

# Cemiplimab (Libtayo<sup>®</sup>) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2022

#### Autorzy

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

#### Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja analizy, zbieranie danych wejściowych do analizy, opracowanie kalkulatora, analiza danych, raport końcowy, formułowanie wniosków

[REDACTED] koncepcja analizy, zbieranie danych wejściowych do analizy, analiza danych, raport końcowy

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

#### Konflikt interesów

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

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

#### Zamawiający

Sanofi-Aventis Sp. z o. o.

ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa

Tel.: +48 22 280 07 62

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Metodyka.....</b>	<b>8</b>
2.1 Populacja .....	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	12
2.1.2.1 Rak płuca - liczba zachorowań w Polsce .....	12
2.1.2.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca.....	13
█ █.....	13
2.1.2.4 Częstość testowania w kierunku mutacji EGFR .....	14
2.1.2.5 Częstość braku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 .....	15
2.1.2.6 Częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1 .....	15
2.1.2.7 Ekspresja PD-L1 $\geq$ 50% .....	16
2.1.2.8 Stopień sprawności wg skali ECOG █.....	17
2.1.2.9 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	17
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	19
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	20
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji .....	23
2.2 Perspektywa analizy .....	23
2.3 Horyzont czasowy analizy .....	23
2.4 Analizowane koszty .....	24
2.4.1 Koszty leków.....	24
2.4.1.1 Cemiplimab .....	24
2.4.1.2 Pembrolizumab .....	24
2.4.2 Koszty leczenia w programie lekowym .....	25
2.5 Czas leczenia w programie lekowym .....	26
2.6 Scenariusze analizy .....	28
2.6.1 Scenariusz istniejący .....	28
2.6.2 Scenariusze nowe.....	28
2.7 Analiza wrażliwości .....	32
2.8 Walidacja modelu .....	32
<b>3 Wyniki .....</b>	<b>33</b>
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	33

3.2	Scenariusz podstawowy .....	34
3.3	Scenariusz minimalny .....	37
3.4	Scenariusz maksymalny .....	40
3.5	Analiza wrażliwości .....	43
4	Ograniczenia i dyskusja .....	44
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń .....	46
6	Wnioski .....	47
7	Aneks .....	48
	■ [REDACTED] .....	48
	[REDACTED] .....	
	[REDACTED] .....	
	[REDACTED] .....	48
7.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	50
	Spis rycin .....	52
	Spis tabel .....	53
	Bibliografia .....	55

## Wykaz skrótów i akronimów

ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
HHI	inhibitor szlaku Hedgehog (ang. <i>hedgehog pathway inhibitor</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i> )
laBCC	miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry (ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> )
laCSCC	miejscowo zaawansowany rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (ang. <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i> )
mBCC	przerzutowy rak podstawnokomórkowy skóry (ang. <i>metastatic basal cell carcinoma</i> )
mCSCC	przerzutowy rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (ang. <i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
PL	program lekowy
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
ROS1	receptor kinazy tyrozynowej (ang. <i>receptor tyrosine kinase</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
ZIN	<i>Zorginstituut Nederland</i>

## Streszczenie

### Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją cemiplimabu (preparat Libtayo®) w ramach programu lekowego B.6 (*Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca*) dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, [REDAKTOWANE], bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , kwalifikowanych do I linii leczenia.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność populacji docelowej szacowano w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), przegląd badań klinicznych i rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przegląd danych AOTMiT dot. niedawno ocenianych wniosków refundacyjnych w I linii immunoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. W analizie uwzględniono koszty leków dostępnych w ramach programu lekowego B.6, koszty diagnostyki, koszty dożylnego podawania leków oraz monitorowania leczenia. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Koszty efektywne terapii pembrolizumabem szacowano w oparciu o dane NFZ pochodzące z Uchwał Rady NFZ (liczba zrefundowanych mg pembrolizumabu) oraz komunikaty NFZ zawierające informację o kwocie refundacji. Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej ceny Libtayo® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis rezultatów do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne. Wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w dalszych rozdziałach analizy.

### Wyniki

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów, odpowiednio w I i II roku refundacji (zakres [REDAKTOWANE] pacjentów). W scenariuszu podstawowym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla wariantu **podstawowego**, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE], odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym koszty wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE], odpowiednio w I i II roku refundacji. [REDAKTOWANE] wynikające

z wprowadzenia finansowania Libtayo® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla wariantu **minimalnego**, [REDACTED] wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla wariantu **maksymalnego, oszczędności dla budżetu NFZ** wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji.

## **Wnioski**

Pozytywna decyzja refundacyjna dla cemiplimabu (preparat Libtayo®) rozszerzy wybór terapii dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do I linii immunoterapii i charakteryzujących się ekspresją PD-L1 na poziomie  $\geq 50$  [REDACTED]

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji cemiplimabu (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDACTED] z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1 w ramach programu lekowego B.6.

[REDACTED]

W Tab. 1 przedstawiono cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

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

Populacja (P)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDACTED] z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia
Interwencja (I)	Cemiplimab (Libtayo®)
Komparator (C)	[REDACTED]
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego B.6,</li> <li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych,</li> <li>• aspekty etyczne i społeczne</li> </ul>
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• scenariusz istniejący: aktualnie realizowany</li> <li>• scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Libtayo® we wnioskowanym wskazaniu</li> </ul>



## 2 Metodyka

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

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

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: podstawowy oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdz. 2.6).

## 2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Libtayo<sup>®</sup> zarejestrowany jest:

- w leczeniu raka kolczystokomórkowego (płaskonabłonkowego) skóry, tj. lek Libtayo<sup>®</sup> jest wskazany w monoterapii, do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. *mCSCC - metastatic cutaneous squamous cell carcinoma lub laCSCC - locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.
- w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry, tj. lek Libtayo<sup>®</sup> jest wskazany w monoterapii, do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. *laBCC - locally advanced basal cell carcinoma lub mBCC - metastatic basal cell carcinoma*), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. *hedgehog pathway inhibitor*).
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, tj. lek Libtayo<sup>®</sup> wskazany jest w monoterapii, do stosowania jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cell lung cancer, NSCLC*) z ekspresją PD-L1 (w  $\geq 50\%$  komórek guza), bez EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje:
  - miejscowo zaawansowany NSCLC i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
  - przerzutowy NSCLC.

#### Rak kolczystokomórkowy skóry

Liczebność populacji z rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry przyjęto za analizę wpływu na budżet dla wspomnianej populacji (Libtayo<sup>®</sup> cSCC BIA 2020; tabela 6, str. 25).

..... Powyższe oszacowanie dotyczyło 2021 i 2022 roku. Z uwagi na objęcie cemiplimabu refundacją w cSCC od listopada 2021, powyższe oszacowania należy odnieść do okresu przesuniętego o rok.

#### Rak podstawnokomórkowy skóry

Liczebność populacji z rakiem podstawnokomórkowym skóry przybliżono na podstawie liczebności populacji leczonej w ramach programu lekowego B.88 (LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO SKÓRY WISMODEGIBEM (ICD-10

C44)). Pomimo pewnych różnic w kryteriach włączenia do programu B.88 oraz wskazaniu rejestracyjnym cSCC dla cemiplimabu, oba leki przeznaczone są dla ograniczonej grupy dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawonokomórkowym skóry. Ostatnie dostępne dane NFZ (Uchwała Nr 3/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.; NFZ 2021a) wskazują na 153 osób leczonych w ramach programu lekowego B.88.

