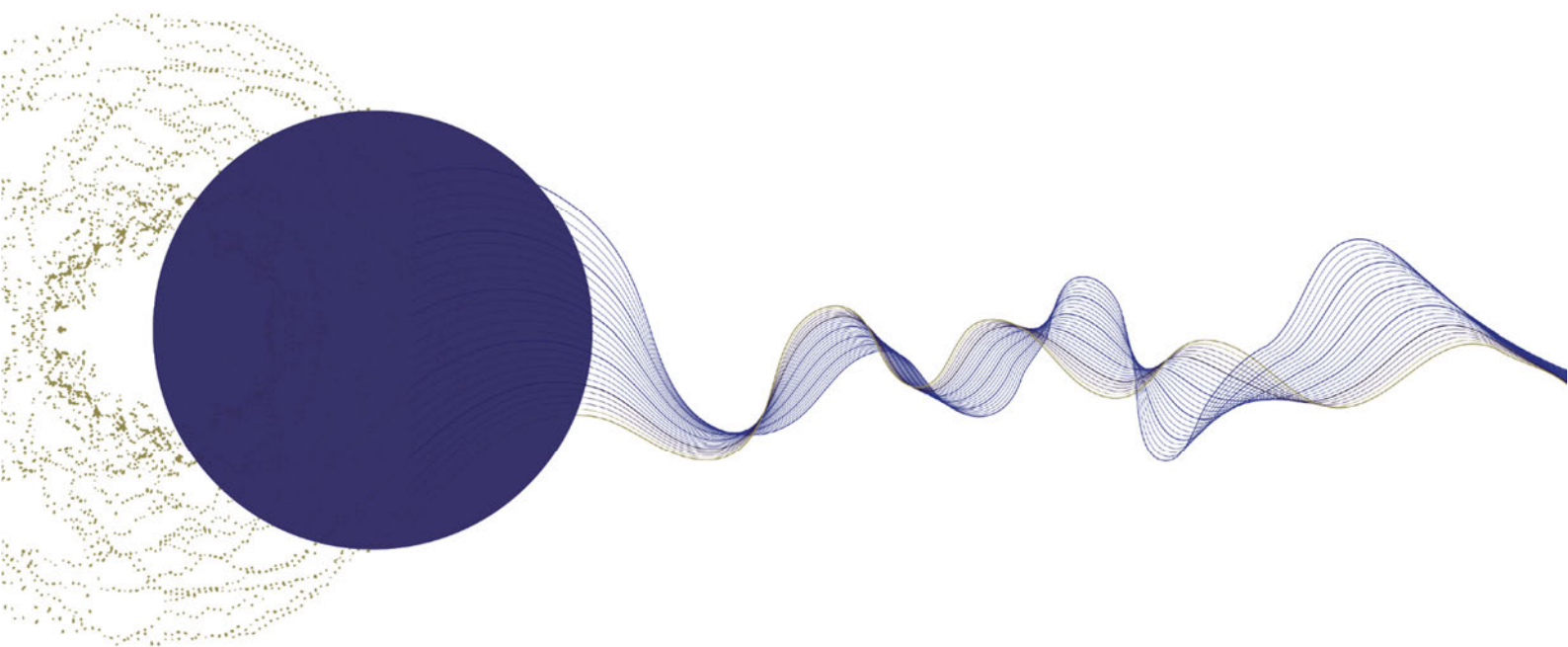




ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Amiwantamab (Rybrevant®) w skojarzeniu z
chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®)
w leczeniu zaawansowanego
niedrobnokomórkowego raka płuca z
obecnymi mutacjami w genie EGFR

WERSJA 1.0,
KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 25 kwietnia 2025 r.

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie do analizy	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Stan aktualny	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	15
1.4. Założenia analizy	16
2. Metodyka i dane źródłowe	18
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	18
2.2. Forma analizy	19
2.3. Perspektywa analizy	19
2.4. Horyzont czasowy	19
2.5. Populacja docelowa	19
2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej	51
2.7. Zużycie zasobów i dane kliniczne	55
2.8. Koszty	56
2.9. Analiza wrażliwości	60
3. Wyniki analizy	61
3.1. Wyniki analizy	61
3.2. Wyniki analizy	64
3.3. Wyniki analizy	66
3.4. Wyniki analizy	68
3.5. Wyniki analizy	71
4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	73
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	73
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	73
5. Podsumowanie	75
6. Wnioski	76
7. Ograniczenia	77
8. Dyskusja	79
9. Bibliografia	81
10. Spis elementów	86
10.1. Spis tabel	86
11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia	90
Aneks A.	92
A.1. Wyniki analizy w wariancie bez RSS	92
A.2. Analiza wrażliwości	95

A.3. Przeszukanie źródeł danych dot. liczebności populacji docelowej	97
A.4. Wyniki badania ankietowego	103

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AFA	Afatynib
AMI IV	Amiwantamab podawany dożylnie
AMI SC	Amiwantamab podawany podskórnie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
cEGFR	Najczęstsze mutacje receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Common Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
cEGFR 1L	Populacja pacjentów z delecją w eksonie 19 EGFR lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii
cEGFR 2L+	Populacja pacjentów z delecją w eksonie 19 EGFR lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej EGFR-TKI trzeciej generacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Cisplatyna
DOC	Docetaksel
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EGFRex20	Ekson 20. receptora naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20</i>)
EGFRex20 1L	Populacja pacjentów z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. wEGFR rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii
ERL	Erlotynib
ETO	Etopozyd
GEF	Gefitynib
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
KAR	Karboplatyna
LAZ	Lazertynib
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NOS	Bez ustalonego podtypu (<i>Not Otherwise Specified</i>)
OZM	Ozymertynib
PAC	Paklitaksel
P-CTH	Chemioterapia oparta o pochodne platyny
PL	Program Lekowy
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PMX	Pemetreksed
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TTDD	Czas trwania leczenia (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
WIN	Winorelbina

Streszczenie

CEL

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych amiwantamabu (AMI) (produkt leczniczy Rybrevant®) stosowanego:

1. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR_{ex20}, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*) – populacja **EGFR_{ex20} 1L**
2. w skojarzeniu z **lazertynybem** (LAZ, produkt leczniczy Lazcluze®) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecję w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucję p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – populacja **cEGFR 1L**
3. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem u dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecję w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucji p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji – populacja **cEGFR 2L+**.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2026 roku. W analizie założono, że amiwantamab (AMI) i lazertynyb (LAZ) będą finansowane w ramach istniejącego programu lekowego (PL) B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45).

Populację docelową analizy stanowią:

- dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w EGFR (populacja EGFR_{ex20} 1L),
- dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z najczęstszymi mutacjami cEGFR (populacja cEGFR 1L),
- dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z najczęstszymi mutacjami cEGFR, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej EGFR--TKI trzeciej generacji (populacja cEGFR 2L+).

Interwencję ocenianą stanowi:

- AMI w formie dożyłnej (AMI IV) w skojarzeniu z karboplatiną (KAR) i pemetreksedem (PMX) w populacji EGFR_{ex20} 1L (AMI IV + KAR + PMX),

- AMI w formie podskórnej (AMI SC) w skojarzeniu z LAZ w populacji cEGFR 1L (AMI + LAZ),
- AMI IV w skojarzeniu z KAR i PMX w populacji cEGFR 2L+ (AMI IV + KAR + PMX).

Liczebność populacji docelowej wyznaczono, kompilując dane z KRN dotyczące zachorowalności na NDRP, dane literaturowe pozyskane z przeprowadzonego przeszukania epidemiologicznego, dane ze Statystyk NFZ w zakresie liczby pacjentów leczonych w PL B.6 i w katalogu chemioterapii oraz dane uzyskane w ramach badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Poprawność oszacowania populacji docelowej została zweryfikowana przez ekspertów klinicznych podczas spotkania doradczego, które odbyło się 18 listopada 2024 r.

Rozpowszechnienie schematów uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania ankietowego, przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, którzy oszacowali aktualne i przyszłe rozpowszechnienie schematów stosowanych wśród pacjentów z NDRP w Polsce.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty premedykacji,
- koszt monitorowania,
- koszty leczenia po progresji,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie uwzględniono proponowane przez Zamawiającego zasady umowy podziału ryzyka.

W analizie wyznaczono wydatki płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu istniejącym, tj. przy utrzymaniu aktualnych zasad refundacji leków stosowanych w populacji docelowej oraz w scenariuszu nowym, przy założeniu finansowania AMI i LAZ ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

WYNIKI

Populacja

Scenariusz istniejący

[REDACTED]

Scenariusz nowy

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED] Warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, którego zastosowanie pozwala na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej. Obecnie w Polsce jest dostępnych wiele innowacyjnych terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.6, który uwzględnia leczenie pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Należy jednak zauważyć, że dostępne w ramach PL B.6 inhibitory EGFR mogą być stosowane przez pacjentów z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R leczonych w pierwszej linii (populacja cEGFR 1L) i nie są one zalecane w populacji EGFRex20 z powodu niskiej wrażliwości guza na leczenie celowane. Z kolei u pacjentów z progresją, leczonych wcześniej EGFR-TKI trzeciej generacji standardem postępowania jest podanie P-CTH. W związku z tym, zarówno w przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których potwierdzono obecność mutacji genu EGFRex20 leczonych w pierwszej linii (populacja EGFRex20 1L), jak i pacjentów z zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia obejmującego EGFR-TKI trzeciej generacji (populacja cEGFR 2L+) brak jest alternatywnych, skutecznych opcji terapeutycznych. Terapia z zastosowaniem amiwantamabu stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych amiwantamabu (AMI) (produkt leczniczy Rybrevant®) stosowanego:

1. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecną aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR_{ex20}, ang. *epidermal growth factor receptor exon 20*) – populacja **EGFR_{ex20} 1L**
2. w skojarzeniu z **lazertynibem** (LAZ, produkt leczniczy Lazcluze®) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – populacja **cEGFR 1L**
3. w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem u dorosłych pacjentów z NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. *common mutations in epidermal growth factor receptor gene*) tj. z obecną:
 - o delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - o substytucji p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),będących po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*) trzeciej generacji – populacja **cEGFR 2L+**.

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

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Dyskusję dotyczącą aktualnej praktyki terapeutycznej oraz jej zastępowanie przez wnioskowaną interwencję (amiwantamabem) przeprowadzono na spotkaniu z ekspertami w dniu 18 listopada 2024

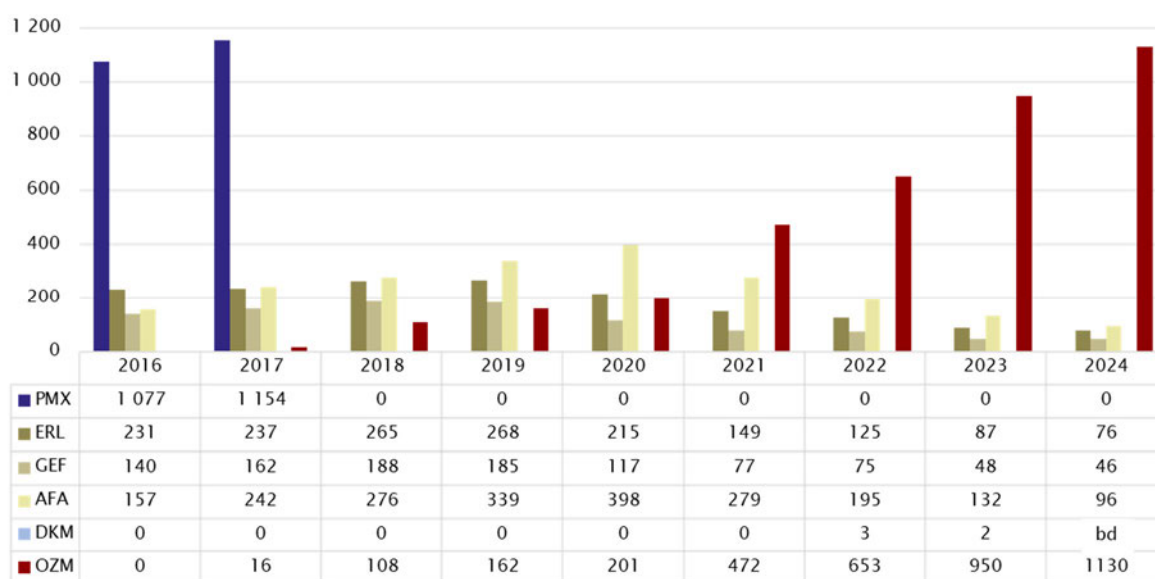
roku w oparciu o wyniki wcześniej przeprowadzonego badania ankietowego wśród 5 ekspertów biorących udział we wspomnianym powyżej spotkaniu. W toku spotkania potwierdzono, że terapiami zastępowanymi przez amiwantamab będą:

- w 1. linii u pacjentów z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR: schematy chemioterapii dwulekowej oparte o pochodną platyny (P-CTH),
- w 1. linii u pacjentów z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R: inhibitory EGFR TKI, w tym w największym stopniu ozymertynib, a pozostałe leki w stopniu marginalnym,
- w 2 i kolejnych liniach u pacjentów z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R: schematy chemioterapii dwulekowej oparte o pochodną platyny.

Dostępne dane NFZ pozwalają na analizę liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem EGFR-TKI w ramach programów lekowych (PL) B.6. i B.63 (przed połączeniem z PL B.6) oraz katalogu chemioterapii. Liczba pacjentów leczonych ozymertynibem (OZM) w ramach PL B.6. zwiększała się w latach 2017–2023. Obserwowany wzrost wynikał m.in. z rozszerzenia wskazań do stosowania OZM. Początkowo, OZM był dostępny w II linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją genu EGFR, od 2021 roku dodano możliwość leczenia OZM także w I linii, a od 2023 roku w III i kolejnych liniach oraz w terapii adiuwantowej. Populacja pacjentów leczonych afatynibem (AFA) sięgała 398 osób w 2020 roku, jednak do 2024 roku zmniejszyła liczebność do 96 osób z rozpoznaniem NDRP z obecnymi mutacjami EGFR leczonych w ramach I linii. Liczba osób leczonych dakomitynibem od 2022 roku, nie przekroczyła 5 i substancja ta, po 2023 roku, nie jest dłużej finansowana ze środków publicznych. Odsetek pacjentów otrzymujących erlotynib (ERL) i gefitynib (GEF) w ramach I oraz II linii leczenia NDRP z potwierdzonymi mutacjami genu kodującego EGFR, utrzymywał się na podobnym poziomie w latach 2016–2020.

Tabela 1.

Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.6 i B.63 lekami dostępnymi w przypadku potwierdzenia obecności mutacji EGFR lub dla NDRP o niekreślonym podtypie (NOS) w latach 2016–2023 [2]



AFA – afatynib; DKM – dakomitynib; ERL – erlotynib; GEF – gefitynib; OZM – ozymertynib; PMX – pemetreksed

Zgodnie z zapisami PL B.6, pacjenci z mutacjami w genie EGFR w Polsce nie otrzymują immunoterapii, ponieważ jednym z niezbędnych kryteriów do zastosowania immunoterapii jest brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy.

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2025 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2026–2027.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi [REDACTED] osób.

Tabela 2.
Liczebność populacji docelowej w 2025 roku

Parametr	Wartość
Populacja EGFRex20 1L	[REDACTED]
Populacja cEGFR 1L	[REDACTED]
Populacja cEGFR 2L+	[REDACTED]
Populacja docelowa	[REDACTED]

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2025 roku (Tabela 3). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (por. rozdz. 3.2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą AML oraz za pomocą LAZ w populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED] rocznie.

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej 2025 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	[REDACTED]

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zarówno produkt leczniczy amiwantamab jak i lazertynib nie posiadają refundacji wśród polskich pacjentów w ramach aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ, zatem liczba pacjentów stosujących te leki wynosi 0.

Tabela 4.
Aktualna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Aktualna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowania technologia może być stosowana

Zgodnie z ChPL Rybrevant® [3] AMI jest wskazany:

- w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR – wyłącznie forma dożylna (populacja ta jest tożsama z populacją EGFRex20 1L niniejszej analizy),
- w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R – forma dożylna lub podskórna (populacja ta jest tożsama z populacją cEGFR 1L niniejszej analizy),
- w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z delecjami w eksonie 19 genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (ang. tyrosine kinase inhibitor, TKI) – wyłącznie forma dożylna (populacja ta zawiera populację EGFR 2L+ niniejszej analizy),
- w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny – wyłącznie forma dożylna.

Zgodnie z ChPL Lazcluze® [4] LAZ jest wskazany w skojarzeniu pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R (populacja cEGFR 1L niniejszej analizy).

Pierwsza linia z EGFRex20

Liczebność populacji oszacowano zgodnie z metodyką przedstawioną w rozdz. 2.5, pomijając zawężenie do stanu sprawności ECOG 0-1, gdyż zawężenie takie wynika z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego i nie jest zawarte we wskazaniu w ChPL. Liczba pacjentów w 2025 r. wynosi ■■■.

Pierwsza linia z cEGFR

Liczebność populacji oszacowano zgodnie z metodyką przedstawioną w rozdz. 2.5, pomijając zawężenie do stanu sprawności ECOG 0-1, gdyż zawężenie takie wynika z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego i nie jest zawarte we wskazaniu w ChPL. Liczba pacjentów w 2025 r. wynosi ■■■.

Po niepowodzeniu EGFR-TKI z cEGFR

Liczebność populacji po niepowodzeniu terapii OZM oszacowano zgodnie z metodyką przedstawioną w rozdz. 2.5. Liczba pacjentów w 2025 r. wynosi ■■■. Dodatkowo oszacowano liczbę pacjentów po niepowodzeniu innymi lekami z grupy EGFR-TKI, tj. AFA, ERL lub GEF. Zastosowano analogiczną metodykę, jak w przypadku pacjentów po niepowodzeniu OZM. Łączna liczebność analizowanej populacji w 2025 r. wynosi ■■■ (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczebność populacji pacjentów po niepowodzeniu EGFR-TKI z cEGFR – 2025 rok

Podgrupa	Liczba pacjentów
Pacjenci po niepowodzeniu OZM	■■■
Pacjenci po niepowodzeniu AFA	■■■
Pacjenci po niepowodzeniu ERL	■■■
Pacjenci po niepowodzeniu GEF	■■■
Łącznie	■■■

Po niepowodzeniu pochodnych platyny z EGFRex20

Liczebność populacji pacjentów z EGFRex20 oszacowano zgodnie z metodyką przyjętą w analizie wpływu na budżet dla AMI w tej populacji ocenianej przez AOTMiT [5] przyjmując odpowiednie wartości i odsetki spójnie z założeniami niniejszej analizy.

Skuteczność chemioterapii opartej na platynie u chorych z insercją w eksonie 20 genu EGFR określono na podstawie publikacji Hou 2022 [6], gdzie wskazano, iż całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) na tę terapię w populacji chorych odpowiadających populacji wnioskowanej wynosi jedynie ok. 19%.

