACTED]

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

Tab. 50 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 ≥ 1% (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

██████████	█	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	█	██████████	██████████	██████████	██████████
Łączne koszty [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 53 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 ≥ 1% (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	926 784	1 390 176

Tab. 55 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.4 Scenariusz maksymalny

W scenariuszu istniejącym - maksymalnym (bez refundacji cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny), wydatki płatnika publicznego na leczenie I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ będą wynosiły [REDACTED] (Tab. 56, Tab. 57, Tab. 58).

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 59, Tab. 60 i Tab. 61, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - maksymalnym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny spowoduje wzrost liczby pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, którzy będą przyjmowali tę terapię w ramach I linii leczenia [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tab. 56, Tab. 57, Tab. 58).

Refundacja terapii cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny we wnioskowanym wskazaniu będzie generowała [REDACTED]

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

Tab. 56 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 1% (variant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	5 269 616,68	6 895 577,71

Tab. 60 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 ≥ 50% (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 43. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w Tab. 62.

Wykazano, że zmiana częstości badania ekspresji PD-L1 spowoduje

Tab. 62 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe oszczędności budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ w wariantach podstawowym z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy z uwzględnieniem RSS				
PD-L1 \geq 1%		nd		nd
A				
PD-L1 \geq 1%				
B				
PD-L1 \geq 1%				

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 \geq 1%, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* lub *ROS1*, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Analizę kosztów terapii cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%, przeprowadzono na tle kosztów monoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem i cemiplimabem. Wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%, analizę kosztów terapii cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią, przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej - pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów, przegląd badań klinicznych i rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przegląd danych AOT-MiT - ocenionych wniosków refundacyjnych w I linii immunoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. W analizie uwzględniono koszty leków dostępnych w ramach programu lekowego B.6, koszty podania, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny i leczenie populacji docelowej lekami finansowanymi w ramach PL B.6 oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w ramach PL B.6 i częściowe przejęcie pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii (populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50%), pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%). Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej przez Wnioskodawcę ceny Libtayo® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. Poniższy opis ograniczono do przedstawienia wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka ze względu na fakt, że przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne. Wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w dalszych rozdziałach analizy.

Liczebność populacji docelowej, tj. pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 1% oszacowano na [REDACTED]. Liczbę pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50% oszacowano na [REDACTED], a liczbę chorych z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% określono na [REDACTED]. W wariantcie podstawowym zakładano, że liczba pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 \geq 50%, którzy w I linii będą leczeni cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny wyniesie [REDACTED]. W populacji chorych z NDRP i ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%, liczba leczonych pacjentów będzie wynosiła [REDACTED].

Dla wariantu podstawowego, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny we wskazaniu dotyczącym I linii leczenia pacjentów z NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wyniosą [REDACTED]

[REDACTED] Oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Libtayo® w leczeniu skojarzonym z chemioterapią w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Dla wariantu minimalnego, oszczędności budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią, w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Dla wariantu maksymalnego, oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w leczeniu skojarzonym w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych epidemiologicznych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Kroki takie jak oszacowanie liczby zachorowań na raka płuca w Polsce czy odsetek pacjentów z typem morfologicznym - niedrobnokomórkowy rak płuca były oparte na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. W oszacowaniach populacji docelowej przyjęto konserwatywne założenie, że liczba nowych pacjentów z rakiem płuca będzie stała w horyzoncie analizy i wyniesie 22 739, zgodnie z danymi dla 2019 roku raportowanymi przez KRN. Powyższe założenie przyjęto ze względu na fakt, że prognoza liczby zachorowań przeprowadzona w oparciu o trend wielomianowy wyznaczony z danych KRN wskazuje na spadek liczby zachorowań na raka płuca. Zgodnie z najnowszymi prognozami, liczba zachorowań na nowotwory będzie wzrastać, a nowotwór płuc będzie drugim najczęściej występującym nowotworem zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Dane dotyczące zachorowalności, które zostały przyjęte w analizie pochodzą z 2019 roku i są ostatnimi dostępnymi danymi, które nie zostały zaburzone przez pandemię COVID-19.