### Niedrobnokomórkowy rak płuca

Liczebność populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjęto za oszacowaniem populacji docelowej (rozdział 2.1.2). [REDACTED]

Dane KRN, na których oparto założenie o rozkładzie pacjentów pomiędzy poszczególne stopnie zaawansowania (opracowanie „Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2”; patrz rozdz. 2.1.2.3), nie różnicują wewnątrznie stopnia III (nie podają oddzielnie danych dla stopnia IIIb/IIIc).

Odsetek pacjentów ze stopniem IIIb/IIIc oraz IV przyjęto za oszacowaniem z AWA 062/2017 oraz analizą BIA dla leku Keytruda® (BIA Keytruda® / AWA 062/2017). Wspomniane oszacowanie oparte było na średniej wartości z przeglądu badań (Barni 2015, Carrato 2014, Aberle 2013) i wyniosło [REDACTED]

### Całkowita populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Podsumowanie liczebności całkowitej populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2 Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczebność populacji (I-II rok horyzontu czasowego)	Źródło
Rak kolczystokomórkowy skóry (płatkonabłonkowy)	[REDACTED]	[REDACTED]

Rak podstawnocomórkowy skóry (płaskonabłonkowy)	153	NFZ 2021a (Uchwała Nr 3/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.); Program lekowy B.88
Niedrobnokomórkowy rak płuca - miejscowo zaawansowany (stopień IIIb/IIIc) oraz przerzutowy (stopień IV)	[REDACTED]	[REDACTED]
RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Libtayo® brzmi:

[Redacted text]

Proponowana kategoria dostępności produktu Libtayo® obejmuje dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia raka płuca (B.6).

[Redacted text]

W poniższych podrozdziałach (2.1.2.1 - 2.1.2.9) zostaną przedstawione kolejne kroki szacowania wielkości populacji docelowej wskazanej we wniosku.

### 2.1.2.1 Rak płuca - liczba zachorowań w Polsce

Liczbę nowych pacjentów z rakiem płuca oszacowano w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 2010-2018 (KRN 2018). W oparciu o dane empiryczne wyznaczono trend liniowy, a następnie na jego podstawie prognozowano liczbę pacjentów w latach 2019-2024 (patrz Tab. 3).

Tab. 3 Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 2010-2018 (według danych KRN) oraz prognoza na lata 2019-2024 (opracowanie własne) [KRN 2018].

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Komentarz
2010	15 130	6 211	21 341	Dane KRN
2011	14 881	6 487	21 368	
2012	15 538	6 840	22 378	
2013	14 884	7 077	21 961	
2014	14 968	7 484	22 452	
2015	14 776	7 696	22 472	
2016	14 925	7 955	22 880	
2017	13 974	7 836	21 810	
2018	13 445	7 815	21 260	
2019			22 202	

2020			22 243	Prognoza w oparciu o trend liniowy wyznaczony z danych KRN
2021			22 285	
2022			22 327	
2023			22 369	
2024			22 411	

### 2.1.2.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca

Udział pacjentów z rakiem płuca o typie „niedrobnokomórkowy rak płuca” przyjęto na poziomie 83%, za danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawionymi w opracowaniu „Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2” (Tab. 4). Na uwagę zasługują: lokalny charakter danych (dane z Polski) oraz aktualność opracowania (data aktualizacji - 14.04.2020).

Tab. 4 Typy morfologiczne raka płuca u chorych zdiagnozowanych w Polsce w latach 2014-2016 [KRN 2019].

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

Udział pacjentów z rakiem płuca [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] przyjęto na poziomie [REDAKTOWANE] za danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawionymi w opracowaniu „Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2” (Tab. 5; Ryc. 1). Z analizy (Tab. 5) wyłączono pacjentów z brakiem danych o stopniu zaawansowania w momencie rozpoznania.

Tab. 5 Stadium zaawansowania raka płuca w chwili diagnozy u chorych zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów, zdiagnozowanych w latach 2014-2016 (z wyłączeniem braków danych) [KRN 2019].

Parametr	Stadium zaawansowania raka płuca			Razem
	Miejskowe (I-II stopień)	Regionalne (III stopień)	Uogólnione (IV stopień)	
Liczba pacjentów	10 459	16 318	27 026	53 803
Odsetek	19,4%	30,3%	50,2%	100,0%

#### 2.1.2.4 Częstość testowania w kierunku mutacji EGFR

Warunkiem kwalifikacji do leczenia Libtayo® ma być potwierdzony brak mutacji EGFR oraz brak rearanżacji genów ALK i ROS1. Zgodnie z wcześniejszymi analizami (analizy BIA oraz AWA) dot. analogicznego wskazania [REDACTED]

[REDACTED] założono, że nie wszyscy pacjenci z rakiem płuca są testowani w kierunku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1.

Nie odnaleziono danych literaturowych dot. częstości testowania w kierunku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w Polsce. Wobec powyższego oraz celem zachowania spójności z wcześniej ocenianymi analizami wpływu na budżet we wnioskowanym wskazaniu, przyjęto założenie z wniosku refundacyjnego „Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym” (BIA Keytruda® NP 2019 131/2019) o częstości testowania w kierunku mutacji EGFR i rearanżacji genów ALK i ROS1 na poziomie 83%.

Aby zaadresować niepewność tego założenia, w scenariuszu maksymalnym obecnej analizy testowano scenariusz częstości testowania w kierunku mutacji EGFR i rearanżacji genów ALK i ROS1 na poziomie 100% (testowany również w analizie BIA Keytruda® NP 2019 131/2019). Takie podejście zostało pozytywnie przyjęte przez analityków AOTMiT w wyżej wspomnianej AWA.

Nie testowano scenariusza z założeniem 47,05% (opartego na AWA Tarceva oraz danych Instytutu Genetyki i Immunologii Genim Sp. z o.o. z 2014 roku; testowany w scenariuszu minimalnym BIA Keytruda® NP 2019 131/2019), ze względu na upływ czasu od momentu pozyskania tych danych (7-8 lat) i wysoce prawdopodobny wzrost częstości testowania w kierunku wymienionych mutacji.

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

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

W dokumencie BIA Opdivo 2020 (numer zlecenia MZ 039/2021) założenia o odsetku pacjentów bez mutacji EGFR i rearanżacji genu ALK oparto na danych z państw europejskich (Niemcy, Włochy, Hiszpania) lub innych państw rozwiniętych (Stany Zjednoczone; patrz Tab. 6).

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

Tab. 6 Częstość występowania braku mutacji EGFR lub rearanżacji ALK u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [za BIA Opdivo 2020].

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

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

### 2.1.2.6 Częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1

Kolejnym warunkiem kwalifikacji do leczenia Libtayo® ma być potwierdzona ekspresja PD-L1 w co najmniej 50% komórek guza.

Zgodnie z danymi literaturowymi (Dietel 2019) oraz wcześniejszymi analizami (analizy BIA oraz AWA) [redacted]

[redacted] założono, że nie wszyscy pacjenci z rakiem płuca są testowani w kierunku ekspresji PD-L1 lub są testowani, ale wynik testu nie pozwala na określenie stopnia ekspresji PD-L1 (powodem może być np. zbyt mała (<100) liczba komórek guza w testowanej próbce; Dietel 2019).