Tabela 6.
Liczebność populacji po niepowodzeniu pochodnych platyny z EGFRex20

Parametr	Wartość parametru	Liczebność populacji	Uzasadnienie / źródło
Zachorowania na raka płuca w 2025 r. (prognoza na podstawie danych KRn)	-	22 429	Rozdz. 2.5.1

Parametr	Wartość parametru	Liczebność populacji	Uzasadnienie / źródło
Niedrobnokomórkowy rak płuca	80%	17 891	Rozdz. 2.5.2
Stadium zaawansowania miejscowe lub uogólnione (III oraz IV)	67%	12 023	Rozdz. 2.5.3.1.3
Obecność mutacji w genie EGFR	13%	1 565	Rozdz. 2.5.6
Insercje w eksonie 20 genu EGFR	6%	95	Rozdz. 2.5.6
Progresja w I linii	81%	77	Hou 2022

W poniższej tabeli podsumowano powyższe oszacowania.

Tabela 7.
Podsumowanie liczebności populacji rejestracyjnej

Wskazanie rejestracyjne	Liczebność populacji
Pierwsza linia leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR	■
Pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R	■
Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z delecjami w eksonie 19 genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR	■
Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny	■
Łącznie	■

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie amiwantamab i lazertynib nie są finansowane w Polsce ze środków publicznych.

Na podstawie art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku należy stwierdzić, że zarówno leku Rybrewant®, jak i Lazcluze® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Leki te nie spełniają kryteriów kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej ze względu na brak tej samej nazwy międzynarodowej oraz brak zbliżonych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Ze względu na brak możliwości włączenia leków Rybrewant® i Lazcluze® do istniejącej grupy limitowej, założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji AMI oraz LAZ zgodnie z praktyką Ministerstwa Zdrowia w tym zakresie utworzone zostaną nowe, odrębne grupy limitowe dla każdego z tych leków w ramach części B listy leków refundowanych.

1.4. Założenia analizy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, zakładając refundację preparatów Rybrevant® i Lazcluze® zgodnie z wnioskowanymi wskazaniami w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2026 r. Długość horyzontu czasowego analizy jest zgodna z wytycznymi AOTMiT.

Prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy przeprowadzono oddzielnie dla poszczególnych wskazań składających się na populację docelową analizy, tj.:

- **populacja EGFRex20 1L** – pacjenci rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii NDRP z obecnymi mutacjami insercyjnymi eksonu 20. EGFR,
- **populacja cEGFR 1L** – pacjenci rozpoczynających leczenie w ramach 1. linii NDRP z obecnymi delecjami w eksonie 19 genu EGFR lub mutacjami substytucji eksonu 21 L858R,
- **populacja cEGFR 2L+** – dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej OZM,

W celu oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane KRN, a także dane literaturowe, statystyki NFZ oraz dane pozyskane w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Poprawność oszacowania populacji docelowej została zweryfikowana przez ekspertów klinicznych podczas Spotkania Doradczego, które odbyło się 18 listopada 2024 r.

Rozpowszechnienie schematów uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych oraz późniejszego konsensusu uzyskanego podczas Spotkania Doradczego, w ramach których oszacowane zostało aktualne i przyszłe rozpowszechnienie schematów stosowanych w populacji docelowej w Polsce. W przypadku scenariusza nowego uwzględniono finansowanie schematów:

- amiwantamab w formie dożylniej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (AMI IV + KAR + PMX) w populacji EGFRex20 1L ,
- amiwantamab w formie podskórnej w skojarzeniu z lazertynibem (AMI SC + LAZ) w populacji cEGFR 1L,
- amiwantamab w formie dożylniej w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (AMI IV + KAR + PMX) w populacji cEGFR 2L+.

Przebieg leczenia określono w oparciu o model wykorzystany w analizie ekonomicznej [7].

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 8.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr		Źródło	Referencja
Dane populacyjne	Populacja EGFRex20 1L / Populacja cEGFR 1L	Liczba nowych zachorowań na raka płuca	Dane KRN	Rozdz. 2.5.1
	Populacja EGFRex20 1L / Populacja cEGFR 1L	Liczba pacjentów z NDRP	Polskie dane epidemiologiczne	Rozdz. 2.5.2
	Populacja EGFRex20 1L / Populacja cEGFR 1L	Stadia zaawansowania raka płuca	Polskie dane epidemiologiczne	Rozdz. 2.5.3
	Populacja EGFRex20 1L / Populacja cEGFR 1L	Progresja choroby	Sagimura 2007	Rozdz. 2.5.3.1.2
	Populacja EGFRex20 1L / Populacja cEGFR 1L	Podtyp NDRP – niepłaskonabłonkowy + NOS	Polskie dane epidemiologiczne	Rozdz. 2.5.4
	Populacja EGFRex20 1L / Populacja cEGFR 1L	Testowanie pod kątem obecności mutacji EGFR	Polskie dane epidemiologiczne	Rozdz. 2.5.6
	Populacja EGFRex20 1L / Populacja cEGFR 1L	Obecność mutacji EGFR oraz jej podtypów wśród pacjentów z populacji docelowej	Dane epidemiologiczne	Rozdz. 2.5.6
	Populacja EGFRex20 1L / Populacja cEGFR 1L	Stan sprawności ECOG	Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych	Rozdz. 2.5.7
	Populacja cEGFR 1L / Populacja cEGFR 2L+	Liczba nowych oraz przerywających leczenie pacjentów w PL B.6	Statystyki NFZ	Rozdz. 2.5.8, 2.5.9
	Populacja cEGFR 2L+	Odsetek pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia po przerwaniu OZM	Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych	Rozdz. 2.5.9
Udziały opcji terapeutycznych	Scenariusz istniejący		Badanie ankietowe, konsensus ekspertów	Rozdz. 2.6.1
	Scenariusz nowy			Rozdz. 2.6.2
Zużycie zasobów	-		Analiza ekonomiczna	Rozdz. 2.7
Koszty	Koszt AMI i LAZ		Dane od Zamawiającego	Rozdz. 2.8.1
	Pozostałe koszty		Analiza ekonomiczna	Rozdz. 2.8.2

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

- Zdefiniowano populację docelową dla AMI stosowanego w leczeniu uprzednio nieleczonych systemowo, dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi mutacjami insercyjnymi EGFRex20, uprzednio nieleczonych systemowo, dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR oraz dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej EGFR-TKI,
- Na podstawie dostępnych źródeł danych, badania ankietowego oraz konsensusu ekspertów klinicznych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2026 roku.
- Na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego oraz konsensusu ekspertów oszacowano rozpowszechnienie schematów AMI IV + KAR + PMX, AMI + LAZ oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
- Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe uwzględnionych substancji, koszty podania leków, koszty monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
- Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2026–2027:
 - dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania AMI i LAZ w schematach AMI IV + KAR + PMX, AMI + LAZ ze środków publicznych.
 - dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu AMI i LAZ w schematach AMI IV + KAR + PMX, AMI + LAZ ze środków publicznych.
- Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
- Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [8], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Perspektywę płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki, przetestowano w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że AMI i LAZ w schematach AMI IV + KAR + PMX, AMI + LAZ będą finansowane ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego PL począwszy od 1 stycznia 2026 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [9] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [10], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią następujące subpopulacje:

- **populacja EGFRex20 1L:** dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecną aktywną insercją/duplikacją w eksonie 20. w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRex20), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego,
- **populacja cEGFR 1L:** dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywnymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR) tj. z obecną:

- delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),
- spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego,
- **populacja cEGFR 2L:** dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR) tj. z obecną:
 - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
 - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),
 będący po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej inhibitor kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI) trzeciej generacji, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego

Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+
Leczenie chorych na NDRP z aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. EGFR – leczenie pierwszej linii z zastosowaniem AMI w skojarzeniu z KAR i PMX	Leczenie chorych na NDRP z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR – leczenie z wykorzystaniem AMI w skojarzeniu z LAZ w pierwszej linii leczenia	Leczenie chorych na NDRP z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR – leczenie z wykorzystaniem AMI w skojarzeniu z KAR i PMX w drugiej i kolejnych liniach leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia EGFR-TKI trzeciej generacji)
Kryteria kwalifikacji:		
Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: 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);		
Obecność aktywującej insercji/duplikacji w eksonie 20. w genie EGFR potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu	Obecność mutacji aktywującej, delecji w eksonie 19. lub substytucji p.L858R w eksonie 21. EGFR potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu	
Stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);		
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;		
Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);		
Wiek powyżej 18 roku życia;		
Sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;		
Nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;		
Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL		
Czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL		
Nieobecność przeciwwskazań do stosowania amiwantamabu,	Nieobecność przeciwwskazań do stosowania amiwantamabu, lazertynibu, karboplatyny i pemetreksedu określonych w odpowiednich ChPL	

Populacja EGFRex20 1L	Populacja cEGFR 1L	Populacja cEGFR 2L+
karboplatyny i pemetreksedu określonych w odpowiednich ChPL		
Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem		

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów w Polsce spełniających powyższe kryteria, poszukiwano polskich źródeł danych dotyczących NDRP. Przeprowadzono przeszukanie literatury oraz badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych, a następnie wyniki badania oraz oszacowaną liczebność populacji poddano dyskusji w ramach Spotkania Doradczego z dnia 18. listopada 2024 r. Wyniki ankiety oraz konsensusu przedstawiono w aneksie (rozdz. A.4). W analizie wykorzystano następujące źródła danych do wyznaczenia liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej:

- dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w zakresie dynamiki zmian zachorowalności na NDRP w Polsce,
- polskie dane literaturowe dotyczące odsetka typu NDRP, stadium zaawansowania choroby,
- dane zagraniczne dotyczące progresji choroby oraz obecności mutacji EGFR,
- dane literaturowe odnalezione w ramach przeglądu zleceń dotyczących wniosków refundacyjnych dla leków stosowanych w raku płuca na stronie AOTMiT oraz przeszukania baz danych medycznych PubMed [11] (w tym Medline) oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [12],
- dane NFZ w zakresie liczb pacjentów leczonych z zastosowaniem EGFR-TKI w Polsce,
- konsensus ekspertów klinicznych przedstawione podczas Spotkania Doradczego z dnia 18. listopada 2024 r.,

Oszacowanie przeprowadzono w kilku krokach, odpowiednio dla wskazań EGFRex20 1L, cEGFR 1L oraz cEGFR 2L+:

1. W przypadku populacji EGFRex20 1L (uprzednio nieleczeni systemowo, dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. EGFR):
 - a. oszacowanie liczby nowych zachorowań na raka płuca (rozdz. 2.5.1),
 - b. określenie odsetka pacjentów z NDRP (rozdz. 2.5.2),
 - c. określenie stadium zaawansowania NDRP w chwili diagnozy (rozdz.2.5.3.1),
 - d. określenie odsetka pacjentów progresujących ze stadium I-III resekcyjnego do III nieresekcyjnego lub IV (rozdz. 2.5.3.1.2),
 - e. określenie odsetka pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym lub bez ustalonego podtypu (NOS, ang. *not otherwise specified*) (rozdz. 2.5.4),
 - f. określenie odsetka pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR (rozdz. 2.5.5),
 - g. określenie odsetka pacjentów z mutacją EGFR (rozdz. 2.5.6),
 - h. określenie odsetka pacjentów z aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. EGFR (rozdz. 2.5.6),
 - i. określenie odsetka pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 (rozdz. 2.5.7).

2. W przypadku populacji cEGFR 1L (uprzednio nieleczeni systemowo, dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR). w pierwszej kolejności przeprowadzono oszacowanie analogiczne, jak dla populacji EGFRex20 1L – jedyna różnica między tymi populacjami dotyczy podtypu mutacji EGFR. Następnie przeanalizowano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych z wykorzystaniem komparatorów. Przeprowadzono zatem kolejne kroki:
 - a. oszacowanie liczby nowych zachorowań na raka płuca (rozdz. 2.5.1),
 - b. określenie odsetka pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (rozdz. 2.5.2),
 - c. określenie stadium zaawansowania NDRP w chwili diagnozy (rozdz.2.5.3.1),
 - d. określenie odsetka pacjentów progresujących ze stadium I-III resekcyjnego do III nieresekcyjnego lub IV (rozdz. 2.5.3.1.2),
 - e. określenie odsetka pacjentów z NDRP niepłaskonabłonkowym lub NOS (rozdz. 2.5.4),
 - f. określenie odsetka pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR (rozdz. 2.5.5),
 - g. określenie odsetka pacjentów z mutacją EGFR (rozdz. 2.5.6),
 - h. określenie odsetka pacjentów z delecją w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR (rozdz. 2.5.6),
 - i. określenie odsetka pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1 (rozdz. 2.5.7),
 - j. prognoza liczby pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI (rozdz. 2.5.8).
3. W przypadku populacji cEGFR 2L+ (dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii obejmującej EGFR-TKI trzeciej generacji):
 - a. prognoza liczby pacjentów przerywających leczenie OZM będącego lekiem z grupy EGFR-TKI trzeciej generacji (rozdz. 2.5.9),
 - b. określenie odsetka pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia (rozdz. 2.5.9).

2.5.1. Zachorowalność na raka płuca

W ramach prac nad analizą zidentyfikowano dwa źródła raportujące liczbę nowych przypadków raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce: Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [13] oraz Interaktywne Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) [14].

Raportowana liczba nowych przypadków raka płuca w 2020 oraz 2021 roku według danych KRN i MPZ odbiega od pozostałych lat. Obserwowalny jest spadek zachorowań względem lat wcześniejszych. Najprawdopodobniej wynika to z panującej wówczas pandemii COVID-19 – rzadsze korzystanie przez pacjentów ze świadczeń medycznych przełożyło się na niższą rozpoznawalność nowotworów. W poniższej tabeli zestawiono raportowane dane.

Tabela 10.
Zachorowalność na raka płuca na podstawie danych KRN i MPZ

Rok	Dane KRN	Dane z MPZ
1999	20 014	-
2000	19 953	-
2001	19 988	-
2002	20 392	-
2003	20 902	-
2004	21 033	-
2005	21 255	-
2006	21 368	-
2007	21 413	-
2008	21 271	-
2009	21 747	-
2010	21 356	-
2011	21 400	-
2012	22 422	-
2013	22 012	23 044
2014	22 522	23 615
2015	22 606	24 692
2016	23 048	24 933
2017	22 105	24 628
2018	21 972	24 622
2019	22 747	24 936
2020	19 100	21 632
2021	20 728	20 258
2022	20 725	-

Dodatkowo odnaleziono zestawienie danych NFZ dotyczące liczby pacjentów, dla których w poszczególnych latach odnotowano zareportowanie świadczenia z danym kodem rozpoznania głównego wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków) po raz pierwszy [15]. Wartości raportowane przez NFZ są zdecydowanie wyższe niż te prezentowane przez KRN oraz MPZ. Sytuacja ta może wynikać z faktu, iż NFZ uwzględnia w swojej bazie oprócz pacjentów z diagnozą raka płuca, również pacjentów diagnozowanych w kierunku raka płuca, bez ostatecznego potwierdzenia choroby. Mając na uwadze ten fakt, dane NFZ zostały wykluczone z dalszej analizy.

Tabela 11.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca z lat 2015-2022 - dane NFZ

Rok	Dane NFZ
2015	36 528
2016	35 268
2017	33 969
2018	32 827
2019	32 580
2020	28 349
2021	30 061
2022	30 989

Finalnie, uwzględniając konsensus ekspertów klinicznych uzyskane podczas Spotkania Doradczego, w ramach niniejszej analizy liczbę nowych zachorowań na raka płuca oszacowano na podstawie KRN. W tym celu przeanalizowano trend zachorowań i zauważono, że był on względnie stały w latach 2012-2019. Następnie, w latach 2020-2022 zauważono spadek nowych zachorowań na raka płuca, co najprawdopodobniej jest skutkiem pandemii COVID-19. W związku z powyższym wykorzystując średnią zastosowaną do liczby nowych zachorowań w latach 2012-2019 wyznaczono prognozowaną liczbę zachorowań na raka płuca w latach 2023-2027, tym samym przyjmując ją na stałym poziomie w całym horyzoncie niniejszej analizy.

Tabela 12.
Prognoza liczby nowo rozpoznanych pacjentów z rakiem płuca na lata 2023-2027 w oparciu o dane KRN

Rok	Liczba pacjentów
2015	22 422
2016	22 012
2017	22 522
2018	22 606
2019	23 048
2020	22 105
2021	21 972
2022	22 747
2023	22 429 ^a
2024	22 429 ^a
2025	22 429 ^a
2026	22 429 ^a
2027	22 429 ^a

a) liczbę nowych zachorowań na raka płuca w latach 2023-2027 zaprognozowano przy wykorzystaniu średniej liczby nowych zachorowań w latach 2015-2019 (bez okresu pandemicznego w celu uniknięcia zaburzenia trendu)

Tabela 13.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca – założenia analizy

Wariant analizy	2025	2026	2027	Źródło
Analiza podstawowa	22 429	22 429	22 429	Dane z KRN

2.5.2. Niedrobnokomórkowy rak płuca

W celu wyznaczenia odsetka pacjentów z NDRP wśród wszystkich pacjentów z rakiem płuca, wykorzystano polskie badania raportujące takie dane, odnalezione w ramach przeglądu zleceń dla raka płuca na stronie AOTMiT oraz przeszukania baz danych medycznych PubMed (w tym Medline) oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL).

W większości analiz dotyczących leków na raka płuca dostępnych na stronie AOTMiT odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuc określono w oparciu o dane polskie, analogiczne założenie przyjęto w niniejszej analizie. W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 11 publikacji raportujących odsetek pacjentów z NDRP wśród pacjentów z rakiem płuca w Polsce.

Tabela 14.
Udział pacjentów z NDRP wśród chorych na raka płuca

Publikacja	Rok / Lata badań	Odsetek pacjentów z NDRP
Radzikowska 2000 [16]	1995 r.	79,6%
Chmielewska 2001 [17]	1990 r. – 1995 r.	83,6%
Słowik-Gabryelska 2000 [18]	1986 r. – 1995 r.	77,0%
Durda 2017 [19]	2013 r. – 2016 r.	91,6%
Sukiennicki 2019 [20]	2009 r. – 2015 r.	96,4%
Suwiński 2012 [21]	2006 r. – 2009 r.	71,4%
Wolny-Rokicka 2018 [22]	2015 r. – 2016 r.	86,1%
Radwan-Röhrenscheff 2012 [23]	2004 r. – 2007 r.	95,0%
Wójcik 2009 [24]	-	85,8%
Opozda 2000 [25]	-	67,6%
Radzikowska 2002 [26]	1995 r. -1998 r.	79,2%
Średnia ważona		79,8%

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że odsetek chorych z NDRP wynosi 79,8% (średnia ważona z odnalezionych badań).

Tabela 15.
Odsetek pacjentów z NDRP przyjęty do analizy

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z NDRP	Źródło
Analiza podstawowa	79,8%	Polskie dane epidemiologiczne (średnia ważona)

2.5.3. Stadium zaawansowania choroby

Kolejnym kryterium uwzględnionym w zapisach proponowanego PL jest stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego

(radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia). Pacjenci spełniający powyższe kryterium są określani w dalszej części analizy jako pacjenci w stadium III nieleczeni radykalnie oraz stadium IV.

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

- w stadium III lub IV zaawansowania choroby w chwili diagnozy,
- w stadium III, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny,
- w stadium I-III (ściślej: I-II lub III z możliwością leczenia radykalnego) zaawansowania choroby w chwili diagnozy, u których wystąpiła progresja do stadium III nieleczonego radykalnie lub IV.