Kolejnym ograniczeniem jest niepewność związana z danymi dotyczącymi częstości braku mutacji *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. Ograniczenie stanowią także dostępne dane dotyczące udziału pacjentów w stopniu sprawności określonym na 0-1 wg skali ECOG. Odnalezione informacje pochodziły z przeglądu piśmiennictwa, głównie światowego, co wiąże się z ryzykiem mniejszej adekwatności danych względem populacji pacjentów z Polski. Parametrami cechującymi się niepewnością w oszacowaniu populacji docelowej jest częstość testowania w kierunku mutacji *EGFR/ALK/ROS1* oraz częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1. Nie odnaleziono specyficznych danych polskich względem tych parametrów, a dane światowe mogą nie odzwierciedlać specyfiki systemu ochrony zdrowia w Polsce. Finałnie zdecydowano się na przyjęcie założeń, które pochodziły z ocenianych analiz wpływu na budżet dla I linii immunoterapii raka płuca (Opdivo® NDRP BIA 2020; Keytruda® SCC BIA 2019; Keytruda® NDRP BIA 2018). Założenia te były spójne w wymienionych analizach i nie wniesiono do nich zastrzeżeń w analizach weryfikacyjnych (AWA).

Ograniczenie analizy stanowią oszacowania dotyczące [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu zaadresowania niepewności wyżej wymienionych założeń zostały one przetestowane w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny oraz maksymalny), jak też w ramach analizy wrażliwości.

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

6 Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla cemiplimabu (preparat Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny rozszerzy wybór terapii dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do I linii immunoterapii i charakteryzujących się ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ oraz brakiem mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* lub *ROS1*. Jednocześnie refundacja Libtayo® w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności wynikające z niższej ceny efektywnej leku w porównaniu do większości aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w PL B.6.

7 Aneks

7.1 Projekt programu lekowego

LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem afatynibu albo ozymertynibu</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); <p>2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p>	<p>1. Dawkowanie leków w programie</p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawki należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; 2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów <i>EGFR</i>, lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> lub <i>KRAS</i>) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

<p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii z wykorzystaniem ozymer-</p>		<p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1;</p> <p>10) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;</p> <p>11) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>12) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>13) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaniowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;</p> <p>8) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;</p> <p>9) EKG;</p> <p>10) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku aлектynibu albo brygatynibu.</p> <p>W przypadku stosowania inhibitorów <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, i <i>ROS1</i> oraz sotorasibu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez</p>
---	--	---

<p>tyninibu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); <p>2) obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu;</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p>		<p>pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku lorlatinibu - niezależnie od linii leczenia - lipidogram powinien być wykonywany przed włączeniem do leczenia, po 4-6 tygodniach i następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku stosowania immunoterapii wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku leczenia konsolidującego durwalumabem badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące (wyjątek – badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni).</p> <p>W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii lub cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pkt 1-8 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej), – pkt 1-8 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie pembrolizumabem co 3 miesiące. <p>W przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią albo durwalumabem z chemioterapią w drobnokomórkowym raku płuca – wymienione badania powinny być wykonywane przed każdym cyklem.</p> <p>W fazie leczenia podtrzymującego drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem albo durwalumabem</p>
---	--	--

<p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowany ch leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i></p> <p>1) rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;</p> <p>2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku;</p> <p>4) uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej;</p> <p>5) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p>		<p>– badania z pkt 1-8 co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia skojarzonego z docetakselem, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tygodni.</p> <p>Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>W przypadku leczenia atezolizumabem albo durwalizumabem w drobnokomórkowym raku płuca – co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p>
--	--	---

<p>7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>8) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem atezolizumabu</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM:</p> <p>a) IIA i IIB oraz IIIA,</p> <p>b) pT3pN2;</p> <p>3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;</p> <p>4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia;</p> <p>5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwa-</p>		<p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia z docetakselem, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <p>a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,</p> <p>b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),</p> <p>c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących</p>
--	--	--

<p>lidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>6) brak obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);</p> <p>8) wiek powyżej 18 roku życia</p> <p>9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w ChPL;</p> <p>15) wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>16) ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia);</p>		<p>skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	--