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

Wobec powyższego oraz celem zachowania spójności z wcześniej ocenianymi analizami wpływu na budżet we wnioskowanym wskazaniu, przyjęto założenie z wniosku refundacyjnego „Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym” (BIA Keytruda® NP 2019 131/2019) o częstości testowania w kierunku ekspresji PD-L1 na poziomie 83%. Ostatnio oceniany wniosek (BIA Opdivo 2021 (039/2021)) zawierał omawiane dane w formie zaczerzonej, co uniemożliwiło ich pozyskanie i przetestowanie.

Aby zaadresować niepewność powyższego założenia, w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz częstości badania ekspresji PD-L1 na poziomie 100% (testowany również w analizach BIA Keytruda® NP 2019 131/2019 oraz BIA Keytruda® SCC 2019 275/2019).

### 2.1.2.7 Ekspresja PD-L1 $\geq$ 50%

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

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

Trzecie z odnalezionych badań - badanie EXPRESS (Dietel 2019) jest największym (n=2368) zrealizowanym do tej pory badaniem opartym na rzeczywistej praktyce klinicznej dotyczącym częstości występowania ekspresji PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Do badania kwalifikowano pacjentów z 45 ośrodków zlokalizowanych w 18 państwach na 4 kontynentach (Europa - Austria, Niemcy, Szwecja, Dania, Włochy, Holandia, Hiszpania, Rosja; Azja - Japonia, Korea, Tajwan, Singapur, Hong Kong, Arabia Saudyjska, Turcja; Ameryka Północna - Kanada; Ameryka Południowa - Kolumbia, Argentyna).

Częstość występowania ekspresji PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca pochodzących z Europy (21,8%), była zbliżona do obserwowanej w całej populacji badanej (22,4%). W publikacji raportowano również częstość występowania ekspresji PD-L1 w subpopulacji pacjentów, u których wykluczono obecność mutacji ALK oraz EGFR (26,6%). Ze względu na kryteria kwalifikacji do programu lekowego, to ostatnie oszacowanie użyto do dalszych obliczeń.

Tab. 7 Częstość występowania ekspresji PD-L1 $\geq$ 50% u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej EXPRESS (n=2368) [Dietel 2019]

Charakterystyka pacjentów	n	N	%
Wszyscy pacjenci	530	2368	22,4%
Pacjenci z Europy	181	831	21,8%
Subpopulacja bez mutacji EGFR/ALK	283	1064	26,6%

### 2.1.2.8 Stopień sprawności wg skali ECOG [REDACTED]

Kolejnym warunkiem kwalifikacji do leczenia Libtayo® ma być stan sprawności według skali ECOG określony na stopień [REDACTED]

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

Wobec powyższego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Powyższe założenie oparte jest o przegląd piśmiennictwa światowego (patrz Tab. 8) i stanowi średnią ważoną liczbą uczestników badania dla oszacowań z populacji [REDACTED] raka płuca.

Aby zaadresować niepewność tego założenia, w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz częstości występowania sprawności według skali ECOG [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]).

Tab. 8 Odsetek pacjentów ze stopniem [REDACTED]

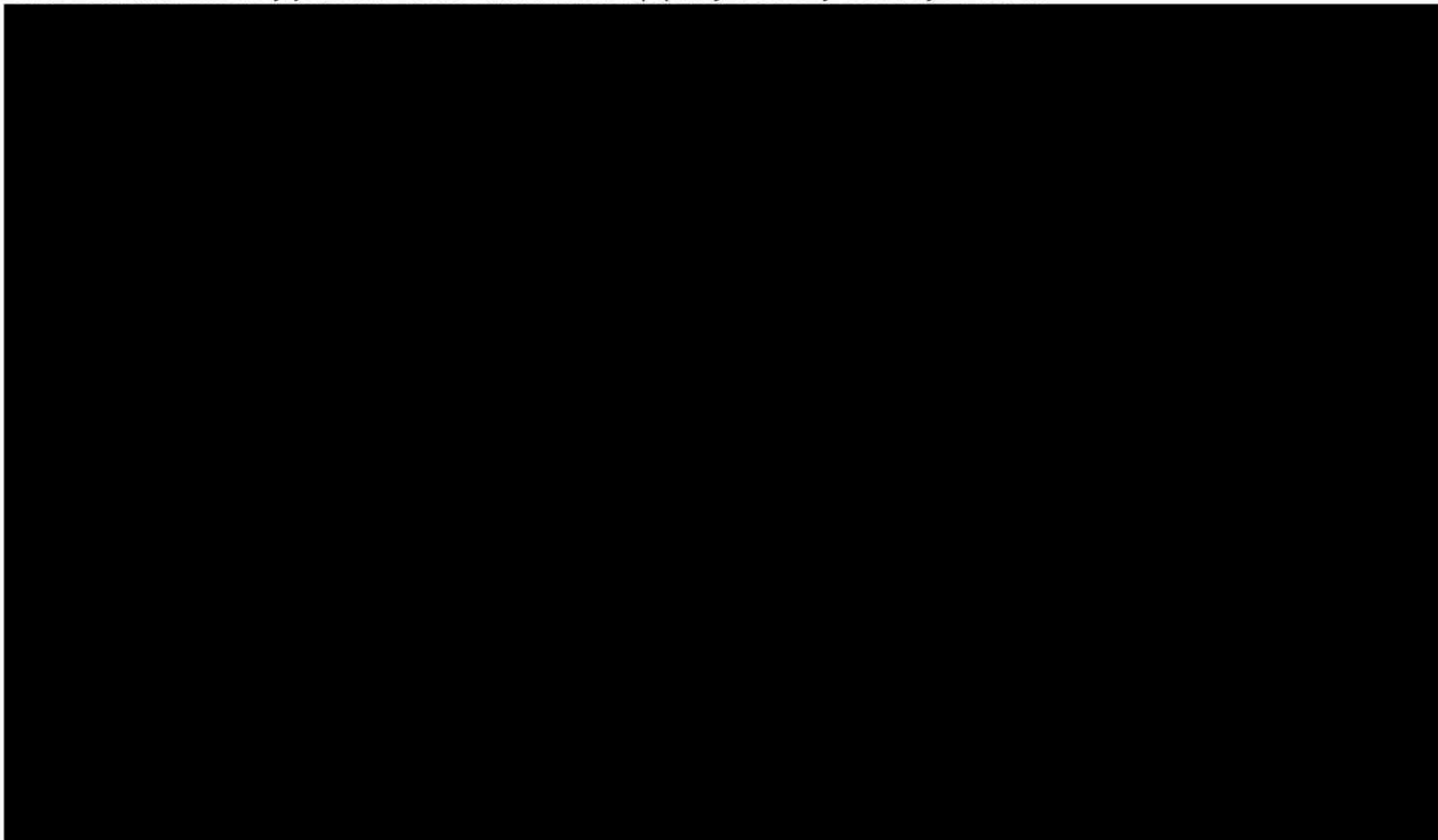
[REDACTED]

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

### 2.1.2.9 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

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

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



Tab. 10 Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Scenariusz	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Podstawowy	■	■	Rozdziały 2.1.2.1 - 2.1.2.8; Tab. 9
Minimalny	■	■	Rozdział 2.6.2; Tab. 19
Maksymalny	■	■	Rozdział 2.6.2; Tab. 20