2.5.3.1. STADIUM III NIELECZENI RADYKALNIE LUB IV

2.5.3.1.1. Stadium III lub IV w momencie diagnozy

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 14 badań raportujących odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium III lub IV. Odnalezione badania zestawiono w tabeli.

Tabela 16.
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium III lub IV w momencie diagnozy

Publikacja	Kraj	Liczba pacjentów w badaniu	III	IV
Barni 2015 [27]	Włochy	680	37,1%	44,0%
Carrato 2014 [28]	Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Portugalia, Hiszpania, Turcja	3 508	31,9%	51,2%
Ramlau 2017 [29]	Polska	569	26,9%	60,5%
Wójcik 2009 [24]	Polska	200	63,0%	5,5%
Kudura 2022 [30]	Szwajcaria	125	34,4%	36,8%
Waterhouse 2021 [31]	USA	7 153	10,9%	76,56%
Seung 2020a [32] i Seung 2022b [33]	Kanada	24 729	18,4%	49,2%
Langballe 2023 [34]	Dania	14 597	21,2%	43,5%
Clerigo 2020 [35]	Portugalia	297	19,5%	53,2%
Cegła 2021 [36]	Polska	79	34,2%	20,25%
Batra 2021 [37]	Kanada	6 360	18,1%	56,70%
van der Drift 2012 [38]	Holandia	46 533	30,1%	44,71%
Ramlau 2015 [39]	Austria, Czechy, Węgry, Polska, Słowacja, Słowenia	1 623	25,8%	59,46%
Średnia ważona z badań polskich			36,1%	43,8%
Średnia ważona z wszystkich badań			24,2%	48,9%

W analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie dane polskie, które najlepiej odzwierciedlają sytuację diagnostyczną w naszym kraju. Z oszacowań wynika, że 36,1% pacjentów jest diagnozowana w stadium III, natomiast 43,8% pacjentów diagnozowanych w stadium IV.

Tabela 17.
Odsetek nowo diagnozowanych pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowania III oraz IV – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów w stadium III	Odsetek pacjentów w stadium IV	Łączny odsetek pacjentów – w stadium III oraz IV
Analiza podstawowa	36,1%	43,8%	79,8%

2.5.3.1.2. Pacjenci w stadium III, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego

W ramach przeszukania epidemiologicznego odnaleziono jedno badanie (Seung 2020), za pomocą którego można określić odsetek pacjentów w stadium III, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub radiochemioterapii. Dodatkowo w ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono dodatkowe 2 badania. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia radykalnego wśród pacjentów w stadium III

Publikacja	Liczba pacjentów objętych badaniem	Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia radykalnego
Seung 2020 [32]	5 243	62,8%
Yusuf 2020 [40]	1 151	72,9%
Vinod 2012 [41]	2 153	66,1%
Średnia ważona		65,0%

2.5.3.1.3. Podsumowanie

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że odsetek pacjentów, u których NDRP diagnozowane jest w stadium III-IV, wynosi 79,8%, w tym III – 36,1%, a IV – 43,8%. W oparciu o odnalezione badania oszacowano, że pacjenci w stadium III, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego, stanowią 65% pacjentów w stadium III. Po skompilowaniu powyższych danych uzyskano odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium III lub IV kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego – 67,2%.

Tabela 19.
Odsetek pacjentów diagnozowanych w NDRP w stadium IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego – dane uwzględnione w analizie

Parametr	Analiza podstawowa
Odsetek pacjentów w stadium III, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego	23,5% = 36,1% x 65,0%
Odsetek pacjentów w stadium IV	43,8%
Razem	67,2%

2.5.3.2. PROGRESJA Z ŁAGODNIEJSZYCH STADIÓW DO STADIUM III LUB IV

Odnaleziono 2 badania (Sagimura 2007 oraz Moore 2019), w których raportowano odsetek pacjentów, u których dochodzi ostatecznie do wtórnego zaawansowania choroby w zależności od stadium choroby w momencie diagnozy: 41,5% według publikacji Sagimura oraz 45,7% według publikacji Moore 2019.

Tabela 20.
Odsetek pacjentów z progresją - dane literaturowe

Publikacja	Kraj	Populacja	N	Liczba pacjentów z nawrotem	Odsetek pacjentów z nawrotem
Sagimura 2007 [42]	USA	Pacjenci z NDRP w stadium I-III operacyjnym	1073	445	41,5%
Moore 2019 [43]	Kanada	Pacjenci z NDRP po leczeniu operacyjnym lub radioterapii	1658	757	45,7%

W analizie podstawowej uwzględnione zostały dane z badania Sagimura 2007, ze względu na charakterystykę populacji bardziej odpowiednią dla niniejszej analizy.

Tabela 21.
Odsetek pacjentów z progresją – dane przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z progresją	Źródło
Analiza podstawowa	41,5%	Sagimura 2007 [42]

2.5.3.3. PODSUMOWANIE

Na podstawie danych przedstawionych w poprzednich podrozdziałach oszacowano, że łącznie 80,8% pacjentów diagnozowanych z NDRP w przebiegu choroby znajdzie się w stadium III nieleczonym radykalnie lub w stadium IV.

Tabela 22.
Odsetek pacjentów w stadium IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia – dane uwzględnione w analizie

Parametr	I-III operacyjne	III nieoperacyjne	IV	Razem
Stadium choroby w momencie diagnozy	32,8% ^a	23,5%	43,8%	100%
Odsetek w stadium III nieleczonym radykalnie lub IV kiedykolwiek w przebiegu choroby	13,6% ^b	100%	100%	80,8%

a) 100% minus 23,5% minus 43,8%

b) 32,8% x 41,5%

2.5.4. Niepłaskonabłonkowy NDRP lub NOS

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 52 publikacje raportujące odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP lub NOS wśród pacjentów z NDRP, w tym 8 badań polskich. Odnalezione publikacje zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Odsetek pacjentów z typem NDRP niepłaskonabłonkowym lub NOS

Publikacja	Kraj	N	Niepłaskonabłonkowy	Niepłaskonabłonkowy + NOS
Lee 2018 [44]	Włochy, Hiszpania, Niemcy, Australia	723	79,94%	79,9%
Barni 2015 [27]	Włochy	415	68,67%	82,7%
Carrato 2014 [28]	Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Portugalia, Hiszpania, Turcja	3508	59,94%	69,7%
Moore 2019 [43]	Kanada	5782	44,36%	85,7%
McKay 2016 [45]	USA	6867	70,79%	76,1%
Schuetz 2015 [46]	Niemcy	4200	80,70%	80,7%
Abernethy 2017 [47]	USA	2014	78,35%	78,4%
Wójcik 2009 [24]	Polska	200	22,00%	22,0%
Reinmuth 2013 [48]	Niemcy	493	79,11%	79,1%
Gridelli 2011 [49]	Włochy	790	47,97%	72,4%
Adamowicz 2017 [50]	Polska	204	55,50%	55,5%
Socha 2013 [51]	Polska, grupa badana	65	10,77%	55,4%
	Polska, grupa historyczna	173	14,45%	56,1%
Kasprzyk 2015 [52]	Polska	135	49,63%	49,6%
Opoka 2013 [53]	Polska	69	49,28%	49,3%
Rubio-Viqueira 2021 [54]	Hiszpania	297	82,15%	82,2%
Waterhouse 2021 [31]	USA	3055	77,51%	77,5%
Maguire 2019 [55]	USA	17254	81,71%	81,7%
Kudura 2022 [30]	Szwajcaria	125	72,80%	75,2%
Rich 2021 [56]	USA	877	78,56%	78,6%
Waterhouse 2021b [57]	USA	7312	76,90%	76,9%
Vilhonon 2019 [58]	Finlandia	892	54,26%	54,3%
Heluain 2023 [59]	Francja	49	68,09%	68,1%
Slowley 2023 [60]	Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i UK	322	69,30%	69,3%
Seung 2020 [32, 33]	Kanada	12159	83,09%	83,1%
de Jong 2022 [61]	Holandia	297	64,65%	75,8%
Cortellini 2021 [62]	Włochy	302	89,07%	89,1%
Amrane 2020 [63]	Francja	108	74,07%	74,1%
Frost 2023 [64]	Dania	7440	76,05%	80,3%
Vavala 2022 [65]	Włochy	1325	80,38%	89,1%
Bazhenova 2022 [66]	USA	497	70,22%	73,0%

Publikacja	Kraj	N	Nieplaskonablonkowy	Nieplaskonablonkowy + NOS
Clerigo 2020 [35]	Portugalia	297	69,36%	73,1%
Wagenius 2024 [67]	Szwecja	2204	81,99%	82,0%
Soares 2020 [68]	Portugalia	1008	73,51%	79,2%
Adizie 2021 [69]	Anglia	1115	72,02%	76,0%
John 2021 [70]	USA	56547	74,34%	74,3%
Czyżykowski 2016 [71]	Polska	50	47,62%	47,6%
Punchhi 2024 [72]	UK	157	74,84%	83,0%
Kehl 2020 [73]	USA	10303	63,53%	72,3%
Dacosta-Noble 2019 [74]	Francja	97	82,47%	82,5%
Veron 2023 [75]	Francja	134	80,60%	80,6%
Carroll 2022 [76]	Kanada	2244	81,69%	81,7%
Ten Berge 2022 [77]	Holandia	37568	83,29%	83,3%
Peters 2017 [78]	Holandia	2158	80,58%	80,6%
Arunachalam 2018 [79]	USA	4033	71,88%	71,9%
Ashour Badawy 2018 [80]	USA	409	52,57%	81,2%
Cortellini 2018 [81]	Włochy	81	76,54%	76,5%
Banna 2017 [82]	Włochy	38	65,79%	84,2%
Skinner 2018 [83]	USA	361	75,07%	80,9%
Spence 2017 [84]	USA	2081	84,91%	84,9%
Bittoni 2018 [85]	USA	5931	74,89%	74,9%
Suwiński 2012 [21]	Polska	80	22,50%	37,5%
Kowalski 2024 [86]	Polska	1001	54,25%	57,58%

Analizując powyższe badania można zauważyć różnice w odsetkach pacjentów z rakiem nieplaskonablonkowym między badaniami w populacji Polski a badaniami zagranicznymi. W większości polskich badań odsetek raka nieplaskonablonkowego wśród pacjentów z NDRP wynosi ok. 50%. Jedynie w badaniach Suwiński 2012 [21] oraz Wójcik 2009 [24] odsetek odbiega od pozostałych publikacji (odpowiednio 37,5% oraz 22,0%). W większości badań zagranicznych u około 70-80% chorych na NDRP występuje typ nieplaskonablonkowy NDRP.

Na podstawie odnalezionych polskich danych określono odsetek pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP, wynoszący 57,8%, który przyjęto do analizy podstawowej.

Tabela 24.
Odsetek pacjentów z typem NDRP niepłaskonabłonkowym lub NOS– polskie dane literaturowe

Publikacja	N	Odsetek pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym	Odsetek pacjentów z typem NOS	Łączny odsetek pacjentów z typem niepłaskonabłonkowym i NOS
Adamowicz 2017 [50]	204	55,5%	0,0%	55,5%
Socha 2013 [51]	Grupa badana	65	10,8%	44,6%
	Grupa historyczna	173	14,5%	41,6%
Kasprzyk 2015 [52]	135	49,6%	0,0%	49,6%
Opoka 2013 [53]	69	49,3%	0,0%	49,3%
Czyżykowski 2016 [71]	50	47,6%	0,0%	47,6%
Suwiński 2012 [21]	80	22,5%	15,0%	37,5%
Kowalski 2024 [86]	1001	54,25%	7,91%	62,2%
Średnia ważona		46,8%	10,8%	57,8%

2.5.5. Testowanie na obecność mutacji EGFR

Parametr odnoszący się do odsetka pacjentów z rakiem płuca, u których testuje się obecność mutacji EGFR, pozyskano z przeprowadzonego wśród trzech ekspertów klinicznych, badania ankietowego. Średni odsetek pacjentów, u których oceniana jest obecność mutacji EGFR, wyniósł [REDACTED]

Tabela 25.
Odsetek pacjentów poddawanych testowaniu na obecność mutacji EGFR – analiza podstawowa

Parametr	Wartość (zakres)	Źródło
Odsetek pacjentów poddawanych testowaniu na obecność mutacji EGFR	[REDACTED]	Badanie ankietowe

2.5.6. Obecność mutacji EGFR i jej podtypów

W pierwszym kroku niezbędne było określenie odsetka pacjentów z obecnością mutacji EGFR. Na podstawie czterech zidentyfikowanych niesystematycznie publikacji naukowych określono średni odsetek pacjentów z obecnością mutacji EGFR. Uwzględniono wyłącznie dane dla krajów europejskich.

Tabela 26.
Obecność mutacji EGFR – analiza podstawowa

Publikacja	Kraj	Liczba pacjentów testowanych w kierunku EGFR	Liczba pacjentów EGFR+	Odsetek pacjentów
Schuetz 2015 [87]	Niemcy	3370	410	12,17%
Ramlau 2015 [39]	Austria, Czechy, Polska, Słowacja, Słowenia Węgry	1404	216	15,38%
Kuijpers 2018 [88]	Holandia	2052	218	10,62%
Griesinger 2021 [89]	Niemcy	2218	320	15,11%

Publikacja	Kraj	Liczba pacjentów testowanych w kierunku EGFR	Liczba pacjentów EGFR+	Odsetek pacjentów
Średnia ważona				13,01%

Populacja EGFRex20 1L - Uprzednio nieleczeni systemowo, dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z aktywującą insercją/duplikacją w eksonie 20. EGFR

W przypadku populacji EGFRex20 1L niezbędne było określenie odsetka pacjentów, u których występuje aktywująca insercja/duplikacja w eksonie 20. EGFR. Zidentyfikowano publikację Van Sanden 2022 [90], w której opisano przegląd systematyczny i metaanalizę badań europejskich (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria oraz Wielka Brytania). Celem przeprowadzonego w publikacji przeglądu literatury było oszacowanie parametrów epidemiologicznych dotyczących występowania insercji w eksonie 20. Zgodnie z cytowanym źródłem danych, odsetek pacjentów z insercją w eksonie 20. wśród populacji osób z rakiem płuca z obecnością mutacji EGFR wynosi 6,1%. Wartość ta została zaimplementowana do niniejszej analizy.

Tabela 27.
Odsetek pacjentów z insercją w eksonie 20. wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji EGFR – analiza podstawowa

Parametr	Udział wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji EGFR	Źródło
Odsetek pacjentów z insercją w eksonie 20.	6,1%	Van Sanden 2022

Populacja cEGFR 1L - Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR

W przypadku populacji cEGFR 1L niezbędne było określenie odsetka pacjentów, u których występuje delecja w eksonie 19. lub substytucja p.L858R w eksonie 21. EGFR. Zidentyfikowano publikację Melosky 2021 [91], w której przedstawiono metaanalizę badań, na podstawie których określono odsetki pacjentów z wymienionymi wyżej podtypami mutacji EGFR. Zgodnie z cytowanym źródłem odsetek pacjentów z delecją w eksonie 19. wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji EGFR wyniósł 48%, natomiast z substytucją p.L858R w eksonie 21. – 29%, a zatem łącznie u 78% pacjentów z mutacją EGFR występuje jeden z powyższych podtypów tej mutacji. Wartości te zostały zaimplementowane w ramach niniejszej analizy jako parametry analizy podstawowej.

Tabela 28.
Odsetek pacjentów z delecją w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji EGFR – analiza podstawowa

Parametr	Udział wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji EGFR	Źródło
Odsetek pacjentów z delecją w eksonie 19. EGFR	48%	Melosky 2021
Odsetek pacjentów z substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR	29%	
Łącznie	78%	

2.5.7. Stopień sprawności ECOG

Stopień sprawności ECOG określono w oparciu o przeprowadzone badanie ankietowe oraz konsensus ekspertów. Zgodnie z zapisami proponowanego PL do populacji docelowej kwalifikują się pacjenci, u których stopień sprawności ECOG wynosi 0-1. W związku z powyższym, na podstawie udzielonych, przez ekspertów klinicznych, odpowiedzi określono średnią wartość dla omawianego parametru, która wyniosła [REDACTED]

Tabela 29.
Stopień sprawności ECOG 0-1 i ECOG 0-2 - analiza podstawowa

Parametr	Wartość	Źródło
Stopień sprawności ECOG 0-1	[REDACTED]	Badanie ankietowe, konsensus ekspertów
Stopień sprawności ECOG 0-2	[REDACTED]	

2.5.8. Prognoza liczby pacjentów rozpoczynających leczenie lekami z grupy EGFR-TKI w ramach 1. linii leczenia

Na potrzeby oszacowania liczebności populacji cEGFR, przeprowadzono prognozę liczby pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii zaawansowanego NDRP. Wykorzystując dane NFZ oraz wyniki badania ankietowego wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie lekami z grupy EGFR-TKI. Na podstawie statystyk NFZ [92] oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie lekami z grupy EGFR-TKI w 1. linii tj. OZM, AFA, GEF oraz ERL.

Leki z grupy EGFR-TKI

W pierwszej kolejności, korzystając z najnowszych danych ze Statystyk NFZ, dla każdego EGFR-TKI i dla każdego miesiąca 2023 r. obliczono liczbę nowych pacjentów, będącą różnicą w skumulowanej liczbie pacjentów leczonych danym lekiem pomiędzy miesiącem następnym a poprzedzającym. W następnym kroku obliczono roczną liczbę nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami z grupy EGFR-TKI.

Tabela 30.

Oszacowanie liczby nowych pacjentów leczonych EGFR-TKI w 2023 r. – dane dla kolejnych miesięcy

Lek	12. 22	01. 23	02. 23	03. 23	04. 23	05. 23	06. 23	07. 23	08. 23	09. 23	10. 23	11. 23	12. 23
Skumulowana liczba pacjentów leczonych EGFR-TKI													
Liczba pacjentów skumulowanych od 11.2017 r. leczonych OZM ^a	1052	1118	1165	1210	1253	1299	1352	1381	1421	1461	1503	1534	1568
Liczba pacjentów skumulowanych od 07.2019 r. leczonych AFA ^b	546	550	551	552	553	554	557	558	561	565	567	569	571
Liczba pacjentów skumulowanych od 01.2021 r. leczonych ERL ^c	191	193	196	197	198	199	205	207	209	213	220	224	226
Liczba pacjentów skumulowanych od 01.2021 r. leczonych GEF ^c	118	120	121	124	124	125	126	127	127	127	127	130	133
Liczba nowych pacjentów leczonych EGFR-TKI (różnica sąsiednich wartości z wierszy powyżej)													
OZM		66	47	45	43	46	53	29	40	40	42	31	34
AFA		4	1	1	1	1	3	1	3	4	2	2	2
ERL		2	3	1	1	1	6	2	2	4	7	4	2
GEF		2	1	3	0	1	1	1	0	0	0	3	3

a) okres od początku refundacji OZM;

b) okres od momentu włączenia AFA do PL B.6.

c) okres od momentu przeniesienia ERL i GEF do katalogu chemioterapii

Na podstawie powyższego oszacowania obliczono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI wyniosła 591 w 2023 r.

Tabela 31.