<p>17) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kryzotynib (rearanżacja genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii), – alektynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) albo cerytynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) albo brygatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem), – lorlatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora <i>ALK</i> drugiej generacji), – entrektynib (rearanżacja genu <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii) <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); 		
--	--	--

<p>2) obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu albo alektynibu albo cerytynibu albo brygatynibu albo lorlatynibu albo entrektynybu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p>		
--	--	--

<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, – rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, – rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselen i karboplatiną, – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny, – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ – cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny. <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS);</p>		
--	--	--

<p>2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu:</p> <p>a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii,</p> <p>b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią;</p> <p>c) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny;</p> <p>3) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);</p> <p>4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym</p>		
---	--	--

<p>układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);</p>		
--	--	--

<ol style="list-style-type: none"> 2) wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w ChPL; 		
--	--	--

<p>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.8. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczolowego płuca; 2) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>; 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 		
--	--	--

<p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);</p> <p>9) wykluczenie współwystępowania choroby zakrzepowo-zatorowej;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu i docetakselu określonych w ChPL;</p> <p>13) wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) z mutacją G12C w genie KRAS z zastosowaniem sotorasibu</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,</p> <p>b) raka wielkokomórkowego,</p> <p>2) obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus – KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwali-</p>		
---	--	--

<p>dowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania sotorasibu określonych w aktualnej ChPL;</p> <p>12) wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p>		
--	--	--

<p>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.10. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) zaawansowanie kliniczne w stopniu III – chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny; 3) brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii); 4) stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 		
--	--	--

<p>10) Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.11. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji)</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. <i>extensive stage</i>) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM;</p> <p>3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>4) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, huszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa;</p>		
---	--	--

<p>8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.12. Chorych na międzybłoniaka opłucnej do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu</p> <p>1) rozpoznanie międzybłoniaka opłucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego;</p> <p>2) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>3) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>4) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p>		
---	--	--

<p>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwołumabu i ipilimumabu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia wskazanych w pkt 3, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy niż wskazano w pkt 2.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>2.1. Inhibitory kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> (afatynib, ozymertynib) lub <i>ALK/ROSI</i> (kryzotynib, entrektynib, alektynib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib) lub inhibitor KRAS (sotorasib)</p>		
--	--	--

<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami stosowania leków oraz z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1) stosowanie leków <i>anty-EGFR</i> w ramach pierwszej linii (afatynib, ozymertynib) lub drugiej, trzeciej i kolejnych linii leczenia (ozymertynib) albo leków <i>anty-ROS1</i> lub <i>anty-ALK</i> w ramach pierwszej lub kolejnej linii leczenia (kryzotynib, entrektynib, alektynib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib) albo inhibitora angiogenezy (nintedanib) albo <i>anty-KRAS</i> w drugiej i kolejnej linii leczenia (sotorasib) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>2) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;</p> <p>3) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami <i>EGFR, ALK i ROS1, KRAS</i> dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami <i>EGFR, ALK i ROS1, KRAS</i> dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p>		
--	--	--

<p>5) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku, b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi); <p>6) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza, b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET). <p>2.2. Inhibitory PD-1 (pembrolizumab, cemiplimab, cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) lub PD-L1 (atezolizumab)</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, cemiplimab, atezolizumab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia; 2) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii obejmuje 		
--	--	--

<p>okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację.</p> <p>3) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy atezolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;</p> <p>5) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</p> <p>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p> <p>6) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p>		
---	--	--

<p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET).</p> <p>7) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).</p> <p>2.3. Inhibitor PD-L1 (durwalumab)</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami oraz kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1) stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym (pkt 1.10) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;</p> <p>2) stosowanie durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (pkt 1.11) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;</p> <p>3) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) w leczeniu konsolidującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> – przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii, – w czasie leczenia – co 3 miesiące, <p>b) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca:</p>		
--	--	--