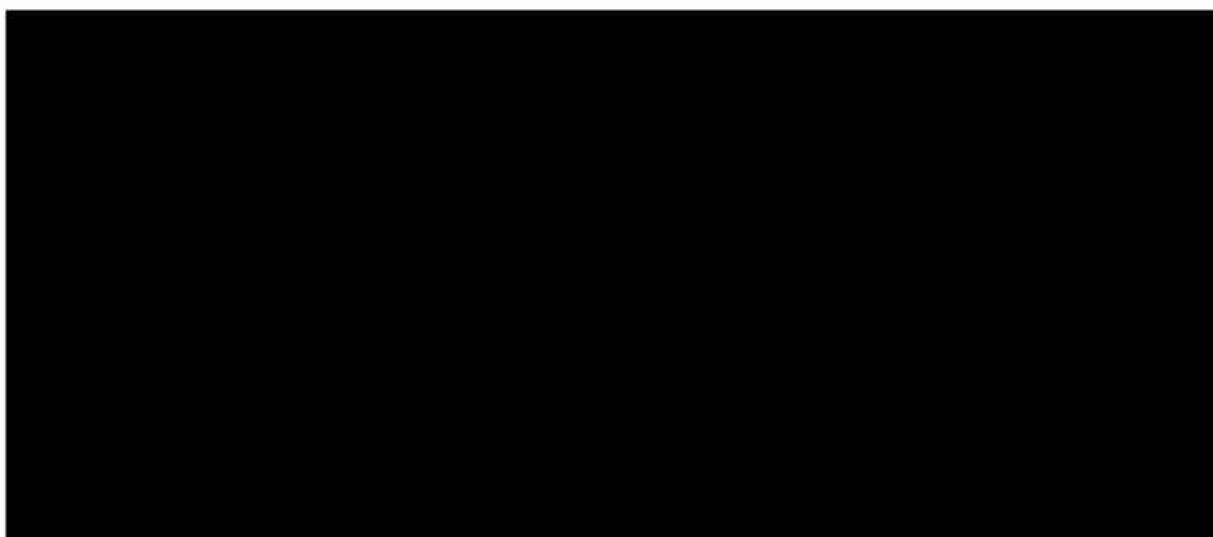
### 2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Wnioskowana technologia (cemiplimab, preparat Libtayo<sup>®</sup>) jest refundowana od 01.11.2021 w ramach programu lekowego B.125 (Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczysto-komórkowego skóry cemiplimabem).

Nie zidentyfikowano danych NFZ dot. liczby pacjentów leczonych na chwilę obecną cemiplimabem. Dane takie powinny pojawić się w uchwale Rady NFZ za rok 2021 (brak takich danych prawdopodobnie z uwagi na fazę podpisywania umów przez świadczeniodawców na realizację programu lekowego) oraz w uchwale Rady NFZ za II-gi kwartał 2022 roku (pierwszy efektywny okres realizacji programu lekowego B.125).

Stosowanie cemiplimabu w Polsce poza refundowanym wskazaniem jest ograniczone głównie do grupy pacjentów, u których terapia cemiplimabem finansowana jest w trybie Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

Tab. 11 Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (oszacowanie na czerwiec 2022).



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

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

- wielkość populacji docelowej oszacowaną w rozdziale 2.1.2 (oraz rozdziale 2.6.2 - dla scenariuszy minimalnego i maksymalnego)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, uwzględniające wielkość populacji docelowej [Redacted]

Tab. 12 Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło	
	I rok	II rok	Liczebność populacji docelowej	[Redacted]
Podstawowy	■	■	Rozdział 2.1.2; Tab. 9	[Redacted]
Minimalny	■	■	Rozdział 2.6.2; Tab. 19	[Redacted]
Maksymalny	■	■	Rozdział 2.6.2; Tab. 20	[Redacted]





horyzont czasowy jest zgodny z czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata 2023-2024.

## 2.4 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty różnicujące porównywane technologie lekowe, tj.:

- koszty leków oraz
- koszty podania poszczególnych leków (z uwagi na możliwe różnice w tych kosztach wynikające z innego harmonogramu dawkowania leków dopuszczanego w ChPL).

Dodatkowo szacowano pozostałe koszty programu lekowego, tj.:

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

### 2.4.1 Koszty leków

#### 2.4.1.1 Cemiplimab

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

Koszt leku Libtayo® oszacowano na podstawie ceny z obwieszczenia (scenariusz bez RSS) oraz informacji o instrumencie dzielenia ryzyka (RSS) przekazanych przez wnioskodawcę (scenariusz z RSS) (Tab. 14).

Tab. 14 Koszt leku Libtayo®.

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

#### 2.4.1.2 Pembrolizumab

Pembrolizumab (Keytruda®) jest refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” i programu B.59 „Leczenie

czerniaka skóry lub błon śluzowych”. Zalecane dawkowanie zgodnie z ChPL to 200 mg raz na 3 tygodnie lub 400 mg raz na 6 tygodni (ChPL Keytruda®).

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

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

Oszacowany koszt mg pembrolizumabu na podstawie danych NFZ (Tab. 15) jest znacząco niższy niż koszt mg pembrolizumabu z obwieszczenia MZ (Tab. 16). Dla zachowania rzetelności oszacowań biorąc pod uwagę dysproporcje kosztów w źródłach danych przyjęto konserwatywne podejście przyjmując w analizie koszt pembrolizumabu oszacowany na podstawie danych NFZ.

Tab. 15 Koszt pembrolizumabu (brutto) na podstawie danych NFZ (NFZ 2021a, NFZ 2021b).

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

Tab. 16 Cena leku Keytruda® (pembrolizumab) według obwieszczenia MZ (MZ 2022).

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

## 2.4.2 Koszty leczenia w programie lekowym

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

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

Liczbę porad określono na podstawie:

- zapisów programu lekowego oraz
- ChPL podawanych leków.

Zarówno lek Libtayo® oraz lek Keytruda® są podawane podczas 30-minutowego wlewu dożylnego. Taki wlew może być rozliczony poprzez poradę ambulatoryjną związaną z wykonaniem programu lekowego. Lek Libtayo® jest podawany w dawce 350 mg co 3 tygodnie (ChPL Libtayo®).

Natomiast lek Keytruda® może być podawany w dawce 200 mg raz na 3 tygodnie lub w dawce 400 mg raz na 6 tygodni (ChPL Keytruda®). Na potrzeby niniejszej analizy założono, że lek Keytruda® będzie podawany raz na 6 tygodni. Przyjęte założenie jest założeniem konserwatywnym („korzystnym” dla strategii leczenia Keytruda® i „niekorzystnym” dla strategii leczenia Libtayo®). Przyjęcie alternatywnego założenia o stosowaniu leku Keytruda® co 3 tygodnie wiązałoby się ze zwiększeniem kosztów monitorowania terapii w ramieniu komparatora poprzez zwiększenie liczby porad ambulatoryjnych.

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

Jednostkowe koszty podania leku, diagnostyki i monitorowania stanu zdrowia w ramach programu lekowego podsumowano w (Tab. 17).

Tab. 17 Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego (Zarządzenie 71/2022/DGL).