Liczba nowych pacjentów leczonych EGFR-TKI w 2023 r.

Lek	Liczba nowych pacjentów w 2023 r.
OZM	516
AFA	25
ERL	35
GEF	15
Łącznie	591

Należy mieć na uwadze, że EGFR-TKI stosowane mogą być w szerszych wskazaniach niż tylko 1. linia zaawansowanego NDRP. Na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego oraz konsensusu ekspertów podczas Spotkania Doradczego określono odsetki pacjentów leczonych w 1. linii wśród nowych pacjentów leczonych EGFR-TKI (Tabela 32).

Tabela 32.
Udziały wskazań wśród pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI

Substancja	Udział danego wskazania w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie				Uwagi
	1. linia	2. linia	3+ linia	Leczenie uzupełniające	
OZM	■	■	■	■	■
AFA	100%	–	–	–	AFA stosowany jest wyłącznie w 1. linii
GEF	■	■	■	■	■
ERL	■	■	–	–	■

Na podstawie powyższych danych obliczono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenia 1. linii lekami z grupy EGFR-TKI wyniosła ■ osób w 2023 r.

Tabela 33.
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii w 2023 r.

Substancja	Liczba nowych pacjentów w 2023 r.	Udział 1. linii	Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenia lekami EGFR-TKI w 1. linii w 2023 roku
OZM	516	■	■
AFA	25	■	■
ERL	35	■	■
GEF	15	■	■
Suma	591		■

Ze względu na szereg zmian mających miejsce w refundacji EGFR-TKI w ostatnich latach (m.in. poszerzenie wskazań dla OZM oraz przeniesienie ERL i GEF z PL B.6. do katalogu chemioterapii) brak jest możliwości ustalenia trendu dotyczącego zmian w zakresie liczby nowych pacjentów na poszczególnych lekach w kolejnych latach. ■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

Tabela 34.
Pacjenci rozpoczynający leczenie lekami z grupy EGFR-TKI – założenia przyjęte w analizie

Parametr	Konsensus Ekspertów	Wartość przyjęta w analizie	Wariant minimalny (B1)	Wariant maksymalny (B2)
% zmiana rocznej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie OZM				
% zmiana rocznej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie AFA, GEF i ERL				

Korzystając z powyższych danych oszacowano liczbę nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii w latach 2026-2027.

Tabela 35.
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii – analiza podstawowa – prognoza

Substancja	2023	2024	2025	2026	2027
OZM ^a					
AFA ^b					
ERL ^b					
GEF ^b					
Suma					

Dodatkowo należy mieć na uwadze, że pacjenci leczeni EGFR-TKI mogą być w stanie sprawności ECOG 0-2, a populacja cEGFR 1L obejmuje wyłącznie pacjentów z ECOG 0-1. W związku z powyższym, konieczne było ograniczenie otrzymanej sumarycznej liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI ze stopniem sprawności 0-2 do pacjentów ze stopniem sprawności 0-1.

Tabela 36.
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii ze stopniem sprawności ECOG 0-1 – analiza podstawowa – prognoza

Substancja	Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie	
	2026	2027
OZM		
AFA		
ERL		
GEF		
Suma		

W kolejnej tabeli podsumowano prognozę liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii ze stopniem sprawności ECOG 0-1 wraz z wariantami analizy wrażliwości.

Tabela 37.
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii ze stopniem sprawności ECOG 0-1 – podsumowanie

Substancja	Analiza podstawowa		Scenariusz B1		Scenariusz B2	
	2026	2027	2026	2027	2026	2027
OZM	■	■	■	■	■	■
AFA	■	■	■	■	■	■
ERL	■	■	■	■	■	■
GEF	■	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■	■

2.5.9. Prognoza liczby pacjentów przerywających leczenie OZM i rozpoczynających kolejną linię leczenia

Na potrzeby oszacowania liczebności populacji cEGFR 2L+, przeprowadzono prognozę liczby pacjentów przerywających leczenie OZM w ramach zaawansowanego NDRP.

W celu określenia liczby pacjentów przerywających leczenie OZM przeanalizowano dane historyczne dot. liczby pacjentów leczonych OZM w kolejnych miesiącach od początku refundacji tego leku, tj. od listopada 2017 r. W ramach analizy modelowano:

- liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie OZM. Liczbę tę szacowano zgodnie z metodyką opisaną w rozdz. 2.5.8,
- liczbę pacjentów przerywających leczenie OZM,
- liczbę pacjentów pozostających na leczeniu OZM w kolejnych miesiącach od listopada 2017 r. do grudnia 2023 r. Należy mieć na uwadze, że nie uwzględniono wprost liczb pacjentów raportowanych w statystykach dla kolejnych miesięcy, gdyż liczby te odnoszą się do pacjentów, u których w danym miesiącu rozliczono jakiekolwiek świadczenie w programie, nie zaś do wszystkich pacjentów w programie (OZM jako lek doustny podawany jest samodzielnie, zatem pacjenci nie wymagają rozliczenia świadczeń związanych z podaniem leku i nie w każdym miesiącu są „widoczni” w statystykach). W świetle powyższej obserwacji, w celu określenia liczb pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach konieczna była analiza przepływu pacjentów w programie.

W poniższej tabeli zestawiono dane historyczne dotyczące liczby pacjentów leczonych OZM oraz oszacowania w zakresie liczby pacjentów rozpoczynających i przerywających leczenie, a także miesięcznej częstości przerywania leczenia.

Tabela 38.
Przepływ pacjentów leczonych OZM

A	B	C $C(n) = B(n) - B(n-1)$	D	E $E(n) = D(n) - D(n-1)$	F $F(n) = F(n-1) + C(n) - E(n)$	G $G(n) = E(n) / F(n-1)$
Miesiąc	Skumulowana liczba pacjentów leczonych OZM od 11.2017	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie OZM	Skumulowana liczba pacjentów leczonych OZM wstecz od 12.2023 ^a	Liczba przerywających leczenie OZM	Liczba pacjentów stosujących OZM	Miesięczna częstość przerywania leczenia OZM
11.2017	11	11	1568	-	11	-
12.2017	17	6	1568	0	17	0,0%
01.2018	30	13	1563	5	25	29,4%
02.2018	37	7	1562	1	31	4,0%
03.2018	47	10	1562	0	41	0,0%
04.2018	53	6	1559	3	44	7,3%
05.2018	61	8	1556	3	49	6,8%
06.2018	67	6	1555	1	54	2,0%
07.2018	70	3	1550	5	52	9,3%
08.2018	76	6	1545	5	53	9,6%
09.2018	81	5	1539	6	52	11,3%
10.2018	91	10	1532	7	55	13,5%
11.2018	100	9	1526	6	58	10,9%
12.2018	113	13	1523	3	68	5,2%
01.2019	121	8	1520	3	73	4,4%
02.2019	126	5	1514	6	72	8,2%
03.2019	132	6	1505	9	69	12,5%
04.2019	142	10	1497	8	71	11,6%
05.2019	150	8	1494	3	76	4,2%
06.2019	162	12	1489	5	83	6,6%
07.2019	165	3	1487	2	84	2,4%
08.2019	178	13	1482	5	92	6,0%
09.2019	187	9	1477	5	96	5,4%

A	B	C $C(n) = B(n) - B(n-1)$	D	E $E(n) = D(n) - D(n-1)$	F $F(n) = F(n-1) + C(n) - E(n)$	G $G(n) = E(n) / F(n-1)$
Miesiąc	Skumulowana liczba pacjentów leczonych OZM od 11.2017	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie OZM	Skumulowana liczba pacjentów leczonych OZM wstecz od 12.2023 ^a	Liczba przerywających leczenie OZM	Liczba pacjentów stosujących OZM	Miesięczna częstość przerywania leczenia OZM
10.2019	200	13	1475	2	107	2,1%
11.2019	204	4	1470	5	106	4,7%
12.2019	210	6	1462	8	104	7,5%
01.2020	218	8	1455	7	105	6,7%
02.2020	225	7	1445	10	102	9,5%
03.2020	236	11	1437	8	105	7,8%
04.2020	240	4	1431	6	103	5,7%
05.2020	248	8	1422	9	102	8,7%
06.2020	251	3	1411	11	94	10,8%
07.2020	262	11	1406	5	100	5,3%
08.2020	274	12	1397	9	103	9,0%
09.2020	286	12	1391	6	109	5,8%
10.2020	293	7	1387	4	112	3,7%
11.2020	301	8	1378	9	111	8,0%
12.2020	312	11	1370	8	114	7,2%
01.2021	355	43	1361	9	148	7,9%
02.2021	373	18	1350	11	155	7,4%
03.2021	411	38	1337	13	180	8,4%
04.2021	434	23	1321	16	187	8,9%
05.2021	459	25	1314	7	205	3,7%
06.2021	497	38	1303	11	232	5,4%
07.2021	526	29	1290	13	248	5,6%
08.2021	566	40	1262	28	260	11,3%
09.2021	598	32	1239	23	269	8,8%
10.2021	628	30	1230	9	290	3,3%

A	B	C $C(n) = B(n) - B(n-1)$	D	E $E(n) = D(n) - D(n-1)$	F $F(n) = F(n-1) + C(n) - E(n)$	G $G(n) = E(n) / F(n-1)$
Miesiąc	Skumulowana liczba pacjentów leczonych OZM od 11.2017	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie OZM	Skumulowana liczba pacjentów leczonych OZM wstecz od 12.2023 ^a	Liczba przerywających leczenie OZM	Liczba pacjentów stosujących OZM	Miesięczna częstość przerywania leczenia OZM
11.2021	654	26	1205	25	291	8,6%
12.2021	678	24	1185	20	295	6,9%
01.2022	701	23	1169	16	302	5,4%
02.2022	737	36	1156	13	325	4,3%
03.2022	771	34	1143	13	346	4,0%
04.2022	795	24	1124	19	351	5,5%
05.2022	825	30	1108	16	365	4,6%
06.2022	861	36	1089	19	382	5,2%
07.2022	891	30	1076	13	399	3,4%
08.2022	924	33	1053	23	409	5,8%
09.2022	960	36	1032	21	424	5,1%
10.2022	991	31	1018	14	441	3,3%
11.2022	1026	35	987	31	445	7,0%
12.2022	1052	26	971	16	455	3,6%
01.2023	1118	66	951	20	501	4,4%
02.2023	1165	47	936	15	533	3,0%
03.2023	1210	45	908	28	550	5,3%
04.2023	1253	43	881	27	566	4,9%
05.2023	1299	46	858	23	589	4,1%
06.2023	1352	53	837	21	621	3,6%
07.2023	1381	29	820	17	633	2,7%
08.2023	1421	40	794	26	647	4,1%
09.2023	1461	40	772	22	665	3,4%
10.2023	1503	42	747	25	682	3,8%
11.2023	1534	31	695	^b	^b	^b

A	B	C $C(n) = B(n) - B(n-1)$	D	E $E(n) = D(n) - D(n-1)$	F $F(n) = F(n-1) + C(n) - E(n)$	G $G(n) = E(n) / F(n-1)$
Miesiąc	Skumulowana liczba pacjentów leczonych OZM od 11.2017	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie OZM	Skumulowana liczba pacjentów leczonych OZM wstecz od 12.2023 ^a	Liczba przerywających leczenie OZM	Liczba pacjentów stosujących OZM	Miesięczna częstość przerywania leczenia OZM
12.2023	1568	34	594	_b	_b	_b

a) liczba pacjentów stosujących lek w okresie od danego miesiąca do grudnia 2023 r.

b) brak możliwości oszacowania, gdyż dane zaraportowane w Statystykach NFZ w 11-12.2023 r. nie obejmowały wszystkich pacjentów leczonych ze względu na częstość wydawania leku i monitorowanie OZM w interwałach dłuższych niż miesiąc

W celu przeprowadzenia prognozy liczby pacjentów leczonych OZM w latach 2024-2027 wykorzystano:

- liczbę pacjentów leczonych w październiku 2023 r. (por. trzeci wiersz od dołu, kolumna F w Tabela 38),
- prognozowaną liczbę nowych pacjentów w kolejnych miesiącach,
- prognozowany odsetek przerywania leczenia w kolejnych miesiącach.

Należy mieć na uwadze, że w okresie, którego dotyczą przedstawione powyżej dane historyczne, następowały zmiany w zakresie wskazania refundacyjnego dla OZM, w szczególności:

- od listopada 2017 r. OZM finansowany był wyłącznie w 2. linii leczenia zaawansowanego NDRP,
- od stycznia 2021 r. poszerzono refundację OZM o pacjentów w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP,
- od stycznia 2023 r. poszerzono refundację OZM o pacjentów w 3. i wyższych. liniach leczenia zaawansowanego NDRP oraz o pacjentów po radykalnym leczeniu chirurgicznym (leczenie uzupełniające).

Biorąc pod uwagę różnice w skuteczności OZM w poszczególnych wskazaniach przeprowadzono modelowanie liczby pacjentów leczonych i przerywających leczenie w zależności od wskazania (oddzielnie 1. linia, 2. linia, 3.+ linie, leczenie uzupełniające). W celu rozdzielania pacjentów rozpoczynających leczenie OZM pomiędzy wskazania uwzględniono podział zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w rozdz. 2.5.8 (por. Tabela 32). W celu określenia odsetków przerywania leczenia dla poszczególnych wskazań przyjęto następujące założenia:

- odsetek przerywania OZM w 2. linii określono na podstawie danych z okresu od stycznia do grudnia 2020 r., a więc ostatniego roku, w którym było to jedyne refundowane wskazanie dla OZM – odsetek ten wyniósł średnio 7,4% miesięcznie,
- odsetek przerywania OZM w 1. linii określono na podstawie danych za okres od listopada 2022 r. do października 2023 r., obliczając najpierw łączną liczbę przerywających OZM (por. Tabela 38), a następnie liczbę przerywających OZM w 2. linii (zgodnie z opisanym wyżej odsetkiem 7,4%) – w ten sposób oszacowano liczbę przerywających w 1. linii i określono odsetek przerywania na poziomie 3,5% miesięcznie,
- odsetek przerywania OZM w 3.+ linii przyjęto na takim samym poziomie, jak w przypadku 2. linii, tj. 7,4% miesięcznie,
- odsetek przerywania OZM w leczeniu uzupełniającym określono na podstawie wyników rejestracyjnego badania klinicznego ADAURA [93], z którego wynika, że 66% pacjentów otrzymała pełne 36-miesięczne leczenie OZM, co przekłada się na średni odsetek przerywania leczenia w tym okresie wynoszący 3,0%.

Odsetki przerywania dla 1. linii i dla kolejnych linii poddano weryfikacji z badaniami klinicznymi FLAURA [94] (1. linia leczenia) i AURA3 [95] (2. linia leczenia). Mediana czasu trwania terapii OZM wyniosła odpowiednio 20,7 miesięcy w badaniu FLAURA i 8,1 miesięcy w badaniu AURA3, co przekłada się na

średni miesięczny odsetek przerywania leczenia 3,3% w 1. linii i 8,2% w 2. linii leczenia. Odsetki te są zbliżone do oszacowań uzyskanych w oparciu o dane ze statystyk NFZ.

Na podstawie powyższych założeń przeprowadzono prognozę liczby pacjentów leczonych oraz liczbę pacjentów przerywających leczenie w ramach poszczególnych wskazań w kolejnych miesiącach.

Tabela 39.
Przepływ pacjentów leczonych OZM – prognoza z podziałem na linie leczenia

Miesiąc	B				C C(n) = C(n-1) + B(n) – D(n)				D D(n) = C(n) – C(n-1)			
	Liczba rozpoczynających leczenie OZM				Liczba pacjentów stosujących OZM				Liczba przerywających leczenie OZM			
	1L	2L	3L+	uzup. ^a	1L	2L	3L+	uzup. ^a	1L	2L	3L+	uzup. ^a
lis.17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gru.17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sty.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lut.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
mar.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
kwi.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
maj.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
cze.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lip.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sie.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wrz.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
paź.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lis.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gru.18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sty.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lut.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
mar.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
kwi.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
maj.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
cze.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lip.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sie.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wrz.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
paź.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lis.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gru.19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sty.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lut.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
mar.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
kwi.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
maj.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
cze.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lip.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Miesiąc	B				C C(n) = C(n-1) + B(n) – D(n)				D D(n) = C(n) – C(n-1)			
	Liczba rozpoczynających leczenie OZM				Liczba pacjentów stosujących OZM				Liczba przerywających leczenie OZM			
	1L	2L	3L+	uzup. ^a	1L	2L	3L+	uzup. ^a	1L	2L	3L+	uzup. ^a
sie.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wrz.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
paź.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lis.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gru.20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sty.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lut.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
mar.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
kwi.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
maj.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
cze.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lip.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sie.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wrz.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
paź.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lis.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gru.21	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sty.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lut.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
mar.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
kwi.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
maj.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
cze.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lip.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sie.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wrz.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
paź.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lis.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gru.22	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sty.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lut.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
mar.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
kwi.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
maj.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
cze.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lip.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
sie.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
wrz.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
paź.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
lis.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
gru.23	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Miesiąc	B				C C(n) = C(n-1) + B(n) – D(n)				D D(n) = C(n) – C(n-1)			
	Liczba rozpoczynających leczenie OZM				Liczba pacjentów stosujących OZM				Liczba przerywających leczenie OZM			
	1L	2L	3L+	uzup. ^a	1L	2L	3L+	uzup. ^a	1L	2L	3L+	uzup. ^a
sty.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lut.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
mar.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
kwi.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
maj.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
cze.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lip.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
sie.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
wrz.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
paź.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lis.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
gru.24	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
sty.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lut.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
mar.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
kwi.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
maj.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
cze.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lip.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
sie.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
wrz.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
paź.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lis.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
gru.25	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
sty.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lut.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
mar.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
kwi.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
maj.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
cze.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lip.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
sie.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
wrz.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
paź.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lis.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
gru.26	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
sty.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lut.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
mar.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
kwi.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
maj.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■

Miesiąc	B				C C(n) = C(n-1) + B(n) – D(n)				D D(n) = C(n) – C(n-1)			
	Liczba rozpoczynających leczenie OZM				Liczba pacjentów stosujących OZM				Liczba przerywających leczenie OZM			
	1L	2L	3L+	uzup. ^a	1L	2L	3L+	uzup. ^a	1L	2L	3L+	uzup. ^a
cze.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lip.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
sie.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
wrz.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
paź.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
lis.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■
gru.27	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■

a) pacjenci po OZM w leczeniu uzupełniającym nie kwalifikują się do populacji cEGFR 2L+, dane dla tej populacji przedstawiono jedynie w zakresie wymaganym do analizy danych historycznych (do końca 2023 r.), nie przeprowadzono natomiast prognoz na kolejne lata

Na podstawie powyższej prognozy określono liczbę pacjentów przerywających leczenie OZM w ramach zaawansowanego NDRP w latach 2026-2027.

Tabela 40.