<ul style="list-style-type: none"> – w czasie leczenia łącznie z chemioterapią – przed trzecim (3.) cyklem leczenia, – w trakcie monoterapii – przed pierwszym (1.) cyklem i następnie co 3 cykle leczenia; <p>4) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza. <p>5) w przypadku leczenia durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania durwalumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST</p> <ul style="list-style-type: none"> a) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, <i>ROS1</i>, <i>KRAS</i> oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia), b) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, <i>ROS1</i>, <i>KRAS</i> oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych do- 		
---	--	--

<p>puszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),</p> <p>c) powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy chorych leczonych konsolidująco durwałumabem po radiochemioterapii oraz chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwałumabu, jak również nie dotyczy chorych w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumabu;</p> <p>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym;</p> <p>3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>7) przerwanie stosowania inhibitorów <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, <i>ROS1</i>, <i>KRAS</i> dłuższe niż 8 tygodni albo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dłuższe niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>8) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>9) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego);</p> <p>10) upływanie 12 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania durwałumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu po całkowitej resekcji.</p>		
---	--	--

7.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 63. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 18 marca 2024 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ◦ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ◦ docelowej, wskazanej we wniosku; ◦ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.1.1
<ul style="list-style-type: none"> ◦ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; 	Rozdział 2.1.2
<ul style="list-style-type: none"> ◦ docelowej, wskazanej we wniosku; 	Rozdział 2.1.3
<ul style="list-style-type: none"> ◦ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> • 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; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • 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 (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • 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 (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2.1, Tab. 10
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Nie dotyczy Rozdział 2.4.1.1
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.3
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...) Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Wykonano

<ul style="list-style-type: none"> • 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.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>§ 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.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	<p>Bibliografia</p>
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Spis rycin

- Ryc. 1 Uogólnione stadium zaawansowania raka płuca u chorych zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów, zdiagnozowanych w latach 2014 - 2016 (z wyłączeniem braków danych) (źródło: „Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2”; Rysunek 2.3) (KRN 2019)..... 17
- Ryc. 2 Prognozowana liczba pacjentów leczonych monoterapią pembrolizumabem w ramach PL B.6 na przestrzeni lat w Polsce. 27
- Ryc. 3 Prognozowana liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w ramach PL B.6 na przestrzeni lat w Polsce. 27
- Ryc. 4 Prognozowana liczba pacjentów leczonych atezolizumabem w ramach PL B.6 na przestrzeni lat w Polsce..... 29

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	9
Tab. 2. Oszacowanie liczebności wszystkich pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (Libtayo®).	12
Tab. 3. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	13
Tab. 4. Zachorowalność na raka płuc w Polsce w latach 2000 - 2019 (według danych KRN) oraz prognoza na lata 2020 - 2026 (opracowanie własne) (KRN 2020).....	15
Tab. 5. Typy morfologiczne raka płuca u chorych zdiagnozowanych w Polsce w latach 2014 - 2016 (KRN 2019).....	16
Tab. 6. Stadium zaawansowania raka płuca w chwili diagnozy u chorych zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów, zdiagnozowanych w latach 2014 - 2016 (z wyłączeniem braków danych) (KRN 2019).	16
Tab. 7. Częstość występowania braku mutacji <i>EGFR</i> lub rearanżacji <i>ALK</i> u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (za Opdivo® NDRP BIA 2020).	18
Tab. 8. Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 wśród chorych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV (lub IIIB/IV) - zestawienie badań oraz założenia końcowe przyjęte w ostatnich analizach BIA ocenianych przez AOTMiT (Opdivo® NDRP BIA 2020; Keytruda® SCC BIA 2019; Keytruda NDRP BIA 2018).	20
Tab. 9. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	22
Tab. 10. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	24
Tab. 11. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (oszacowanie na marzec 2024).....	24
Tab. 12. Podsumowanie oszacowań dotyczących liczby pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych w I linii w ramach PL B.6.....	29
Tab. 13. Podsumowanie oszacowań dotyczących udziałów w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w ramach PL B.6 - obliczenia własne.	30
Tab. 14. Podsumowanie oszacowań dotyczących udziałów w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w ramach PL B.6 - uwzględniono dane przekazane przez Wnioskodawcę.	30
Tab. 15. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	31
Tab. 16. Koszty cemiplimabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.	35
Tab. 17. Udział procentowy poszczególnych schematów leczenia w ramieniu cemiplimabu w badaniu EMPOWER-Lung 3.	37
Tab. 18. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.....	37
Tab. 19. Oszacowanie liczby rozliczonych mg pembrolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).....	39