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

\* 1 punkt = 1 zł

## 2.5 Czas leczenia w programie lekowym

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

Zgodnie z programem lekowym kryteria wyłączenia z programu to:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Głównym czynnikiem decydującym o zakończeniu leczenia jest progresja choroby. Stąd też czas leczenia określono na podstawie informacji o medianie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniach klinicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej (AK 2022). Wyeks-  
trahowano dane o medianie PFS z badania cemiplimabu i badań pembrolizumabu (Tab. 18).

Wyniki badania KEYNOTE-024 wskazują na większą medianę PFS w porównaniu z drugim ba-  
daniem pembrolizumabu (KEYNOTE-042). Należy jednak mieć na uwadze liczebność popula-  
cji w każdym z tych badań

Tab. 18 Mediana PFS w badaniach cemiplimabu i pembrolizumabu.

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

## 2.6 Scenariusze analizy

### 2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### 2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym założono, że pacjenci populacji docelowej (trzy warianty liczebności populacji docelowej - podstawowy, minimalny oraz maksymalny) będą stopniowo włączani do programu lekowego. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Scenariusz nowy podobnie jak scenariusz istniejący analizowano w 3 wariantach:

- podstawowym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Warianty różniły się liczebnością populacji docelowej (porównaj Tab. 9, Tab. 19 oraz Tab. 20; podsumowanie liczebności populacji docelowej w zależności od wariantu - Tab. 10).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

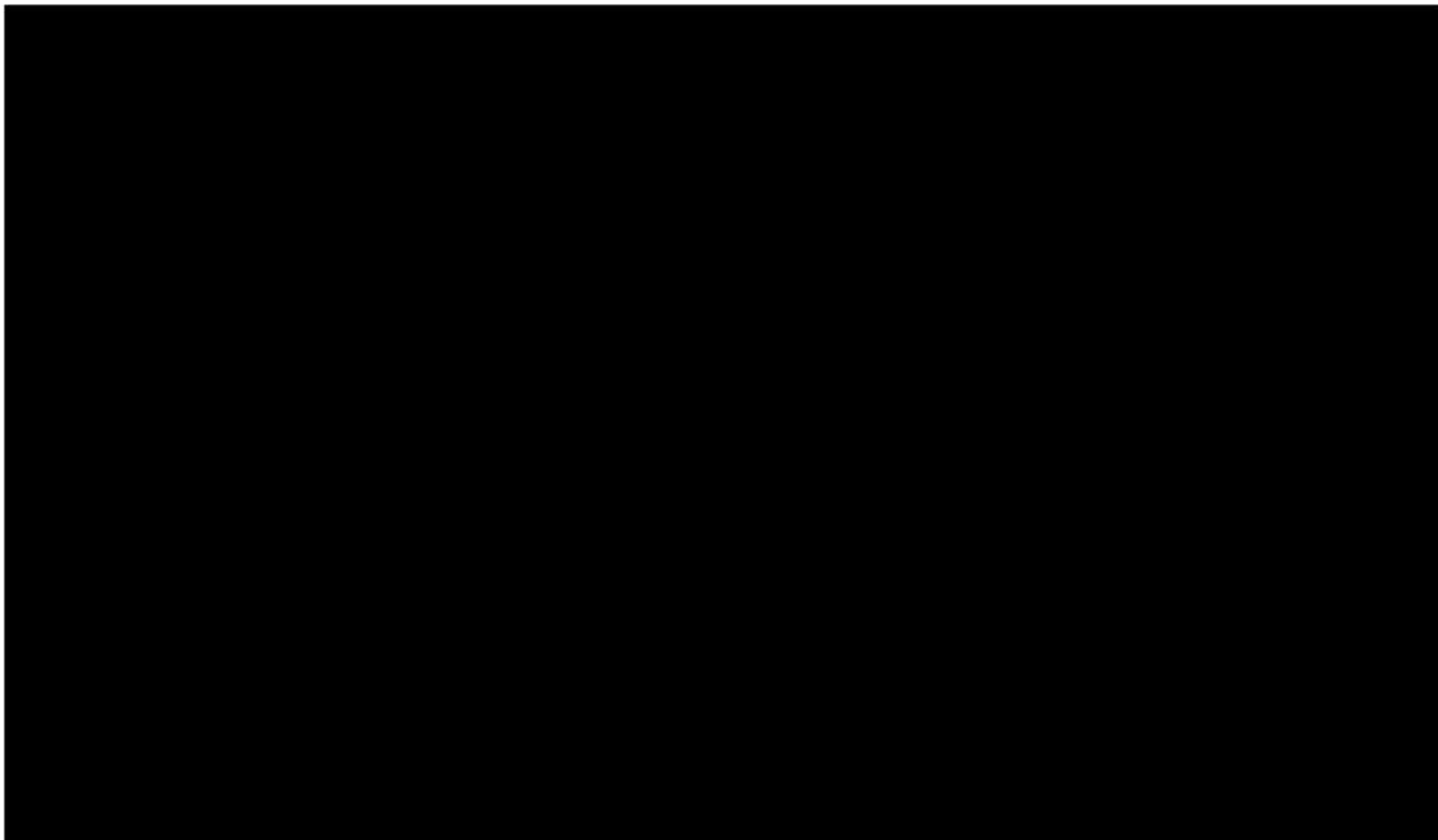
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]



**Tab. 19** Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym.



**Tab. 20** Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym.





## 2.7 Analiza wrażliwości

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

- częstość badania ekspresji PD-L1
- częstość występowania sprawności [REDACTED]

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

Tab. 21 Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A	Częstość badania ekspresji PD-L1	83,0%	100%	Konserwatywne założenie o testowaniu wszystkich pacjentów (100%) w kierunku ekspresji PD-L1 i możliwości wykonania badania u wszystkich pacjentów (założenie mało prawdopodobne w kontekście danych RWE z badania Dietel 2019) (Rozdział 2.1.2.6)
B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.8 Walidacja modelu

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

## 3 Wyniki

### 3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 1.1).

Obecnie lek Libtayo® dla pacjentów z rakiem płuca nie jest refundowany. [REDACTED]

[REDACTED]

## 3.2 Scenariusz podstawowy

W scenariuszu istniejącym (bez refundacji cemiplimabu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą ok. [REDACTED] odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego i będą wynikały przede wszystkim z [REDACTED] - [REDACTED], odpowiednio w I i II roku analizy (Tab. 22).