Prognozowana liczba pacjentów przerywających OZM w ramach zaawansowanego NDRP w latach 2025-27

Linia leczenia	Liczba pacjentów przerywających OZM		
	2025	2026	2027
Leczenie OZM w 1. linii	■	■	■
Leczenie OZM w 2. linii	■	■	■
Leczenie OZM w 3.+ linii	■	■	■
Łącznie	■	■	■

Należy mieć na uwadze, że nie wszyscy pacjenci przerywający leczenie OZM w ramach zaawansowanego NDRP będą kwalifikować się do populacji cEGFR 2L+, m.in. ze względu na występowanie zgonów jako przyczyn przerwania leczenia OZM oraz innych przyczyn uniemożliwiających dalsze leczenie. Odsetki pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia po OZM w zależności od linii leczenia określono na podstawie badania ankietowego i potwierdzono w ramach Spotkania Doradczego.

Tabela 41.

Odsetki pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia po przerwaniu OZM – dane przyjęte w analizie

Parametr	Odsetek pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia
Po przerwaniu OZM w 1L	■
Po przerwaniu OZM w 2L	■
Po przerwaniu OZM w 3L+	■

Na podstawie powyższych danych określono liczby pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia po OZM.

Tabela 42.
Prognozowana liczba pacjentów przerywających OZM w ramach zaawansowanego NDRP w latach 2025-27 – analiza podstawowa

Linia leczenia	Liczba pacjentów przerywających OZM			Odsetek pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia	Liczba pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia po OZM		
	2025	2026	2027		2025	2026	2027
Leczenie OZM w 1. linii	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie OZM w 2. linii	■	■	■	■	■	■	■
Leczenie OZM w 3.+ linii	■	■	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■		■	■	■

W ramach scenariuszy B1 i B2 analizy wrażliwości testowano alternatywne założenia odnośnie do wzrostu liczby pacjentów rozpoczynających leczenie OZM w kolejnych latach (■).

Założenie to ma wpływ również na liczbę pacjentów przerywających OZM i oszacowanie populacji cEGFR 2L+. W poniższej tabeli zestawiono warianty oszacowania testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 43.
Liczebność populacji cEGFR 2L+ – podsumowanie

Wariant	Liczba pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia po OZM	
	2026	2027
Analiza podstawowa	■	■
Wariant minimalny (B1)	■	■
Wariant maksymalny (B2)	■	■

2.5.10. Podsumowanie

Populacja EGFRex20 1L

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji EGFRex20 1L, która została uwzględniona w ramach analizy podstawowej niniejszego opracowania. ■

■
■
■
■

Tabela 44.
Podsumowanie liczebności populacji EGFRex20 1L

Parametr	2026	2027	Źródło
Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z NDRP	22 429	22 429	KRN
Odsetek pacjentów z NDRP	79,8%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z NDRP	17 891	17 891	
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium III nieresekcyjnym	23,5%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z NDRP w stadium III nieresekcyjnym	4 196	4 196	
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	43,8%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	7 827	7 827	
Liczba pacjentów z NDRP w stadium III nieresekcyjnym i IV	12 023	12 023	
Odsetek pacjentów w stadium I-III	32,8%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów w stadium I-III	5 868	5 868	
Odsetek pacjentów progresujących ze stadium I-III (resekcyjnego) do III nieresekcyjnego lub IV	41%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów progresujących ze stadium I-III (resekcyjnego) do III nieresekcyjnego lub IV	2 434	2 434	
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium III nieresekcyjnym i IV	14 457	14 457	
Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP lub NOS	58%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP lub NOS	8 325	8 325	
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR			Badanie ankietowe / konsensus ekspertów
Liczba pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR			
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji EGFR	13%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z obecnością mutacji EGFR			
Odsetek pacjentów z insercją w eksonie 20.	6,1%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z insercją w eksonie 20.			
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1			Badanie ankietowe / konsensus ekspertów
Liczba pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1			
Liczebność populacji (analiza podstawowa)			

Populacja cEGFR 1L

W tabeli poniżej (Tabela 45) przedstawiono oszacowanie populacji cEGFR 1L w oparciu o dane epidemiologiczne, przeprowadzone w sposób analogiczny, jak w przypadku populacji EGFRex20 1L. W kolejnej tabeli (Tabela 46) przedstawiono natomiast oszacowanie wynikające z danych historycznych dot. liczby pacjentów leczonych EGFR-TKI oraz prognozy tej liczby.

Tabela 45.
Podsumowanie liczebności populacji cEGFR 1L – oszacowanie epidemiologiczne

Parametr	2026	2027	Źródło
Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z NDRP	22 429	22 429	KRN
Odsetek pacjentów z NDRP	79,8%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z NDRP	17 891	17 891	
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium III nieresekcyjnym	23,5%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z NDRP w stadium III nieresekcyjnym	4 196	4 196	
Odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV	43,8%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	7 827	7 827	
Liczba pacjentów z NDRP w stadium III nieresekcyjnym i IV	12 023	12 023	
Odsetek pacjentów w stadium I-III	32,8%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów w stadium I-III	5 868	5 868	
Odsetek pacjentów progresujących ze stadium I-III (resekcyjnego) do III nieresekcyjnego lub IV	41%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów progresujących ze stadium I-III (resekcyjnego) do III nieresekcyjnego lub IV	2 434	2 434	
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium III nieresekcyjnym i IV	14 457	14 457	
Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP lub NOS	58%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP lub NOS	8 325	8 325	
Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR			Badanie ankietowe / konsensus ekspertów
Liczba pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR			
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji EGFR	13%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z obecnością mutacji EGFR			
Odsetek pacjentów z mutacją EGFR EXON 19 i L858R	78%		Dane literaturowe
Liczba pacjentów z mutacją EGFR EXON 19 i L858R			
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1			Badanie ankietowe
Liczba pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1			

Tabela 46.
Podsumowanie liczebności populacji cEGFR 1L – liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii ze stopniem sprawności ECOG 0-1

Substancja	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	
	2026	2027
OZM		
AFA		
ERL		
GEF		
Łącznie		

Substancja	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	
	2026	2027
Łącznie (wariant minimalny – scenariusz B1)	■	■
Łącznie (wariant maksymalny – scenariusz B2)	■	■

Populacja cEGFR 2L+

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji cEGFR 2L+.

Tabela 47.
Podsumowanie liczebności populacji cEGFR 2L+ - liczba pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia po leczeniu OZY

Liczba pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia po stosowaniu OZM	2026	2027
Leczenie OZM w 1. linii	■	■
Leczenie OZM w 2. linii	■	■
Leczenie OZM w 3.+ linii	■	■
Łącznie	■	■
Łącznie (wariant minimalny – scenariusz B1)	■	■
Łącznie (wariant maksymalny – scenariusz B2)	■	■

Wszystkie populacje łącznie

W poniższej tabeli przedstawiono łączne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Tabela 48.
Liczebność populacji docelowej – podsumowanie

Populacja	2026	2027
Analiza podstawowa		
Populacja EGFRex20 1L	■	■
Populacja cEGFR 1L	■	■
Populacja cEGFR 2L+	■	■
Łącznie	■	■
Wariant A1		
Populacja EGFRex20 1L	■	■
Populacja cEGFR 1L	■	■
Populacja cEGFR 2L+	■	■
Łącznie	■	■
Wariant A2		
Populacja EGFRex20 1L	■	■
Populacja cEGFR 1L	■	■
Populacja cEGFR 2L+	■	■
Łącznie	■	■
Wariant B1		
Populacja EGFRex20 1L	■	■

Populacja	2026	2027
Populacja cEGFR 1L	■	■
Populacja cEGFR 2L+	■	■
Łącznie	■	■
Wariant B2		
Populacja EGFRex20 1L	■	■
Populacja cEGFR 1L	■	■
Populacja cEGFR 2L+	■	■
Łącznie	■	■

2.6.Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej

■

■

■
■
■
■
■
■

■

■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

The diagram consists of a horizontal bar divided into two main sections: a black top section and a light gray bottom section. The black section has a small black rectangle on its left side. The light gray section has a black rectangle on its right side. Below the bar, there are four black rectangles of varying widths, each centered under a specific part of the bar.

[illegible]

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

2.7. Zużycie zasobów i dane kliniczne

Przebieg leczenia określono w oparciu o modele wykorzystane w analizie ekonomicznej [7]. Na podstawie odsetków pacjentów w stanach: bez progresji, po progresji i zgon oraz przy wykorzystaniu czasu trwania terapii (TTDD, ang. *time to treatment discontinuation*) określono zużycie zasobów w niniejszej analizie. Nie uwzględniono przy tym w większości przypadków kosztów jednostkowych dla kategorii takich jak podanie, monitorowanie itp. oraz krzywych przeżycia, ale zaczerpnięto wyniki stanowiące średnie koszty generowane przez pacjenta w kolejnych cyklach w modelach ekonomicznych (a więc wartości stanowiące wypadkową stosownych krzywych przeżycia oraz kosztów jednostkowych). Wyjątkiem są koszty AMI i LAZ, które uwzględnione są w formie kosztów jednostkowych i aplikowane do obliczeń z uwzględnieniem dawkowania oraz krzywych czasu trwania leczenia zaczerpniętych z modeli ekonomicznych (podejście takie zastosowano w celu umożliwienia zmiany cen leków z poziomu pliku obliczeniowego dla analizy wpływu na budżet).

W następnym kroku wyznaczone koszty na pacjenta na cykl odniesiono do oszacowanej liczebności populacji stosujących poszczególne interwencje. Założono przy tym, że pacjenci będą włączani do leczenia równomiernie w ciągu roku (tj. stosowne roczne liczby pacjentów rozpoczynających leczenie zostały podzielone na 52 równoliczne grupy, ze względu na tygodniową długość cyklu przyjętego do określenia kosztów). Wyznaczono w ten sposób wydatki ponoszone w całej populacji w kolejnych cyklach, które następnie zsumowano oddzielnie dla kolejnych lat analizy w ramach poszczególnych kategorii kosztowych.

W ramach analizy wrażliwości, podobnie jak w analizie ekonomicznej testowano alternatywny scenariusz w zakresie czasu trwania leczenia AMI IV + KAR + PMX i AMI + LAZ (modelowanie na podstawie krzywych PFS zamiast TTDD, wariant G1). W zakresie innych wariantów analizy wrażliwości, biorąc pod uwagę niewielkie różnice w przebiegu krzywych PFS, OS i TTDD w przyjętym horyzoncie czasowym analizy oraz ich minimalny wpływ na inkrementalne różnice w kosztach można wnioskować, że dobór krzywych ma pomijalny wpływ na wyniki analizy i w konsekwencji w niniejszej analizie odstąpiono od testowania krzywych w ramach analizy wrażliwości.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono te same kategorie kosztowe, które wykorzystano w modelach w analizie ekonomicznej z pominięciem kosztów ponoszonych po progresji w populacji cEGFR 1L (tj. z pominięciem kosztów monitorowania po progresji i kosztów kolejnej linii). Takie podejście związane jest z faktem, że pacjenci po progresji w ramach populacji cEGFR 1L znajdują się w populacji cEGFR 2L+. W konsekwencji, uwzględnienie kosztów po progresji w populacji cEGFR 1L skutkowałoby podwójnym naliczeniem tych samych wydatków (wydatki te są już uwzględnione w populacji cEGFR 2L+ w ramach inicjującej linii leczenia w tej grupie pacjentów).

2.8.Koszty

2.8.1. Koszty leków

2.8.1.1. KOSZTY TERAPII AMIWANTAMABEM ORAZ LAZERTYNIBEM

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Table 1: Summary of the data sources and the variables used in the study							
Variable	Source	Unit	Frequency	Time Period	Number of Observations	Missing Values	Notes
GDP	World Bank	USD Billion	Annual	1990-2019	30	0	Gross Domestic Product
Population	World Bank	Million	Annual	1990-2019	30	0	Total population
Urbanization	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	Urban population as a percentage of total population
Government Expenditure	World Bank	USD Billion	Annual	1990-2019	30	0	General government expenditure
Government Revenue	World Bank	USD Billion	Annual	1990-2019	30	0	General government revenue
Government Debt	World Bank	USD Billion	Annual	1990-2019	30	0	General government debt
Government Assets	World Bank	USD Billion	Annual	1990-2019	30	0	General government assets
Government Liabilities	World Bank	USD Billion	Annual	1990-2019	30	0	General government liabilities
Government Net Worth	World Bank	USD Billion	Annual	1990-2019	30	0	General government net worth
Government Expenditure per Capita	World Bank	USD	Annual	1990-2019	30	0	General government expenditure per capita
Government Revenue per Capita	World Bank	USD	Annual	1990-2019	30	0	General government revenue per capita
Government Debt per Capita	World Bank	USD	Annual	1990-2019	30	0	General government debt per capita
Government Assets per Capita	World Bank	USD	Annual	1990-2019	30	0	General government assets per capita
Government Liabilities per Capita	World Bank	USD	Annual	1990-2019	30	0	General government liabilities per capita
Government Net Worth per Capita	World Bank	USD	Annual	1990-2019	30	0	General government net worth per capita
Government Expenditure as a Percentage of GDP	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government expenditure as a percentage of GDP
Government Revenue as a Percentage of GDP	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government revenue as a percentage of GDP
Government Debt as a Percentage of GDP	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government debt as a percentage of GDP
Government Assets as a Percentage of GDP	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government assets as a percentage of GDP
Government Liabilities as a Percentage of GDP	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government liabilities as a percentage of GDP
Government Net Worth as a Percentage of GDP	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government net worth as a percentage of GDP
Government Expenditure as a Percentage of Government Revenue	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government expenditure as a percentage of government revenue
Government Revenue as a Percentage of Government Debt	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government revenue as a percentage of government debt
Government Debt as a Percentage of Government Assets	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government debt as a percentage of government assets
Government Assets as a Percentage of Government Liabilities	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government assets as a percentage of government liabilities
Government Net Worth as a Percentage of Government Liabilities	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government net worth as a percentage of government liabilities
Government Expenditure as a Percentage of Government Net Worth	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government expenditure as a percentage of government net worth
Government Revenue as a Percentage of Government Net Worth	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government revenue as a percentage of government net worth
Government Debt as a Percentage of Government Net Worth	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government debt as a percentage of government net worth
Government Assets as a Percentage of Government Net Worth	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government assets as a percentage of government net worth
Government Liabilities as a Percentage of Government Net Worth	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government liabilities as a percentage of government net worth
Government Net Worth as a Percentage of Government Net Worth	World Bank	%	Annual	1990-2019	30	0	General government net worth as a percentage of government net worth

2.8.1.2. KOSZTY POZOSTAŁYCH TERAPII BĘDĄCYCH KOMPARATORAMI ORAZ STOSOWANYMI W KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA

Na potrzeby analizy konieczne było określenie kosztów jednostkowych dla leków zawierających następujące substancje czynne:

- substancje dostępne w ramach programów lekowych:
 - afatynib (AFA),
 - ozymertynib (OZM),
- substancje dostępne w katalogu chemioterapii:
 - gefitynib (GEF),
 - erlotynib (ERL),
 - pemetreksed (PMX),
 - karboplatyna (KAR),
 - cisplatyna (CIS),
 - etopozyd (ETO),
 - gemcytabina (GEM),
 - winorelbina (WIN),

- docetaksel (DOC),
- paklitaksel (PAC),

W poniższej tabeli zestawiono ceny jednostkowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie.

Tabela 60.
Ceny jednostkowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie

Substancja	Cena za mg
KAR	0,24 zł
CIS	0,57 zł
DOC	0,96 zł
ETO	0,16 zł
GEM	0,06 zł
PAC	0,38 zł
PMX	0,41 zł
WIN – p.o.	3,33 zł
WIN – i.v.	2,08 zł
AFA	5,05 zł
OZM	6,00 zł
ERL	0,23 zł
GEF	0,05 zł

2.8.2. Pozostałe koszty

Poza kosztami leków w analizie uwzględniono koszty: podania leków, monitorowania leczenia w PL, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia kolejnych linii oraz opieki terminalnej. Oszacowanie pozostałych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [7]. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej przy szacowaniu tych kosztów są również założeniami tej analizy.

Tabela 61.
Koszty uwzględnione w analizie – podsumowanie

Kategoria kosztu	Wartość
Koszt podania	
Populacja EGFR²⁰ 1L	
AMI IV + KAR + PMX	861,49 zł ^a
P-CTH	690,26 zł ^a
Populacja cEGFR 1L	
AMI SC + LAZ	191,44 zł ^a
OZM, AFA, ERL, GEF	0,00 zł ^b
Populacja cEGFR 2L+	
AMI IV + KAR + PMX	861,49 zł ^a
P-CTH	690,26 zł ^a

Kategoria kosztu	Wartość
Koszt monitorowania (koszty tygodniowe)	
Populacja EGFRex20 1L	
AMI IV + KAR + PMX	133,21 zł
P-CTH	36,69 zł
Populacja cEGFR 1L	
AMI SC + LAZ	133,21 zł
OZM, AFA	133,21 zł
ERL, GEF	36,69 zł
Populacja cEGFR 2L+	
AMI IV + KAR + PMX	133,21 zł
P-CTH	36,69 zł
Koszt monitorowania po progresji	NFZ: 35,80 zł NFZ + pacjent: 58,49 zł (uwzględnione wyłącznie w populacji EGFRex20 1L i cEGFR 2L+)
Koszty leczenia AEs	
Populacja EGFRex20 1L	
AMI IV + KAR + PMX	7 402,18 zł
P-CTH	4 956,93 zł
Populacja cEGFR 1L	
AMI SC + LAZ	5 089,93 zł
OZM	1 251,77 zł
ERL, GEF	1 240,68 zł
AFA	1 017,20 zł
Populacja cEGFR 2L+	
AMI IV + KAR + PMX	9 812,32 zł
P-CTH	5 363,13 zł
Inne koszty	
Koszty leczenia kolejnych linii	Koszty zależne od populacji, linii leczenia i ramienia analizy – szczegóły w analizie ekonomicznej
Koszty opieki terminalnej	14 988,20 zł

a) koszt 1 podania

W celu przeprowadzenia analizy wpływu na budżet uwzględniono oszacowane w modelach ekonomicznych koszty ponoszone na pojedynczego pacjenta w kolejnych cyklach w ramach poszczególnych kategorii kosztowych (niezdykontowane koszty w okresie 2 lat od rozpoczęcia modelowania). Nie wykorzystano zatem wprost powyższych kosztów jednostkowych, ale przeliczone wyniki uwzględniające zarówno koszty jednostkowe, jak i zużycie zasobów oraz stosowne krzywe przeżycia z analizy ekonomicznej.

2.9. Analiza wrażliwości

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

- parametry populacyjne:
 - wariant A: minimalne i maksymalne oszacowanie dla populacji EGFRex20 1L,
 - wariant B: roczny wzrost liczby pacjentów stosujących OZM, roczny spadek liczby pacjentów stosujących AFA, GEF i ERL,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - wariant C: rozpowszechnienie AMI w populacji EGFRex20 1L,
 - wariant D: rozpowszechnienie AMI w populacji cEGFR 1L,
 - wariant E: rozpowszechnienie AMI w populacji cEGFR 2L+,
- pozostałe:
 - wariant F: perspektywa analizy (NFZ + pacjent),
 - wariant G: czas trwania terapii AMI i LAZ.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	2019	2020	2021
Operating income	1,000	1,000	1,000
Depreciation	100	100	100
Amortization	50	50	50
Impairment	0	0	0
Gain on sale	0	0	0
Loss on sale	0	0	0
Interest income	0	0	0
Interest expense	0	0	0
Other income	0	0	0
Other expense	0	0	0
Income before taxes	1,150	1,150	1,150
Tax expense	230	230	230
Net income	920	920	920
Dividends	0	0	0
Retained earnings	0	0	0
Net income available to common shareholders	920	920	920
Weighted average shares outstanding	100	100	100
Earnings per share	9.20	9.20	9.20

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[illegible]

[illegible]

[illegible]

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

AMI podawany jest w formie pacjentom w formie dożylniej lub podskórnej, natomiast LAZ podawany jest w formie doustnej. Zarówno podawanie AMI, jak i LAZ, nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie LAZ nie generuje kosztów (LAZ stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienia się w przypadku finansowania AMI i LAZ ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię raka płuca. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie raka płuca będą w stanie prowadzić również terapię z zastosowaniem AMI i LAZ.