Tab. 20. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji pembrolizumabu (DGL 2023).....	39
Tab. 21. Oszacowanie liczby rozliczonych mg atezolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).....	39
Tab. 22. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji atezolizumabu (DGL 2023).	39
Tab. 23. Udział procentowy poszczególnych schematów leczenia w ramach komparatora pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny.....	40
Tab. 24. Udział procentowy poszczególnych schematów chemioterapii w ramach leczenia skojarzonego niwolumabem, ipilimumabem i chemioterapią.	41
Tab. 25. Oszacowanie liczby rozliczonych mg niwolumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).....	41
Tab. 26. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji niwolumabu (DGL 2023). ...	42
Tab. 27. Oszacowanie liczby rozliczonych mg ipilimumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).....	42
Tab. 28. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji ipilimumabu (DGL 2023)....	42
Tab. 29. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 49/2024/DGL ujedn.	42
Tab. 30. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.06. (Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.).....	43
Tab. 31. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.	43
Tab. 32. Rodzaje chemioterapii w kolejnej linii leczenia na podstawie wyników badania EMPOWER-Lung 3 w populacji niezależnej od poziomu PD-L1 i histologii raka.....	44
Tab. 33. Koszty substancji czynnych w ramach chemioterapii w kolejnej linii leczenia. ...	44
Tab. 34 Zagregowane koszty kolejnej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zależności od ekspresji PD-L1.	45
Tab. 35 Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym.	46
Tab. 36. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022).....	47
Tab. 37 Zagregowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zależności od ekspresji PD-L1.	47
Tab. 38 Podsumowanie oszacowań dotyczących udziałów w rynku poszczególnych substancji czynnych w scenariuszu istniejącym, stosowanych w 1L leczenia pacjentów z NSCLC w ramach PL B.6.	48
Tab. 39 Podsumowanie oszacowań dotyczących udziałów w rynku poszczególnych substancji czynnych w scenariuszu nowym, stosowanych w 1L leczenia pacjentów z NSCLC w ramach PL B.6.	49
Tab. 40 Podsumowanie oszacowań dotyczących liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w scenariuszu nowym, stosowanymi w 1L leczenia pacjentów z NSCLC w ramach PL B.6.....	49
Tab. 41 Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym.	51
Tab. 42 Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym.	52

Tab. 43 Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	54
Tab. 44 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 1% (wariant z RSS).....	57
Tab. 45 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 50% (wariant z RSS).....	58
Tab. 46 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% (wariant z RSS).....	59
Tab. 47 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 1% (wariant bez RSS).....	60
Tab. 48 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 50% (wariant bez RSS).....	62
Tab. 49 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% (wariant bez RSS).....	63
Tab. 50 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 1% (wariant z RSS).....	66
Tab. 51 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 50% (wariant z RSS).....	67
Tab. 52 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% (wariant z RSS).....	68
Tab. 53 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 1% (wariant bez RSS).....	69
Tab. 54 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 50% (wariant bez RSS).....	71
Tab. 55 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% (wariant bez RSS).....	72
Tab. 56 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 1% (wariant z RSS).....	75
Tab. 57 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 50% (wariant z RSS).....	76
Tab. 58 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% (wariant z RSS).....	77

Tab. 59 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 1% (wariant bez RSS).	78
Tab. 60 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 \geq 50% (wariant bez RSS).	80
Tab. 61 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny, populacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% (wariant bez RSS).	81
Tab. 62 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe oszczędności budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem RSS.	83
Tab. 63. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).....	114