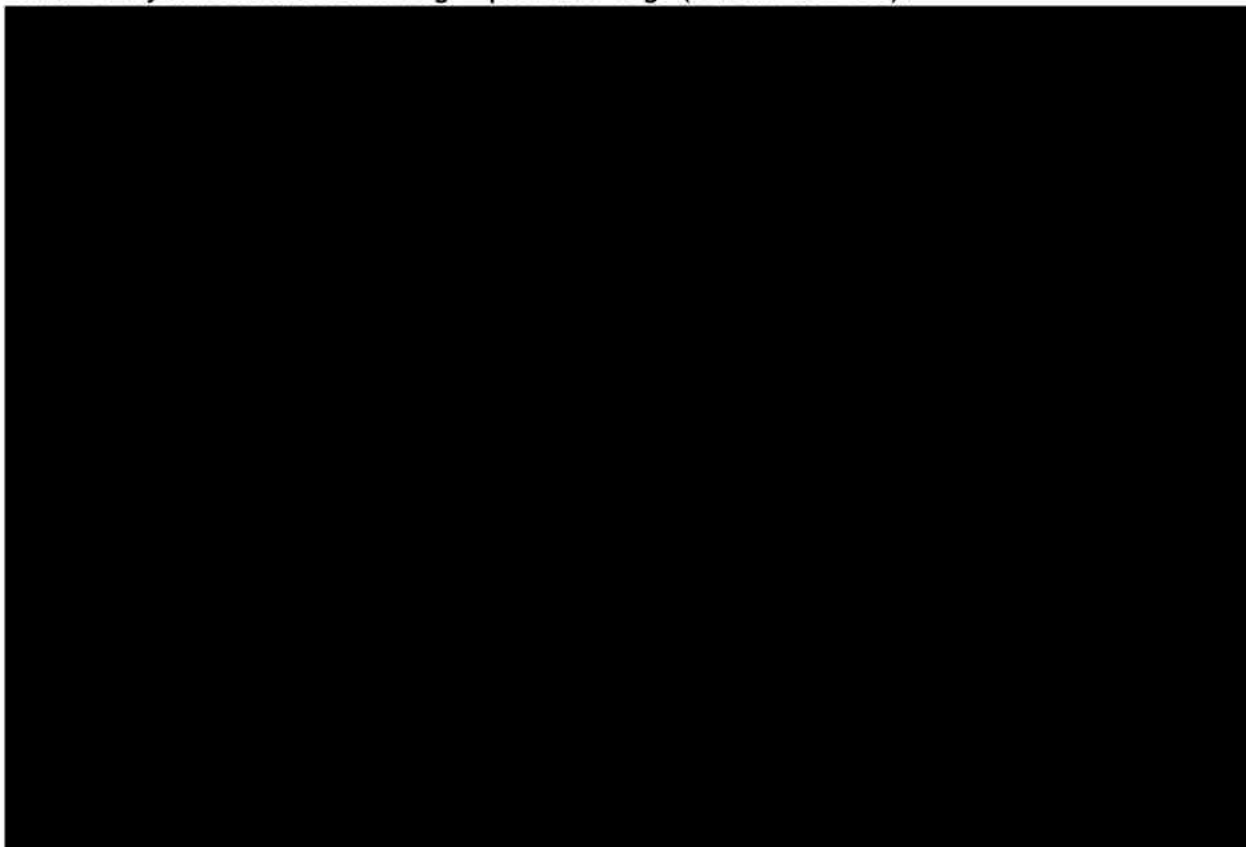
Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 23 i Tab. 24 przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - podstawowym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Libtayo® we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego. Będzie się to wiązało z wydatkami płatnika publicznego na refundację cemiplimabu w ramach programu lekowego B.6 na poziomie, odpowiednio, [REDACTED] (Tab. 25). Całkowite wydatki budżetowe na leczenie docelowej populacji pacjentów (odpowiednio [REDACTED] chorych w I i II roku horyzontu czasowego) wyniosą [REDACTED] [REDACTED]

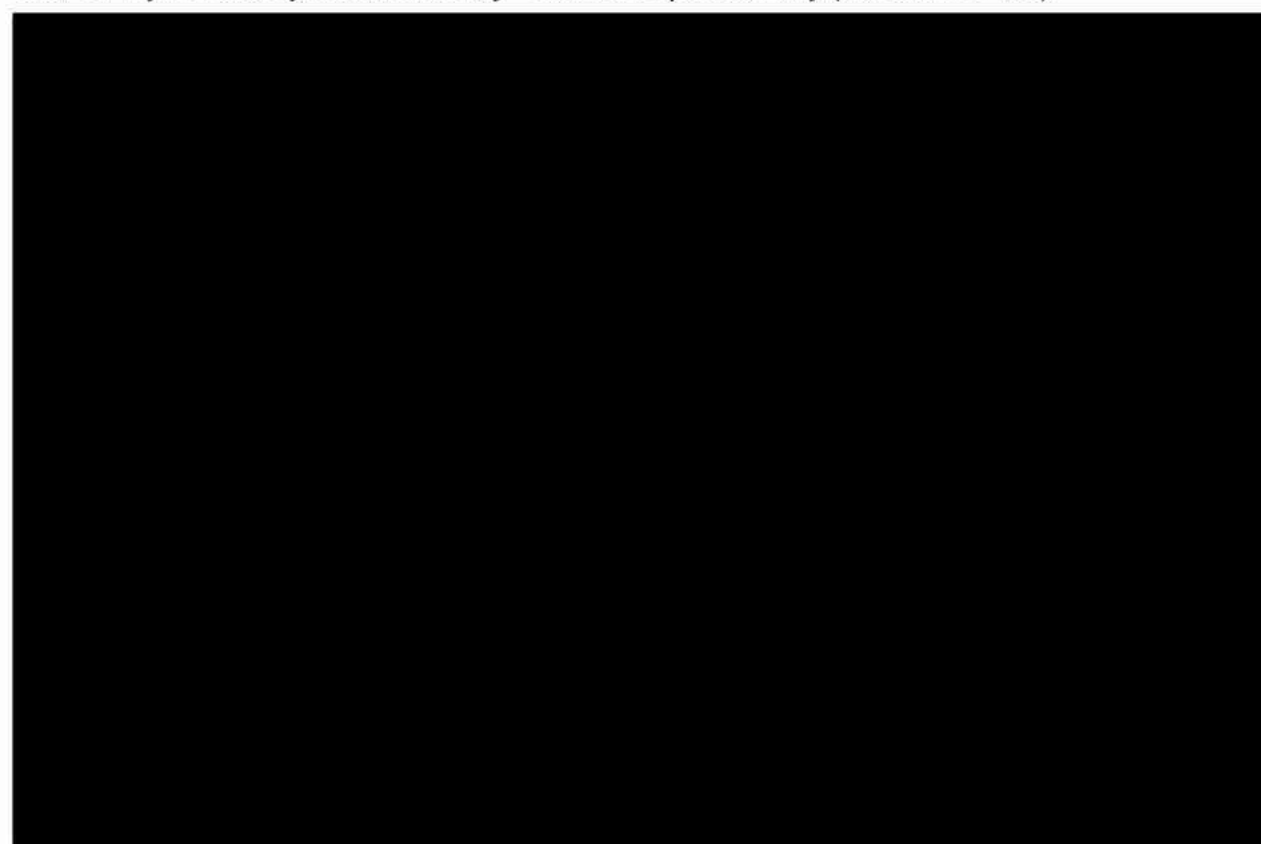
Refundacja Libtayo® [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego, [REDACTED] [REDACTED]

Tab. 22 Scenariusz istniejący - podstawowy.

**Tab. 23 Wyniki scenariusza nowego - podstawowego (wariant bez RSS).**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 23.