Podjęcie decyzji o finansowaniu AMI i LAZ w schematach AMI + KAR + PMX oraz AMI + LAZ ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu leków Rybrevant® i Lazcluze® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie tej interwencji.

Tabela 80.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu AMI i LAZ ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Przeprowadzono oddzielnie analizy dla 3 populacji (populacje EGFRex20 1L, cEGFR 1L i cEGFR 2L+). We wszystkich populacjach i dla wszystkich porównań stwierdzono brak kosztowej efektywności.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatów pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z populacji docelowej.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Finansowanie technologii zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, gdyż AMI i LAZ zapewnią pacjentom dostęp do innowacyjnej i skutecznej opcji terapeutycznej, która przyczyni się do poprawy stanu klinicznego pacjentów z rakiem płuca.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. Podsumowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6. Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, którego zastosowanie pozwala na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej. Obecnie w Polsce jest dostępnych wiele innowacyjnych terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.6, który uwzględnia leczenie pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami EGFR zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Należy jednak zauważyć, że dostępne w ramach PL B.6 inhibitory EGFR mogą być stosowane przez pacjentów z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacjami substytucyjnymi eksonu 21 L858R leczonych w pierwszej linii (populacja cEGFR 1L) i nie są one zalecane w populacji EGFRex20 z powodu niskiej wrażliwości guza na leczenie celowane. Z kolei u pacjentów z progresją, leczonych wcześniej EGFR-TKI trzeciej generacji standardem postępowania jest podanie P-CTH. W związku z tym, zarówno w przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których potwierdzono obecność mutacji genu EGFRex20 leczonych w pierwszej linii (populacja EGFRex20 1L), jak i pacjentów z zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia obejmującego EGFR-TKI trzeciej generacji (populacja cEGFR 2L+) brak jest alternatywnych, skutecznych opcji terapeutycznych. Terapia z zastosowaniem amiwantamabu stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka.

7. Ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych analiz przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.
- Oszacowanie liczebności populacji EGFRex20 1L i cEGFR 1L przeprowadzono z uwzględnieniem szeregu publikacji epidemiologicznych oraz opinii ekspertów klinicznych. Dla części parametrów dostępne były dane polskie, a dla części konieczne było wykorzystanie danych z innych państw. Dane literaturowe dla niektórych parametrów cechowały się znacznym rozrzutem. Niemniej jednak biorąc pod uwagę, że ostatecznie przyjmowane parametry stanowiły średnią z wielu źródeł, niepewność w zakresie ostatecznych wartości tych parametrów została ograniczona. Ponadto ostateczne oszacowania zostały potwierdzone w ramach konsensusu podczas Spotkania Doradczego, a w ramach analizy wrażliwości testowano minimalny i maksymalny wariant oszacowań.
- W przypadku populacji cEGFR 1L oszacowanie liczebności populacji ostatecznie oparto o prognozę w oparciu o dane NFZ dot. liczby pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę, że schemat AMI + LAZ, który jest przedmiotem wniosku w populacji cEGFR 1L, będzie zastępował wyłącznie EGFR-TKI, zasadnym jest przyjęcie, że liczebność populacji w oparciu o dane NFZ stanowi adekwatne oszacowanie i uwzględnia ograniczenia systemowe w zakresie dostępu do terapii stosowanych w programach lekowych i katalogu chemioterapii.

- Kluczowe w przypadku prognozy liczby pacjentów leczonych EGFR-TKI w kolejnych latach (mającego przełożenie na oszacowanie liczebności populacji w populacji cEGFR 1L i cEGFR 2L+) jest określenie prognozowanego wzrostu/spadku liczby pacjentów rozpoczynających leczenie tymi lekami w kolejnych latach. Biorąc pod uwagę kolejne poszerzenia wskazań refundacyjnych dla OZM oraz przeniesienie ERL i GEF do katalogu chemioterapii, określenie trendu w zakresie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie tymi lekami w oparciu o dane historyczne jest obarczone niepewnością. W konsekwencji, przyjęte w tym zakresie założenia wynikają z konsensusu ekspertów uzyskanego podczas Spotkania Doradczego. Założenia te poddano testowaniu w ramach analizy wrażliwości.
- W przypadku populacji cEGFR 2L+ oszacowanie liczebności populacji opiera się na modelowaniu przepływu pacjentów leczonych OZM w programie lekowym. Modelowanie to wymagało w szczególności przyjęcia założeń odnośnie do odsetków przerywania leczenia OZM w zależności od wskazania. Odsetki te określono w oparciu o dane historyczne ze statystyk NFZ oraz dane literaturowe. Dodatkowo konieczne było określenie odsetków pacjentów, którzy zastosują leczenie w ramach kolejnej linii po OZM. Ze względu na brak danych pozwalających na określenie tych odsetków, w obliczeniach uwzględniono wyniki badania ankietowego.

- Rozpowszechnienie terapii w poszczególnych populacjach, w tym potencjalny udział schematów zawierających AML, określono w oparciu o badanie ankietowe. Założenia te mają zatem charakter przewidywań, w celu zbadania niepewności w tym zakresie przeprowadzono stosowne analizy wrażliwości.

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych AMI i LAZ w populacji docelowej. Populacja docelowa obejmuje 3 wskazania. Liczebności poszczególnych populacji oszacowano w oparciu o dane dostępne w przestrzeni publicznej (w tym dane literaturowe i dane NFZ) oraz badanie ankietowe i konsensus ekspertów uzyskany podczas Spotkania Doradczego.

Dostępny jest szereg danych literaturowych, w tym również dotyczących polskich pacjentów z NDRP pozwalających określić kolejne parametry zawężające populację EGFRex20 1L i cEGFR 1L. Pomimo dużego rozrzutu raportowanych danych dla niektórych parametrów, uwzględnienie większej liczby publikacji i ich uśrednienie powinno prawidłowo odzwierciedlać faktyczne wartości tych parametrów w populacji polskich pacjentów. Ponadto, dostępne dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych lekami EGFR-TKI uwzględnione w oszacowaniach populacji cEGFR 1L i cEGFR 2L+ pozwalają na precyzyjne określenie liczby nowych pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi lekami oraz liczby pacjentów przerywających leczenie w kolejnych miesiącach w latach 2017-2023. Biorąc pod uwagę dostęp do danych o wysokim poziomie wiarygodności oraz dodatkową weryfikację oszacowań przez ekspertów klinicznych wydaje się, że przeprowadzone oszacowania precyzyjnie odzwierciedlają liczebności pacjentów w poszczególnych populacjach. Potencjalna niepewność może być związana przede wszystkim z założeniami dotyczącymi zmian liczebności populacji w kolejnych latach, głównie związanej z prognozą liczby pacjentów leczonych EGFR-TKI.

Populacje EGFRex20 1L i cEGFR 1L mają zbliżoną definicję; czynnikiem różnicującym jest podtyp mutacji EGFR. W przypadku populacji EGFRex20 1L wymagane jest występowanie aktywującej insercji/duplikacji w eksonie 20. EGFR występujące u ok. 6% pacjentów z mutacją EGFR; w przypadku populacji cEGFR 1L wymagane są znacznie częstsze podtypy (delecja w eksonie 19. lub substytucja p.L858R w eksonie 21. EGFR) występujące u niemal 80% pacjentów z mutacją EGFR. Różnica między tymi odsetkami znajduje wprost przełożenie w oszacowaniu liczebności tych populacji. Biorąc pod uwagę, że w populacji cEGFR 1L standardem postępowania jest obecnie stosowanie EGFR-TKI, kluczowe było określenie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie tymi lekami. Zestawienie oszacowań w oparciu o dane NFZ i oszacowania w oparciu o dane literaturowe wskazuje, że ok. [REDACTED] pacjentów spełniających kryteria populacji cEGFR 1L stosować będzie EGFR-TKI w latach 2026-27 [REDACTED]. Zestawienie to wskazuje, że w przypadku części pacjentów istnieją przeciwwskazania lub ograniczenia systemowe uniemożliwiające leczenie w programie B.6 lub w ramach katalogu chemioterapii. Finansowanie schematu AMI + LAZ w ramach programu lekowego B.6 będzie wiązało się z występowaniem analogicznych ograniczeń, ponadto [REDACTED] stąd oszacowana w analizie liczebność populacji cEGFR 1L określona w oparciu o dane NFZ uwzględnia wspomniane ograniczenia i stanowi ostateczne oszacowanie liczby pacjentów w tej populacji. W przypadku populacji EGFRex20 1L obecnie pacjenci leczeni są z zastosowaniem P-CTH,

a więc leczenia dostępnego bez ograniczeń w katalogu chemioterapii. Należy się spodziewać, że ograniczenia systemowe analogiczne jak w populacji cEGFR 1L mogą występować w populacji EGFRex20 1L w przypadku refundacji AMI + PMX + KAR w programie B.6. problem ten został zaadresowany poprzez założenie odnośnie do potencjalnego rozpowszechnienia tego schematu wynoszącego ■■■■ (w oparciu o opinię ekspertów).

Oszacowanie liczebności cEGFR 1L w zakresie danych NFZ jest ściśle powiązane z oszacowaniem w populacji cEGFR 2L+, co wynika z faktu, że populacja cEGFR 2L+ stanowi kolejną linię leczenia po populacji cEGFR 1L (w przypadku pacjentów leczonych OZM). W konsekwencji w ramach oszacowania populacji cEGFR 2L+ uwzględniono założenia odnośnie do podziału pacjentów leczonych OZM pomiędzy wskazania dla tego leku oraz odnośnie do liczby nowych pacjentów leczonych OZM przyjęte w oszacowaniach dla populacji cEGFR 1L. Ponadto w celu określenia liczby pacjentów przerywających leczenie OZM przyjęto dodatkowe założenia dotyczące odsetka przerywania leczenia w zależności od wskazania dla tego leku i przeprowadzono modelowanie przepływu pacjentów leczonych OZM w programie.

Biorąc pod uwagę powyższe powiązania między analizowanymi populacjami, należy stwierdzić, że oszacowania liczebności populacji dla poszczególnych wskazań przeprowadzono w sposób spójny uwzględniając te same założenia w obszarach, w których miało to uzasadnienie oraz dodatkowe założenia w przypadku parametrów specyficznych dla poszczególnych grup pacjentów.

Kluczowym założeniem analizy wpływu na budżet jest rozpowszechnienie terapii w poszczególnych populacjach, w tym przewidywane udziały AMI i LAZ. W przypadku populacji EGFRex20 1L przyjęto udział AMI + KAR + PMX na wysokim poziomie, jako że schemat ten będzie zastępował znacznie mniej skuteczne schematy chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Podobna sytuacja występuje w przypadku populacji cEGFR 2L+. W przypadku populacji cEGFR 1L dostępne jest obecnie skuteczne leczenie celowane z zastosowaniem EGFR-TKI, w szczególności OZM, którego udział wynosi obecnie ok. ■■■■. Stąd należy się spodziewać dalszej marginalizacji EGFR-TKI starszej generacji (ERL, GEF i AFA) oraz podziału rynku między AMI + LAZ i OZM, co znajduje odzwierciedlenie w przyjętych w oparciu o badanie ankietowe udziałach leków w tej populacji.

Oszacowane liczby pacjentów w poszczególnych populacjach i na poszczególnych lekach skompilowano z danymi z modeli ekonomicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej modelując w ten sposób koszty ponoszone w kolejnych tygodniach horyzontu czasowego przez kumulujące się kolejne grupy pacjentów rozpoczynających leczenie.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją AMI i LAZ w schematach AMI + KAR + PMX i AMI + LAZ w populacji docelowej. Biorąc jednak pod uwagę korzyści zdrowotne i zwiększenie spektrum dostępnych terapii wynikające z refundacji AMI i LAZ zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, mimo prognozowanego wzrostu wydatków płatnika publicznego, finansowanie wnioskowanej technologii w populacji docelowej należy uznać za zasadne.

9. Bibliografia

1. ██████████ (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Amiwantamab (Rybrent®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR. HTA Consulting.
2. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/> (2.10.2024).
3. Charakterystyka produktu leczniczego Rybrent (amiwantamab).
4. Charakterystyka produktu leczniczego Lazcluze (lazertynib).
5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Rybrent (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. AOTMiT 2022 Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/075/AW/75%20AW%20OT.4231.37.2022%20Rybrent%20BIA.pdf (27.3.2025).
6. Hou J, Li H, Ma S, He Z, Yang S, Hao L, Zhou H, Zhang Z, Han J, Wang L, Wang Q. (2022) EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. *Biomark Res* 10(1):21.
7. ██████████ (2025) Analiza ekonomiczna. w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR. HTA Consulting.
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (27.8.2024).
9. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych.
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>.
11. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (20.12.2024).
12. Główna Biblioteka Lekarska. Dostęp: <https://www.gbl.waw.pl/> (25.3.2025).
13. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (25.3.2025).
14. Nowotwór płuca – Mapy potrzeb zdrowotnych – Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/rak-pluca/> (25.3.2025).
15. Liczba pacjentów, dla których w poszczególnych latach odnotowano w danych NFZ zaraportowanie świadczenia z danym kodem rozpoznania głównego wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków) po raz pierwszy. - Otwarte Dane. Dostęp: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2561,liczba-pacjentow-dla-ktorych-w-poszczegolnych-lata> (25.3.2025).
16. Radzikowska E, Głaz P. (2000) [Lung cancer--differences of incidence between the sexes]. *Pneumonol Alergol Pol* 68(9–10):417–424.
17. Chmielewska E, Jaśkiewicz P. (2001) Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Nowotwory* 51(3):233–240.
18. Słowik-Gabryelska A, Sokołowski J. (2000) Badania epidemiologiczne chorych na raka płuca leczonych w ciągu dziesięciu lat, w wybranym rejonie województwa Kujawsko-Pomorskiego. *Contemp Oncol (Pozn)* 7(2):127–133.
19. Durda K, Kąklewski K, Gupta S, Szydlowski M, Baszuk P, Jaworska-Bieniek K, Sukiennicki G, Kaczmarek K, Waloszczyk P, Narod S, Lubiński J, Jakubowska A. (2017) Serum folate concentration and the incidence of lung cancer. *PLoS One* 12(5):e0177441.
20. Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzendanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wójcik JZ, i in. (2019) Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS One* 14(1):e0208610.
21. Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczesniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. (2012) Gene Expression from Bronchoscopy Obtained Tumour Samples as a Predictor of Outcome in Advanced Inoperable Lung Cancer. *PLoS One* 7(7):e41379.
22. Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Lacny A. (2018) Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *J Int Med Res* 46(5):1876–1883.

23. Radwan-Röhrenscheff P, Burakowska B. (2012) [Virtual bronchoscopy and bronchofiberscopy--a comparison of diagnostic value in assessment of centrally localized lung tumor]. *Pneumonol Alergol Pol* 80(2):127–139.
24. Wójcik E, Rychlik U, Stasik Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. (2009) [Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients]. *Przegl Lek* 66(8):424–432.
25. Słowik-Gabryelska A, Opozda K. (2003) The gastrointestinal side effects of chemotherapy in lung cancer patients. *Contemp Oncol (Pozn)* 4(3):114–118.
26. Radzikowska E, Głaz P, Roszkowski K. (2002) Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 13(7):1087–1093.
27. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
28. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K. (2014) Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current Medical Research and Opinion* 30(3):447–461.
29. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett* 14(5):5611–5618.
30. Kudura K, Ritz N, Kutzker T, Hoffmann MHK, Templeton AJ, Foerster R, Kreissl MC, Antwi K. (2022) Predictive Value of Baseline FDG-PET/CT for the Durable Response to Immune Checkpoint Inhibition in NSCLC Patients Using the Morphological and Metabolic Features of Primary Tumors. *Cancers (Basel)* 14(24):6095.
31. Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, Hartman J, Rao S, Lubinga S, Stenehjem D. (2021) Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 156:41–49.
32. Seung SJ, Hurry M, Walton RN, Evans WK. (2020) Retrospective cohort study of unresectable stage III non-small-cell lung cancer in Canada. *Curr Oncol* 27(4):e354–e360.
33. Seung SJ, Hurry M, Walton RN, Evans WK. (2020) Real-world treatment patterns and survival in stage IV non-small-cell lung cancer in Canada. *Curr Oncol* 27(4):e361–e367.
34. Langballe R, Jakobsen E, Iachina M, Karlsen RV, Ehlers JH, Svendsen MN, Bodtger U, Hilberg O, Dalton SO, Bidstrup PE. (2023) Who are the vulnerable lung cancer patients at risk for not receiving first-line curative or palliative treatment? *Acta Oncol* 62(10):1301–1308.
35. Clérigo V, Hasmucrai D, Teixeira E, Alves P, Vilarica AS, Sotto-Mayor R. (2020) Characterization and management of elderly and very elderly patients with non-small cell lung cancer. *Clinical Respiratory J* 14(7):683–686.
36. Cegla P, Bryl M, Witkowska K, Bos-Liedke A, Pietrasz K, Kycler W, Malicki J, Piotrowski T, Czepczyński R. (2021) Differences between TNM classification and 2-[18F]FDG PET parameters of primary tumor in NSCLC patients. *Rep Pract Oncol Radiother* 26(3):445–450.
37. Batra A, Yusuf D, Hurry M, Walton RN, Devost N, Farrer C, Cheung WY. (2021) A Population-based Study of Treatment Patterns and Survival of Patients With De Novo Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 44(10):512–518.
38. Drift MA van der, Karim-Kos HE, Siesling S, Groen HJM, Wouters MWJM, Coebergh J-W, Vries E de, Janssen-Heijnen MLG. (2012) Progress in standard of care therapy and modest survival benefits in the treatment of non-small cell lung cancer patients in the Netherlands in the last 20 years. *J Thorac Oncol* 7(2):291–298.
39. Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, Dziadziuszko R, Olszewski W, Popper H, Bajcic P, Dusšk L, Zbozinkova Z, Pirker R, INSIGHT study team. (2015) Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe: The INSIGHT Study. *J Thorac Oncol* 10(9):1370–1374.
40. Yusuf D, Walton RN, Hurry M, Farrer C, Bebb DG, Cheung WY. (2020) Population-based Treatment Patterns and Outcomes for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Real-world Evidence Study. *Am J Clin Oncol* 43(9):615–620.
41. Vinod SK, Wai E, Alexander C, Tyldesley S, Murray N. (2012) Stage III non-small-cell lung cancer: population-based patterns of treatment in British Columbia, Canada. *J Thorac Oncol* 7(7):1155–1163.
42. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. (2007) Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 83(2):409–417; discussion 417–418.
43. Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. (2019) Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *American journal of clinical oncology* 42(3):.
44. Lee DH, Tsao M-S, Kambartel K-O, Isobe H, Huang M-S, Barrios CH, Khattak A, Marinis F de, Kothari S, Arunachalam A, Cao X, Burke T, Valladares A, Castro J de. (2018) Molecular testing and treatment patterns