Bibliografia

- AK 2024** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza Kliniczna. Warszawa 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD 2024** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2024.
- Avastin RSM AWA 2020** Agencja oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.22.2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/147/AWA/OT.4331.22.2020_AWA_Avastin_BIP.pdf [dostęp: 06.03.2024]
- Casal-Mouriño 2021** Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, Rodríguez-Martínez Á, Giraldo-Osorio A, Varela-Lema L, Pereiro-Brea T, Barros-Dios JM, Valdés-Cuadrado L, Pérez-Ríos M. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jan;10(1):506-518.
- ChPL Keytruda®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.02.2024].
- ChPL Libtayo®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Libtayo. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.02.2024].
- ChPL Opdivo®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Opdivo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.02.2024].
- ChPL Tecentriq®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tecentriq. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.02.2024].
- CM9LA** Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* February 2021;22(2):198-211.
- DGL 2023** NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html> [dostęp: 27.05.2024].
- DGL 2024** NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8599.html> [dostęp: 27.05.2024].
- Dietel 2019** Dietel M, Savelov N, Salanova R, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2019; 134: 174-79.

Holmes 2021	Holmes M, Mahar A, Lum T, et al. Real-world programmed death-ligand 1 prevalence rates in non-small cell lung cancer: correlation with clinicopathological features and tumour mutation status. <i>Journal of clinical pathology</i> . 2021; 74: 123-28.
Keytruda NDRP BIA 2018	HTA Consulting. Pembrolizumab (Keytruda) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Kraków - grudzień 2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_4_OT_4331_34_AWB_Keytruda_2019.08.07.pdf [dostęp: 06.03.2024]
Keytruda® NDRP AWA 2017	Agencja oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.18.2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/AWA/062_AWA_OT.4351.18.2017_KEYTRUDA_BIP.pdf [dostęp: 06.03.2024]
Keytruda® NDRP BIA 2017	HTA Consulting. Pembrolizumab (Keytruda) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na budżet. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/062/AW/062_AW_OT.4351.18.2017_KEYTRUDA_AWB.pdf [dostęp: 06.03.2024]
Keytruda® SCC BIA 2019	Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_Keytruda_scc_2020.01.16.pdf [dostęp: 06.03.2024]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. https://onkologia.org.pl/pl/raporty#tabela_nowotwor_wg_wieku [dostęp: 06.03.2024]
KRN 2019	Didkowska J, Wojciechowska U, Śliwczyński A. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2 (aktualizacja 14.04.2020). Centrum Onkologii; Warszawa 2019: Tabela 1.4., Tabela 2.1, Rysunek 2.3. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf [dostęp: 06.03.2024]
Libtayo® BCC AWA 2022	Agencja oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.54.2022. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/133/AWA/OT.4231.54.2022_Libtayo_BCC_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 03.11.2023]
Libtayo® cSCC BIA 2020	HTA Consulting. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry. Analiza wpływu na budżet. Kraków - kwiecień 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/201/AW/201_aw_ot.4331.33.2020_Libtayo_bia.pdf [dostęp 03.11.2023]
Libtayo® NDRP AWA 2022	Agencja oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.38.2022. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/077/AWA/77_AW_4231_38_2022_Libtayo_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 06.03.2024]
MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

	żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
NFZ 2022	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2022 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 15.02.2024].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 29.05.2024].
Opdivo® NDRP BIA 2020	Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf [dostęp: 06.03.2024]
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract. 2022; 18.
Terceva NDRP AWA 2015	Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 62/2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/062/AWA/062_15_OT_4351_18_Terceva_ndrp_15.06.12_AWA.pdf [dostęp: 06.03.2024]
Tsunoda 2019	Tsunoda A, Morikawa K, Inoue T, et al. A prospective observational study to assess PD-L1 expression in small biopsy samples for non-small-cell lung cancer. BMC cancer. 2019; 19: 546.
Uchwała Rady NFZ	Uchwały Rady NFZ. Uchwała Nr 24/2023/IV z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-242023iv,6643.html [dostęp: 07.03.2024] Uchwały Rady NFZ. Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 26 marca 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html [dostęp: 29.05.2024]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.
Wojciechowska 2023	Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Didkowska J. Cancer incidence and mortality in Poland in 2020 Nowotwory Journal of Oncology 2023
Zarządzenie 35/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 35/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43210/ [dostęp: 27.05.2024].
Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 49/2024/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43240/ https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2030/ [dostęp: 27.05.2024].