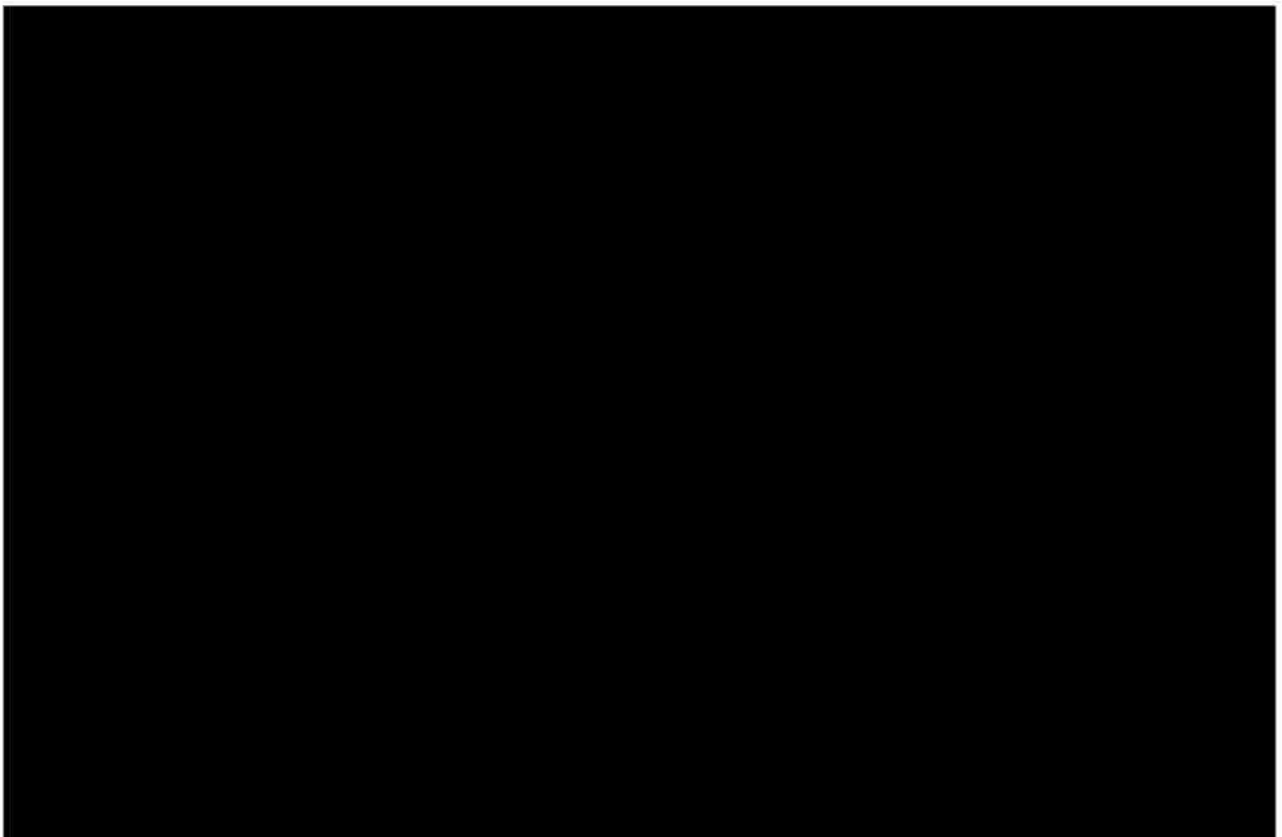
**Tab. 24 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz podstawowy (wariant bez RSS).**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 24.

**Tab. 25 Wyniki scenariusza nowego - podstawowego (wariant z RSS).**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 25.

**Tab. 26 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz podstawowy (wariant z RSS).**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 26.

### 3.3 Scenariusz minimalny

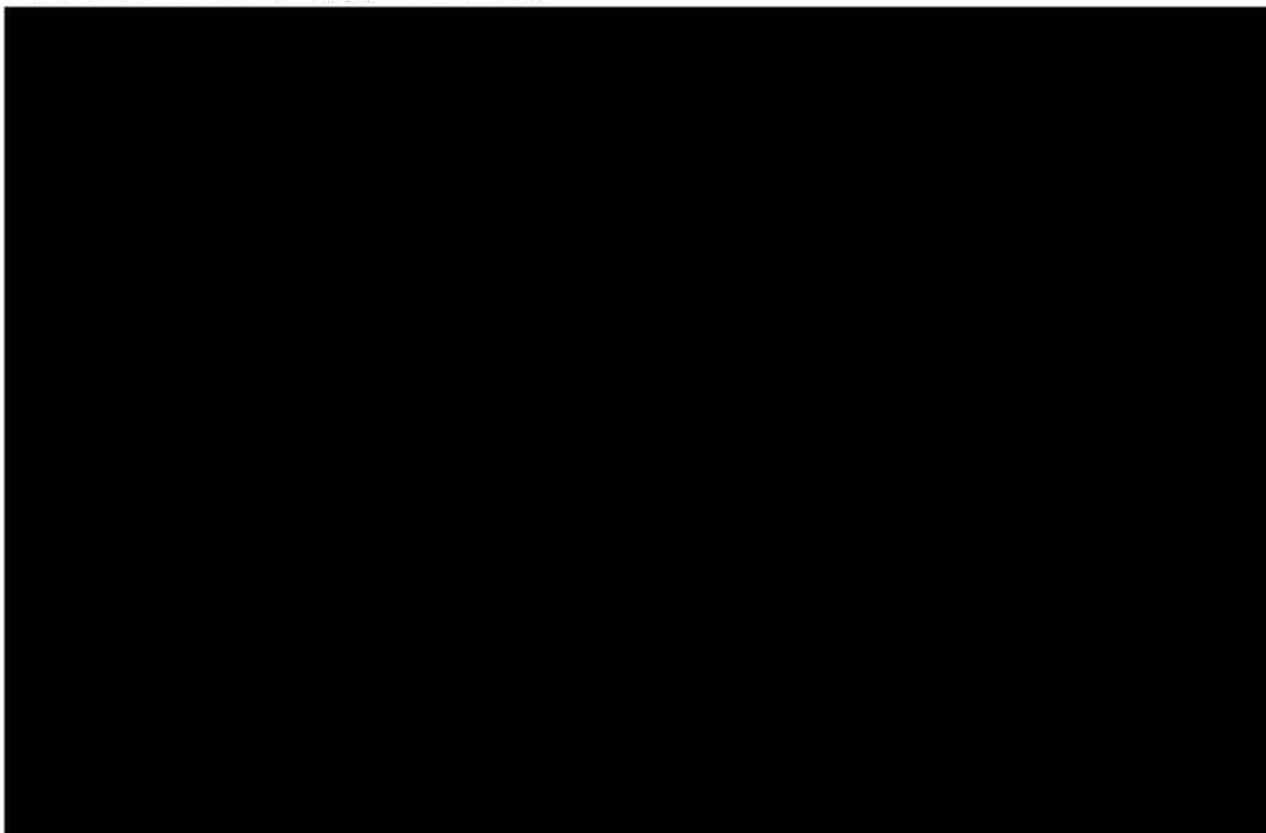
W scenariuszu istniejącym - minimalnym (bez refundacji cemiplimabu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą ok. [REDACTED] odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio w I i II roku analizy (Tab. 27).