- for patients with advanced non-small cell lung cancer: PivOTAL observational study. *PLoS One* 13(8):e0202865.
45. McKay C, Burke T, Cao X, Abernethy AP, Carbone DP. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. *Clin Lung Cancer* 17(5):449-460.e7.
46. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Von Der Schulenburg J-MG, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non-Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 24(8):1254–1261.
47. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, McKay C, Cao X, Sorg R, Carbone DP. (2017) Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PLoS One* 12(6):e0178420.
48. Reinmuth N, Payer N, Muley T, Hoffmann H, Herth FJ, Villalobos M, Thomas M. (2013) Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir Res* 14(1):139.
49. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crinò L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V. (2011) Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the lUng cancer maNagement) study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 74(3):.
50. Adamowicz K. (2017) The results of first line systemic therapy of NSCLC in clinical practice. *Nowotwory. Journal of Oncology* 67(1):24–33.
51. Socha J, Kołodziejczyk M, Kępka L. (2013) Wyniki radioterapii planowanej na podstawie badania PET-CT u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 81(1):30–39.
52. Kasprzyk M, Sławiński G, Musik M, Marciniak Ł, Dyszkiewicz W, Piwkowski C, Gałęcki B. (2015) Completion pneumonectomy and chemoradiotherapy as treatment options in local recurrence of non-small-cell lung cancer. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 12(1):18–25.
53. Opoka L, Szolkowska M, Podgajny Z, Kunikowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bestry I, Roszkowski-Sliż K. (2013) Assessment of Recurrence of Non-Small Cell Lung Cancer after Therapy Using CT and Integrated PET/CT. *Advances in Respiratory Medicine* 81(3):214–220.
54. Rubio-Viqueira B, Tarruella MM, Lázaro M, Estévez SV, Córdoba-Ortega JF, Maiques IM, González JG, Cordellat AB, Valdivia-Bautista J, Arenas CG, Sánchez Torres JM. (2021) PD-L1 testing and clinical management of newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer in Spain: MOREL study. *Lung Cancer Manag* 10(4):LMT53.
55. Maguire FB, Morris CR, Parikh-Patel A, Cress RD, Keegan THM, Li C-S, Lin PS, Kizer KW. (2019) First-Line Systemic Treatments for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer in California: Patterns of Care and Outcomes in a Real-World Setting. *JNCI Cancer Spectr* 3(3):pkz020.
56. Rich P, Mitchell RB, Schaefer E, Walker PR, Dubay JW, Boyd J, Oubre D, Page R, Khalil M, Sinha S, Boniol S, Halawani H, Santos ES, Brenner W, Orsini JM, i in. (2021) Real-world performance of blood-based proteomic profiling in first-line immunotherapy treatment in advanced stage non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 9(10):e002989.
57. Waterhouse DM, Tseng W-Y, Espirito JL, Robert NJ. (2021) Understanding Contemporary Molecular Biomarker Testing Rates and Trends for Metastatic NSCLC Among Community Oncologists. *Clin Lung Cancer* 22(6):e901–e910.
58. Vilhonen H, Kurki S, Laitinen T, Hirsjärvi S. (2019) Retrospective Evaluation of Lung Adenocarcinoma Patients Progressing on 1st Line Chemotherapy. *Medicina (Kaunas)* 55(11):743.
59. Héluain V, Prévot G, Cabarro B, Calvayrac O, Taranchon- Clermont E, Didier A, Tabourier-Gouin S, Milia J, Mazières J. (2023) Clinical and molecular analysis of lung cancers associated with fibrosing interstitial lung disease. *Respiratory Medicine and Research* 83:100946.
60. Slowley A, Phiri K, Multani JK, Casey V, Mpima S, Yasuda M, Chen C-C, Manuguid F, Chao J, Aziez A, Bell KF, Stojadinovic A. (2023) Real-world treatment patterns and clinical outcomes after introduction of immune checkpoint inhibitors: Results from a retrospective chart review of patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer in the EU5. *Thorac Cancer* 14(28):2846–2858.
61. Jong C de, Chargin N, Herder GJM, Haarlem SWA van, Meer F van der, Lindert ASR van, Heuvel A ten, Brouwer J, Jong PA de, Devriese LA, Huitema ADR, Egberts TCG, Bree R de, Deneer VHM. (2022) The association between skeletal muscle measures and chemotherapy-induced toxicity in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 13(3):1554–1564.
62. Cortellini A, Ricciuti B, Facchinetti F, Alessi JVM, Venkatraman D, Dall’Olio FG, Cravero P, Vaz VR, Ottaviani D, Majem M, Piedra A, Sullivan I, Lee KA, Lamberti G, Hussain N, i in. (2021) Antibiotic-exposed patients with non-small-cell lung cancer preserve efficacy outcomes following first-line chemo-immunotherapy. *Ann Oncol* 32(11):1391–1399.
63. Amrane K, Geier M, Corre R, Léna H, Léveiller G, Gadby F, Lamy R, Bizec J, Goarant E, Robinet G, Gouva S, Quere G, Abgral R, Schick U, Bernier C, i in. (2020) First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer

- patients with PD-L1 $\geq 50\%$ in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study. *Cancer Medicine* 9(7):2309–2316.
64. Frost MG, Jensen KJ, Gotfredsen DR, Sørensen AMS, Ankarfeldt MZ, Louie KS, Sroczynski N, Jakobsen E, Andersen JL, Jimenez-Solem E, Petersen TS. (2023) KRAS G12C mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Characteristics, treatment patterns and overall survival from a Danish nationwide observational register study. *Lung Cancer* 178:172–182.
65. Vavala T, Malapelle U, Veggiani C, Ludovini V, Papotti M, Leone A, Graziano P, Minari R, Bono F, Sapino A, Manotti L, Troncone G, Pisapia P, Girlando S, Buffoni L, i in. (2022) Molecular profiling of advanced non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy approach: a multicenter Italian observational prospective study of biomarker screening in daily clinical practice. *J Clin Pathol* 75(4):234–240.
66. Bazhenova L, Kish J, Cai B, Caro N, Feinberg B. (2022) Real-world observational study of current treatment patterns and outcomes in recurrent or locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Res Commun* 33:100637.
67. Wagenius G, Vikström A, Berglund A, Salomonsson S, Bencina G, Hu X, Chirovsky D, Brunnström H. (2024) First-line Treatment Patterns and Outcomes in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Sweden: A Population-based Real-world Study with Focus on Immunotherapy. *Acta Oncol* 63:198–205.
68. Soares M, Antunes L, Redondo P, Borges M, Hermans R, Patel D, Grimson F, Munro R, Chaib C, Lacoïn L, Daumont M, Penrod JR, O'Donnell JC, Bento MJ, Rocha Gonçalves F. (2020) Real-world treatment patterns and survival outcomes for advanced non-small cell lung cancer in the pre-immunotherapy era in Portugal: a retrospective analysis from the I-O Optimise initiative. *BMC Pulm Med* 20(1):240.
69. Adizie JB, Tweedie J, Khakwani A, Peach E, Hubbard R, Wood N, Gosney JR, Harden SV, Beckett P, Popat S, Navani N. (2021) Biomarker Testing for People With Advanced Lung Cancer in England. *JTO Clin Res Rep* 2(6):100176.
70. John A, Yang B, Shah R. (2021) Clinical Impact of Adherence to NCCN Guidelines for Biomarker Testing and First-Line Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC) Using Real-World Electronic Health Record Data. *Adv Ther* 38(3):1552–1566.
71. Czyżykowski R, Nowak D, Janiak A, Włodarczyk A, Sarniak A, Krakowska M, Potemski P. (2016) A retrospective evaluation of associations between chronic obstructive pulmonary disease, smoking, and efficacy of chemotherapy and selected laboratory parameters in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 20(5):407–413.
72. Punchhi G, Hussein A, Kulkarni S. (2024) Real-world survival outcomes of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A single-center retrospective review. *Thorac Cancer* 15(5):394–401.
73. Kehl KL, Hassett MJ, Schrag D. (2020) Patterns of care for older patients with stage IV non-small cell lung cancer in the immunotherapy era. *Cancer Med* 9(6):2019–2029.
74. Dacosta-Noble P, Costantini A, Dumenil C, Dumoulin J, Helly de Tauriers P, Giraud V, Labrune S, Emile J-F, Alvarez J-C, Chinet T, Giroux Leprieur E. (2019) Positive plasma cotinine during platinum-based chemotherapy is associated with poor response rate in advanced non-small cell lung cancer patients. *PLoS One* 14(7):e0219080.
75. Veron M, Pierret T, Pérol M, Bettega F, Benet J, Denis N, Moro-Sibilot D, Swalduz A, Toffart A-C. (2023) Impact of extended interval dosing of immune checkpoint inhibitors in lung cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Respir Med Res* 83:101004.
76. Carroll R, Bortolini M, Calleja A, Munro R, Kong S, Daumont MJ, Penrod JR, Lakhdari K, Lacoïn L, Cheung WY. (2022) Trends in treatment patterns and survival outcomes in advanced non-small cell lung cancer: a Canadian population-based real-world analysis. *BMC Cancer* 22(1):255.
77. Ten Berge DMHJ, Aarts MJ, Groen HJM, Aerts JGJV, Kloover JS. (2022) A population-based study describing characteristics, survival and the effect of TKI treatment on patients with EGFR mutated stage IV NSCLC in the Netherlands. *Eur J Cancer* 165:195–204.
78. Peters BJM, Cramer-Vd Welle CM, Smit AAJ, Schramel FMNH, Garde EMW van de, Santeon NSCLC Study Group. (2017) Trends in prescribing systemic treatment and overall survival for non-small cell lung cancer stage IIIB/IV in the Netherlands: 2008-2012. *Cancer Epidemiol* 51:1–6.
79. Arunachalam A, Li H, Bittoni MA, Camacho R, Cao X, Zhong Y, Lubiniecki GM, Carbone DP. (2018) Real-World Treatment Patterns, Overall Survival, and Occurrence and Costs of Adverse Events Associated With Second-Line Therapies for Medicare Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 19(5):e783–e799.
80. Ashour Badawy A, Khedr G, Omar A, Bae S, Arafat W, Grant S. (2018) Site of Metastases as Prognostic Factors in Unselected Population of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 19(7):1907–1910.
81. Cortellini A, Palumbo P, Porzio G, Verna L, Giordano AV, Masciocchi C, Parisi A, Cannita K, Ficorella C, Bozzetti F. (2018) Single-institution study of correlations between skeletal muscle mass, its density, and clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy. *Thorac Cancer* 9(12):1623–1630.

82. Banna GL, Anile G, Russo G, Vigneri P, Castaing M, Nicolosi M, Strano S, Gieri S, Spina R, Patanè D, Calcara G, Fraggetta F, Marletta F, Stefano A, Ippolito M. (2017) Predictive and Prognostic Value of Early Disease Progression by PET Evaluation in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology* 92(1):39–47.
83. Skinner KE, Fernandes AW, Walker MS, Pavilack M, VanderWalde A. (2018) Healthcare costs in patients with advanced non-small cell lung cancer and disease progression during targeted therapy: a real-world observational study. *J Med Econ* 21(2):192–200.
84. Spence MM, Hui RL, Chang JT, Schottinger JE, Millares M, Rashid N. (2017) Treatment Patterns and Overall Survival Associated with First-Line Systemic Therapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JMCP* 23(2):195–205.
85. Bittoni MA, Arunachalam A, Li H, Camacho R, He J, Zhong Y, Lubiniecki GM, Carbone DP. (2018) Real-World Treatment Patterns, Overall Survival, and Occurrence and Costs of Adverse Events Associated With First-line Therapies for Medicare Patients 65 Years and Older With Advanced Non-small-cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *Clinical Lung Cancer* 19(5):e629–e645.
86. Kowalski DM, Zaborowska-Szmit M, Bryl M, Byszek A, Dziedzic DA, Jaśkiewicz P, Langfort R, Krzakowski M, Orłowski T, Ramlau R, Szmit S. (2024) The Detailed Analysis of Polish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Through Insights from Molecular Testing (POL-MOL Study). *International Journal of Molecular Sciences* 25(21):11354.
87. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 24(8):1254–1261.
88. Kuijpers CCHJ, Hendriks LEL, Derks JL, Dingemans A-MC, Van Lindert ASR, Van Den Heuvel MM, Damhuis RA, Willems SM. (2018) Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 121:76–81.
89. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C, Bernhardt C, Losem C, Stenzinger A, Heukamp LC, Büttner R, Marschner N, Jänicke M, Fleitz A, Spring L, i in. (2021) Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 152:174–184.
90. Van Sanden S, Murton M, Bobrowska A, Rahhali N, Sermon J, Rodrigues B, Goff-Leggett D, Chouaid C, Sebastian M, Greystoke A. (2022) Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Mutations in Non-small-Cell Lung Cancer in Europe: A Pragmatic Literature Review and Meta-analysis. *Target Oncol* 17(2):153–166.
91. Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, Kayser A, Moran M, Cappuzzo F. (2022) Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther* 26(1):7–18.
92. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
93. Herbst RS, Wu Y-L, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, Kato T, Goldman JW, Laktionov K, Kim S-W, Yu C-J, Vu HV, Lu S, Lee KY, Mukhametshina G, i in. (2023) Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *JCO* 41(10):1830–1840.
94. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, i in. (2020) Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382(1):41–50.
95. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, i in. (2017) Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 376(7):629–640.
96. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.6 i B.63 lekami dostępnymi w przypadku potwierdzenia obecności mutacji EGFR lub dla NDRP o niekreślonym podtypie (NOS) w latach 2016–2023 [2].....	11
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2025 roku.....	12
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej 2025 roku.....	12
Tabela 4.	Aktualna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	13
Tabela 5.	Liczebność populacji pacjentów po niepowodzeniu EGFR-TKI z cEGFR – 2025 rok	14
Tabela 6.	Liczebność populacji po niepowodzeniu pochodnych platyny z EGFRex20.....	14
Tabela 7.	Podsumowanie liczebności populacji rejestracyjnej	15
Tabela 8.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	17
Tabela 9.	Kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego	20
Tabela 10.	Zachorowalność na raka płuca na podstawie danych KRN i MPZ	23
Tabela 11.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca z lat 2015-2022 - dane NFZ	24
Tabela 12.	Prognoza liczby nowo rozpoznanych pacjentów z rakiem płuca na lata 2023-2027 w oparciu o dane KRN.....	24
Tabela 13.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuc – założenia analizy.....	24
Tabela 14.	Udział pacjentów z NDRP wśród chorych na raka płuca	25
Tabela 15.	Odsetek pacjentów z NDRP przyjęty do analizy.....	25
Tabela 16.	Odsetek pacjentów z NDRP w stadium III lub IV w momencie diagnozy.....	26
Tabela 17.	Odsetek nowo diagnozowanych pacjentów z rakiem płuca w stadium zaawansowania III oraz IV – wartości przyjęte w analizie	27
Tabela 18.	Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia radykalnego wśród pacjentów w stadium III.....	27
Tabela 19.	Odsetek pacjentów diagnozowanych w NDRP w stadium IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego – dane uwzględnione w analizie.....	27
Tabela 20.	Odsetek pacjentów z progresją - dane literaturowe.....	28
Tabela 21.	Odsetek pacjentów z progresją – dane przyjęte w analizie	28
Tabela 22.	Odsetek pacjentów w stadium IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia – dane uwzględnione w analizie.....	28
Tabela 23.	Odsetek pacjentów z typem NDRP niepłaskonabłonkowym lub NOS.....	29
Tabela 24.	Odsetek pacjentów z typem NDRP niepłaskonabłonkowym lub NOS– polskie dane literaturowe.....	31
Tabela 25.	Odsetek pacjentów poddawanych testowaniu na obecność mutacji EGFR – analiza podstawowa	31
Tabela 26.	Obecność mutacji EGFR – analiza podstawowa	31
Tabela 27.	Odsetek pacjentów z insercją w eksonie 20. wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji EGFR – analiza podstawowa	32
Tabela 28.	Odsetek pacjentów z delecją w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR wśród pacjentów z NDRP z obecnością mutacji EGFR – analiza podstawowa	32
Tabela 29.	Stopień sprawności ECOG 0-1 i ECOG 0-2 - analiza podstawowa.....	33
Tabela 30.	Oszacowanie liczby nowych pacjentów leczonych EGFR-TKI w 2023 r. – dane dla kolejnych miesięcy	34
Tabela 31.	Liczba nowych pacjentów leczonych EGFR-TKI w 2023 r.....	34
Tabela 32.	Udziały wskazań wśród pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI	35
Tabela 33.	Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii w 2023 r.	35
Tabela 34.	Pacjenci rozpoczynający leczenie lekami z grupy EGFR-TKI – założenia przyjęte w analizie	36

Tabela 35.	Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii – analiza podstawowa – prognoza	36
Tabela 36.	Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii ze stopniem sprawności ECOG 0-1 – analiza podstawowa – prognoza	36
Tabela 37.	Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii ze stopniem sprawności ECOG 0-1 –podsumowanie	37
Tabela 38.	Przepływ pacjentów leczonych OZM	38
Tabela 39.	Przepływ pacjentów leczonych OZM – prognoza z podziałem na linie leczenia.....	43
Tabela 40.	Prognozowana liczba pacjentów przerywających OZM w ramach zaawansowanego NDRP w latach 2025-27	46
Tabela 41.	Odsetki pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia po przerwaniu OZM – dane przyjęte w analizie	46
Tabela 42.	Prognozowana liczba pacjentów przerywających OZM w ramach zaawansowanego NDRP w latach 2025-27 – analiza podstawowa.....	47
Tabela 43.	Liczebność populacji cEGFR 2L+ – podsumowanie.....	47
Tabela 44.	Podsumowanie liczebności populacji EGFRex20 1L.....	48
Tabela 45.	Podsumowanie liczebności populacji cEGFR 1L – oszacowanie epidemiologiczne	49
Tabela 46.	Podsumowanie liczebności populacji cEGFR 1L – liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie lekami EGFR-TKI w 1. linii ze stopniem sprawności ECOG 0-1	49
Tabela 47.	Podsumowanie liczebności populacji cEGFR 2L+ - liczba pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia po leczeniu OZY	50
Tabela 48.	Liczebność populacji docelowej – podsumowanie	50
		51
		52
		52
		53
		53
		54
		54
		54
		56
		57
		57
Tabela 60.	Ceny jednostkowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie	58
Tabela 61.	Koszty uwzględnione w analizie – podsumowanie	58
		61
		62
		63
		63
		64
		64
		65
		66

		66
		67
		67
		68
		69
		69
		70
		70
		71
		71
Tabela 80.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu AMI i LAZ ze środków publicznych.....	73
Tabela 81.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet.....	90
		92
		92
		93
		93
		93
		94
		94
		94
Tabela 90.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	95
Tabela 91.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - z uwzględnieniem RSS	96
Tabela 92.	Publikacje włączone po przeglądzie analiz udostępnionych na stronie AOTMiT.....	99
Tabela 93.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie PubMed.....	100
Tabela 94.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie GBL	100
Tabela 95.	Publikacje włączone po przeszukaniu baz PubMed i GBL	101
		103
		103
		104
		104
		104
		104
		105
		105
		105
		106

	106
	106
	107
	107
	108
	108

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

Tabela 81.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 3.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.2.5
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz.1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.0
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz.3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.1.4
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy

Wymagania		Rozdział
§ 6.2.		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.		Rozdz.2.4
§ 6.3.		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.		Rozdz.2.5
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz.3
§ 7.1		
W analizach, o których mowa (...) wnioskodawca prezentuje oszacowania uwzględniające włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej		Rozdz. 1.3
§ 7.2		
W przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy (...) zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami (...)		Rozdz.1.3
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.		Rozdz.9
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy w wariancie bez RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

|--|--|--|--|

|--|--|--|--|

|--|--|--|--|

	127,99 mln zł	280,71 mln zł

A.2. Analiza wrażliwości

A.2.1. Warianty analizy wrażliwości

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

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

Tabela 90.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2026	2027	
Liczebność populacji EGFRex20 1L	A0			Rozdz. 2.5.10
	A1			
	A2			
Roczny wzrost liczby pacjentów stosujących OZM, roczny spadek liczby pacjentów stosujących AFA, GEF i ERL	B0			Rozdz. 2.5.8
	B1			
	B2			
Rozpowszechnienia AMI + KAR + PMX w populacji EGFRex20 1L	C0			Rozdz. 2.6.2
	C1			
	C2			
Rozpowszechnienia AMI + LAZ w populacji cEGFR 1L	D0			
	D1			
	D2			
Rozpowszechnienia AMI + KAR + PMX w populacji cEGFR 2L+	E0			
	E1			
	E2			
Perspektywa	F0	Perspektywa NFZ		Rozdz. 2.3
	F1	Perspektywa NFZ + pacjent		
Czas trwania terapii AMI i LAZ	G0	Modelowanie na podstawie krzywej TTDD		Rozdz. 2.7
	G1	Modelowanie na podstawie krzywej PFS		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.2.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 91.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - z uwzględnieniem RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
Analiza podstawowa	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
A1	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
A2	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
B1	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
B2	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
C1	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
C2	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
D1	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
D2	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
E1	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
E2	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				
F1	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
G1	Wydatki na AMI				
	Wydatki na LAZ				
	Wydatki całkowite				

A.2.3. Podsumowanie

A.3. Przeszukanie źródeł danych dot. liczebności populacji docelowej

W celu odnalezienia danych niezbędnych do oszacowania liczebności populacji docelowej w pierwszej kolejności przeprowadzono przeszukiwanie zleceń MZ dotyczących leków na raka płuca dostępnych na stronie AOTMiT. Przeszukiwanie zawężono do ostatnich 5 lat (analizy przeprowadzone po 2019 roku). Dokumenty publikowane na stronie AOTMiT (analizy weryfikacyjne i analizy wpływu na system ochrony zdrowia) przeszukiwano pod kątem źródeł danych mogących posłużyć do oszacowania liczebności populacji docelowej niniejszej analizy.

W wyniku przeszukania odnaleziono 21 wniosków o objęcie refundacją leków we wskazaniu rak płuca:

- Zlecenie AOTMiT nr 53/2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego "B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)"
- Zlecenie AOTMiT nr 70/2019. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 131/2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

- Zlecenia AOTMiT nr 132/2019. Wniosek o refundację leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 182/2019. Wniosek o objęcie refundacją leku IMFINZI (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10: C34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 275/2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 27/2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Vizimpro (dakomitynib) w programie lekowym: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD- 10 – C 34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 50/2020. Wniosek o refundację leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”
- Zlecenia AOTMiT nr 85/2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib) we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 311/2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Alunbrig (brygatynib) we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 35/2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Rozlytrek (entrektynib) w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 39/2021. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 40/2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 18/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 28/2022. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)
- Zlecenia AOTMiT nr 75/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny
- Zlecenia AOTMiT nr 77/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
- Zlecenia AOTMiT nr 114/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego (...)
- Zlecenia AOTMiT nr 137/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Lumykras (sotorasib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

- Zlecenia AOTMiT nr 4/2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”
- Zlecenia AOTMiT nr 4/2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego: PL: B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Tabela 92.
Publikacje włączone po przeglądzie analiz udostępnionych na stronie AOTMiT

Źródło	Populacja
Abernethy 2017	USA, pacjenci z NDRP w IV stopniu zaawansowania, zdiagnozowani w latach 2012-2015 z ujemnym lub nieznanym EGFR/ALK
Barni 2015	Włochy, pacjenci NDRP, 2010 r.
Carrato 2014	Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Portugalia, Hiszpania, Turcja, pacjenci z NDRP, 01.2009 r. – 07.2009 r.
Chmielewska 2001	Polska, pacjenci z rakiem płuca, którzy zgłosili się do Przychodni Centrum Onkologii – Pomnik im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w okresie od 1 stycznia 1990 do 31 grudnia 1995
Cortellini 2018	Włochy, pacjenci z NDRP w stadium IV, leczeni pierwszą linią chemioterapii 2006-2017
Durda 2017	Polska, pacjenci z rakiem płuca, diagnozowani w latach 2013-2016
Gridelli 2011	Włochy, pacjenci z NDRP w stadium IIIB lub IV, 2007-2008
Lee 2018	Włochy, Hiszpania, Niemcy, Australia, Japonia, Korea, Tajwan i Brazylia, pacjenci z NDRP w stadium IIIB i IV, nowozdiagnozowani, rozpoczynający leczenie systemowe w latach 2011-2013
McKay 2016	USA, acjenci z zaawansowanym NDRP, zdiagnozowani w latach 2011-2015
Moore 2019	Kanada, pacjenci z NDRP, 2005-2012
Opozda 2000	Polska, pacjenci z rakim płuca
Peters 2017	Holandia, pacjenci z NDRP w stadium IIIB i IV, diagnozowani w latach 2008-2012
Radwan 2012	Polska, pacjenci z podejrzeniem nowotworu centralnego płuca, hospitalizowani w latach 2004-2007
Radzikowska 2000	Polska, pacjenci z rakiem płuca, zdiagnozowani w roku 1995
Radzikowska 2002	Polska, Pacjenci z rakiem płuca, zdiagnozowani w latach 1995-1998
Ramlau 2015	Austria, Czechy, Węgry, Polska, Słowacja, Słowenia, pacjenci z NDRP, u których przeprowadzana była diagnostyka w kierunku EGFR 2011-2013
Ramlau 2017	Polska, pacjenci z NDRP, u których przeprowadzana była diagnostyka w kierunku EGFR, 2011-2013
Reinmuth 2013	Niemcy, pacjenci z NDRP w stadium IV, zdiagnozowani w latach 2004-2006
Schuetz 2015	Niemcy, pacjenci z NDRP w stadium III B lub IV, którzy otrzymali więcej niż jedną linię chemioterapii w okresie od kwietnia 2000 do września 2003
Słowik 2000	Polska, pacjenci z rakiem płuca, leczeni w latach 1986-1995
Sugimura 2007	USA, pacjenci z rakiem płuca w stadium I - III poddani całkowitej resekcji chirurgicznej w latach 1997-2001
Sukiennicki 2019	Polska, pacjenci z rakiem płuca, zdiagnozowani w latach 2009-2015
Suwiński 2012	Polska, pacjenci z rakiem płuca, 2006-2009
Wolny-Rokicka 2018	Polska, pacjenci z rakiem płuca, objęci leczeniem paliatywnym w latach 2015-2016

Źródło	Populacja
Wójcik 2009	Polska, pacjenci z rakiem płuca
Van der Drift 2012	Holandia, pacjenci z NDRP, zdiagnozowani w latach 2004-2009

W kolejnym kroku przeprowadzono przeszukiwanie baz danych medycznych PubMed [11] (w tym Medline) oraz Polskiej Bibliotece Lekarskiej (GBL) [12]. Przeszukanie bazy PubMed zawężono do publikacji z ostatnich 5 lat, założono, że starsze badania zostały odnalezione w przeszukanych zleceniach publikowanych na stronie AOTMiT. Zaimplementowane strategie oraz otrzymane wyniki zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 93.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	lung OR lungs	1 184 862
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms	5 888 519
#3	#1 AND #2	512 253
#4	"Lung Neoplasms"[Mesh]	289 521
#5	#3 OR #4	520 884
#6	"non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	110 770
#7	#5 OR #6	521 771
#8	"first line" OR "1st line" OR "1 line" OR "I line"	124 336
#9	(stage OR degree OR level) AND (III OR IV OR III/IV OR III-IV)	439 629
#10	#7 AND #9	23 393
#11	#10 AND #8	2 064
#12	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR crossectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	6 759 824
#13	#11 AND #12	1 205
#14	Filters applied: in the last 5 years.	431

Data przeszukania: 18.10.2024

Tabela 94.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie GBL

Zapytanie	Wynik
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – EPIDEMIOLOGIA	13
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – KLASYFIKACJA	18
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – LECZENIE	281
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY - FARMAKOTERAPIA	338
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – DIAGNOSTYKA	175
RAK PŁUC NIEDROBNOKOMÓRKOWY – GENETYKA	164

Data przeszukania: 18.10.2024

Łącznie odnaleziono 1420 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po wstępnej selekcji na poziomie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 84 publikacje (selekcje przeprowadzono również pod kątem powtarzających się tytułów). Finalnie do analizy włączono 44 badania.

Tabela 95.
Publikacje włączone po przeszukaniu baz PubMed i GBL

Źródło	Populacja
Adamowicz 2017	Polska, pacjenci z nieerekcynym, przerzutowym NDRP, leczeni chemioterapią I linii w latach 2011–2014
Adizie 2021	Anglia, pacjenci zdiagnozowani w stadium IIIB–IV NDRP w 2017 r.
Amrane 2020	Francja, pacjenci z NDRP w stadium III lub IV zdiagnozowani w latach 2017 - 2018
Arunachalam 2018	USA, pacjenci 65+ z NDRP w stadium IIIB/IV, zdiagnozowani w latach 2007 - 2011
Ashour Badawy 2018	USA, pacjenci w stadium IV NDRP, leczeni w latach 2002 - 2012
Banna 2017	Włochy, pacjenci z NDRP, 2011 - 2014
Batra 2021	Kanada, pacjenci z NDRP w stadium IV, zdiagnozowani w latach 2010 - 2015
Bazhenova 2022	USA, pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV, leczeni w latach 2016 - 2019
Bittoni 2018	USA, pacjenci 65+ z NDRP w stadium IV, zdiagnozowani w latach 2007 - 2016
Carroll 2022	Kanada, pacjenci z NDRP, zdiagnozowani w latach 2010 – 2017
Cegła 2021	Polska, pacjenci z NDRP, zdiagnozowani w latach 2009 - 2014
Clerigo 2020	Portugalia, pacjenci z NDRP w wieku powyżej 70 lat, zdiagnozowani w latach 2013 – 2016 .,
Cortellini 2018	Włochy, pacjenci z NDRP w stadium IV, 2006 - 2017
Cortellini 2021	Włochy, pacjenci z NDRP w stadium IV , 2014 - 2021
Czyżykowski 2016	Polska, pacjenci z NDRP w stadium III lub IV, leczeni w 2013 -2014
Dacosta-Noble 201	Francja, pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV, leczeni w latach 2013 - 2017
de Jong 2022	Holandia, pacjenci z NDRP w stadiach II–IV, 2011-2019
Frost 2023	Dania, pacjenci z NDRP w stadium IIIB – IV, zdiagnozowani między styczniem 2018 a czerwcem 2021
Heluain 2023	Francja, pacjenci z rakiem płuca, zdiagnozowani w latach 2000–2018
John 2021	USA, pacjenci z zaawansowanym NDRP, zdiagnozowani w latach 2011-2019
Kasprzyk 2015	Polska, pacjenci z NDRP, u których w latach 1998–2011 w Klinice Torakochirurgii w Poznaniu wykonano lobektomię lub bilobektomię
Kehl 2020	USA, pacjenci wieku 66+ z NDRP w stadium IV, zdiagnozowani w latach 2012- 2015
Kudura 2022	Szwajcaria pacjenci z NDRP w stadium I-IV, zdiagnozowani w latach 2020 - 2021
Langballe 2023	Dania, pacjenci z NDRP, zdiagnozowani w latach 2003 - 2013
Maguire 2019	USA, pacjenci z NDRP w stadium IV, zdiagnozowani w latach 2012 - 2014
Noordhof 2023	Holandia, pacjenci z gruczolakorakiem płuc w stadium IV, zdiagnozowani w latach 2019–2020
Opoka 2013	Polska, pacjenci z NDRP w stopniu zaawansowania I-IV po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii, 2008 - 2012
Punchhi 2024	UK, pacjenci w stadium IV NDRP, zdiagnozowani w latach 2015 - 2020
Rich 2021	USA, pacjenci z zaawansowanym NDRP (st. IIIB-IV)
Rubio-Viqueira 2021	Hiszpania, pacjenci z NDRP w stadium IV, zdiagnozowani w 2019 roku
Seung 2020	Kanada, pacjenci z NDRP w stadium IV, zdiagnozowani między 1 kwietnia 2010 r. a 31 marca 2015 r.,
Seung 2020b	Kanada, pacjenci z NDRP w stadium III, zdiagnozowani między 1 kwietnia 2010 r. a 31 marca 2015 r.,
Skinner 2018	USA, pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV lub po progresji, zdiagnozowani w latach 2008 - 2015

Źródło	Populacja
Slowley 2023	Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i UK, pacjenci z NDRP w stopniu IIIB/C lub IV, 2018 - 2020
Soares 2020	Portugalia, pacjenci NDRP w stadium IIIB i IV, zdiagnozowani w okresie 01.2012-12.2016
Socha 2013	Polska, pacjenci z NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego I-III, zakwalifikowanych do radykalnej radioterapii
Spence 2017	USA, pacjenci z NDRP w stadium IIIB/IV, zdiagnozowani w latach 2008-2013,
Ten Berge 2022	Holandia, pacjenci w stadium IV NDRP, zdiagnozowani w latach 2011 - 2018
Vavala 2022	Włochy, pacjenci z zaawansowanym NDRP, 2017
Veron 2023	Francja, pacjenci z III lub IV stadium NDRP, pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w marcu 2020 - w momencie rozpoczęcia pandemii COVID-19
Vilhonen 2019	Finlandia, pacjenci w stadium III-IV NDRP, zdiagnozowani przed 2011
Wagenius 2024	Szwecja, pacjenci z zaawansowanym lub nieoperacyjnym NDRP, którzy rozpoczęli 1. linię leczenia systemowego w okresie 01.04.2017-30.06.2020
Waterhouse 2021	USA, pacjenci z NDRP, leczeni w latach 2016 -2019
Waterhouse 2021b	USA, pacjenci z NDRP, leczeni w latach 2016 -2020

Dodatkowo, w celu odnalezienia danych epidemiologicznych dokonano niesystematycznego przeglądu sieci Internet. W wyniku przeprowadzonego doszukania odnaleziono 6 publikacji: Kowalski 2024 [86] (badanie POL-MOL), Yusuf 2020 [40], Kuijpers 2018 [88], Griesinger 2021 [89], van Sanden 2022 [90] i Melosky 2021 [91].

Badanie POL-MOL przeprowadzone zostało przez Polską Grupę Raka Płuca i dotyczy częstości wykonywania badań molekularnych wśród polskich pacjentów z NDRP leczonych systemowo, przyjętych do badanych ośrodków w okresie lipiec-grudzień 2019 roku. W publikacji Yusuf 2020 opisano wyniki lokalnego rejestru nowotworów (Alberta, Kanada) dotyczące dorosłych z III stadium NDRP zdiagnozowanych w okresie kwiecień 2010 – marzec 2015. Celem badania Kuijpers 2018 była analiza związku między statusem molekularnym i występowaniem przerzutów do poszczególnych organów w momencie diagnozy i pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w stadium IV; badanie przeprowadzono w Holandii w oparciu o dane holenderskiego rejestru nowotworów. W badaniu Griesinger 2021 analizowano częstość, metodykę i wyniki testów molekularnych w zakresie szeregu mutacji występujących u pacjentów NDRP (w tym EGFR), badanie przeprowadzono w Niemczech na podstawie danych z rejestru CRISP. W badaniu van Sanden 2022 opisano przegląd systematyczny i metaanalizę badań europejskich (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria oraz Wielka Brytania). Celem przeprowadzonego w publikacji przeglądu literatury było oszacowanie parametrów epidemiologicznych dotyczących występowania insercji w eksonie 20. W badaniu Melosky 2021 przedstawiono metaanalizę badań, na podstawie których określono odsetki pacjentów z delecją w eksonie 19. oraz z substytucją p.L858R w eksonie 21.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

Section 1		Section 2	
Item A	Sub-item A1	Value 1.1	Value 1.2
	Sub-item A2	Value 1.3	Value 1.4
	Sub-item A3	Value 1.5	Value 1.6
	Sub-item A4	Value 1.7	Value 1.8
Item B	Sub-item B1	Value 2.1	Value 2.2
	Sub-item B2	Value 2.3	Value 2.4
	Sub-item B3	Value 2.5	Value 2.6
	Sub-item B4	Value 2.7	Value 2.8
Item C	Sub-item C1	Value 3.1	Value 3.2
	Sub-item C2	Value 3.3	Value 3.4
	Sub-item C3	Value 3.5	Value 3.6
	Sub-item C4	Value 3.7	Value 3.8
Item D	Sub-item D1	Value 4.1	Value 4.2
	Sub-item D2	Value 4.3	Value 4.4
	Sub-item D3	Value 4.5	Value 4.6
	Sub-item D4	Value 4.7	Value 4.8
Item E	Sub-item E1	Value 5.1	Value 5.2
	Sub-item E2	Value 5.3	Value 5.4
	Sub-item E3	Value 5.5	Value 5.6
	Sub-item E4	Value 5.7	Value 5.8
Item F	Sub-item F1	Value 6.1	Value 6.2
	Sub-item F2	Value 6.3	Value 6.4
	Sub-item F3	Value 6.5	Value 6.6
	Sub-item F4	Value 6.7	Value 6.8
Item G	Sub-item G1	Value 7.1	Value 7.2
	Sub-item G2	Value 7.3	Value 7.4
	Sub-item G3	Value 7.5	Value 7.6
	Sub-item G4	Value 7.7	Value 7.8
Item H	Sub-item H1	Value 8.1	Value 8.2
	Sub-item H2	Value 8.3	Value 8.4
	Sub-item H3	Value 8.5	Value 8.6
	Sub-item H4	Value 8.7	Value 8.8
Item I	Sub-item I1	Value 9.1	Value 9.2
	Sub-item I2	Value 9.3	Value 9.4
	Sub-item I3	Value 9.5	Value 9.6
	Sub-item I4	Value 9.7	Value 9.8
Item J	Sub-item J1	Value 10.1	Value 10.2
	Sub-item J2	Value 10.3	Value 10.4
	Sub-item J3	Value 10.5	Value 10.6
	Sub-item J4	Value 10.7	Value 10.8

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

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

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

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

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

[illegible][illegible][illegible]

[illegible]

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

[illegible]

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