Wyniki scenariusza minimalnego, odpowiednio - nowego i analizy inkrementalnej, w wariantcie bez RSS zostały podane w Tab. 28 i Tab. 29 przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - minimalnym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Libtayo® we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego. Będzie się to wiązało z wydatkami płatnika publicznego na refundację cemiplimabu w ramach programu lekowego B.6 na poziomie, odpowiednio, [REDACTED] (Tab. 30). Całkowite wydatki budżetowe na leczenie docelowej populacji pacjentów (odpowiednio [REDACTED] chorych w I i II roku horyzontu czasowego) wyniosą [REDACTED] [REDACTED]

Refundacja Libtayo® [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego, [REDACTED] [REDACTED]

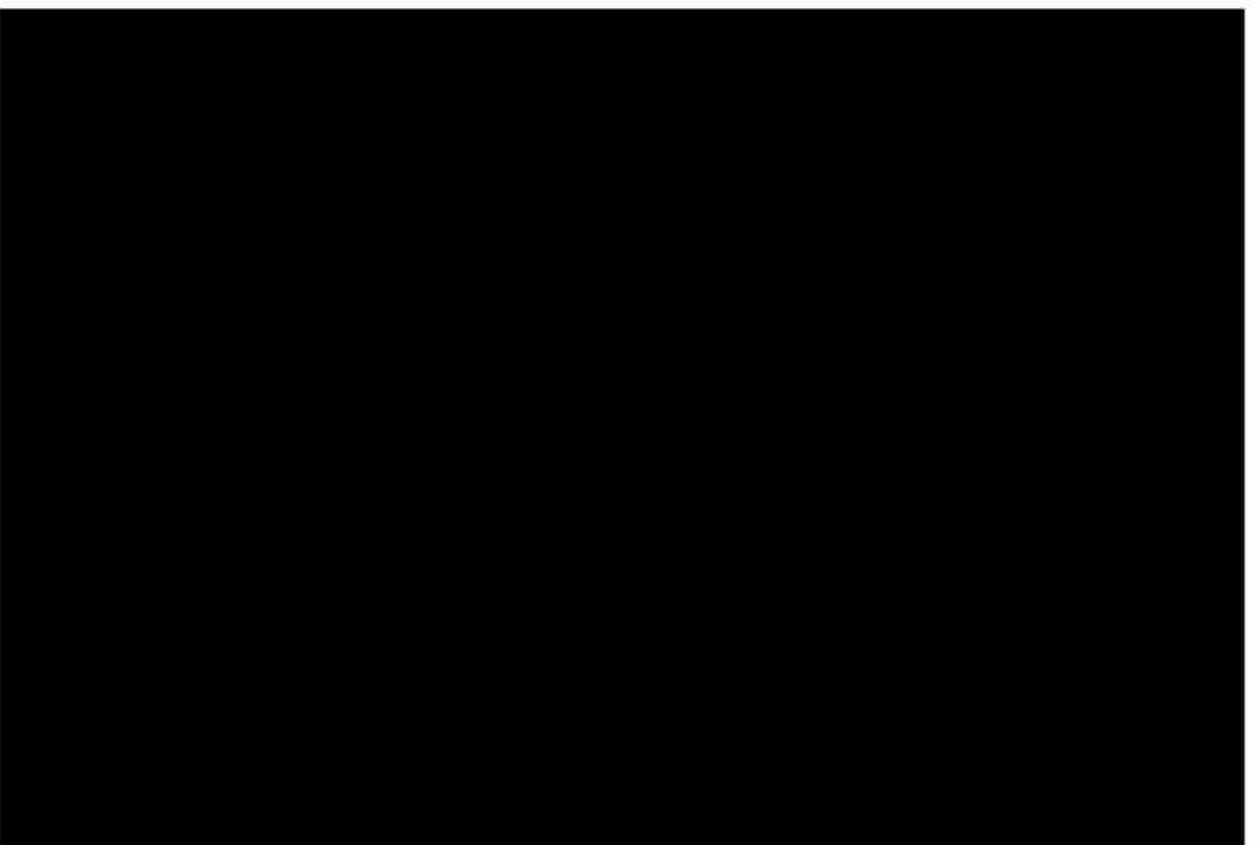
Tab. 27 Scenariusz istniejący - minimalny.



**Tab. 28 Wyniki scenariusza nowego - minimalnego (wariant bez RSS).**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 28.

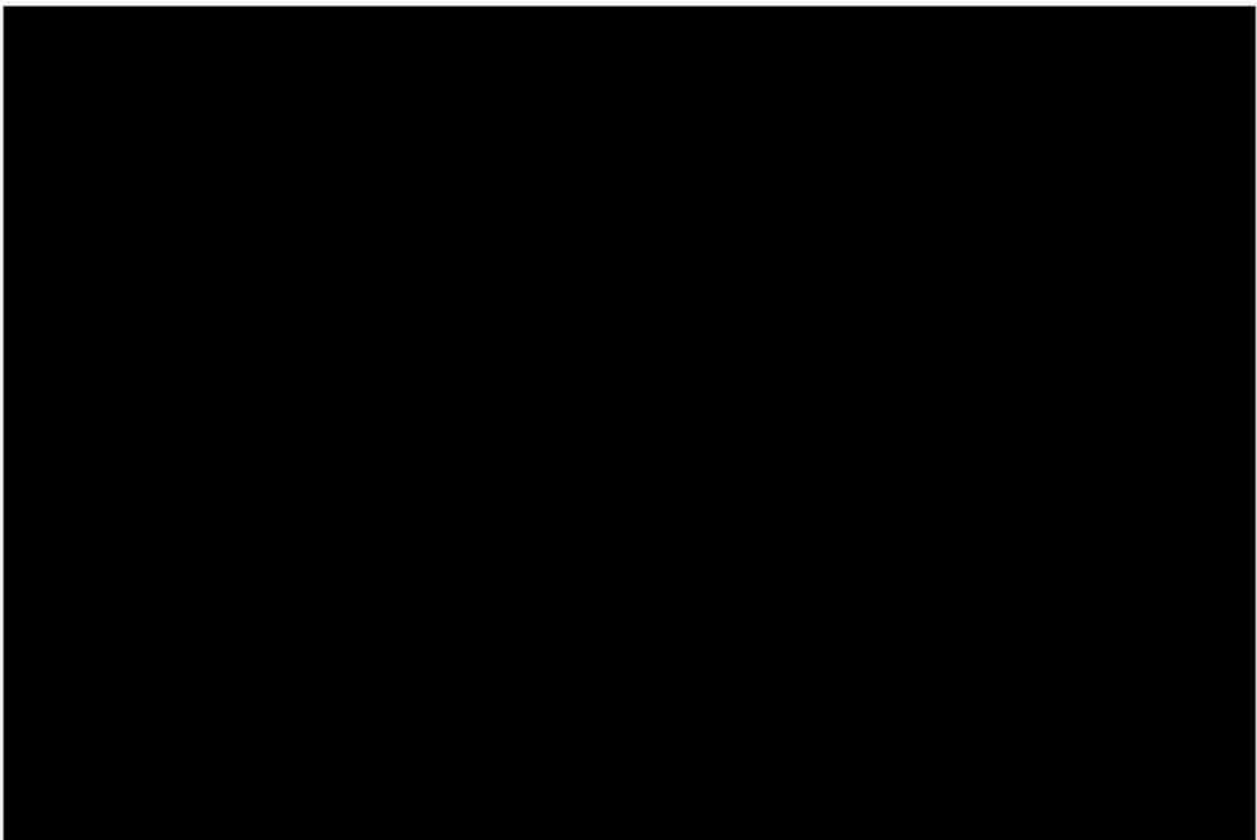
**Tab. 29 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 29.

**Tab. 30 Wyniki scenariusza nowego - minimalnego (wariant z RSS).**

A large black rectangular area redacting the content of Table 30.

**Tab. 31 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant z RSS).**

A large black rectangular area redacting the content of Table 31.



### 3.4 Scenariusz maksymalny

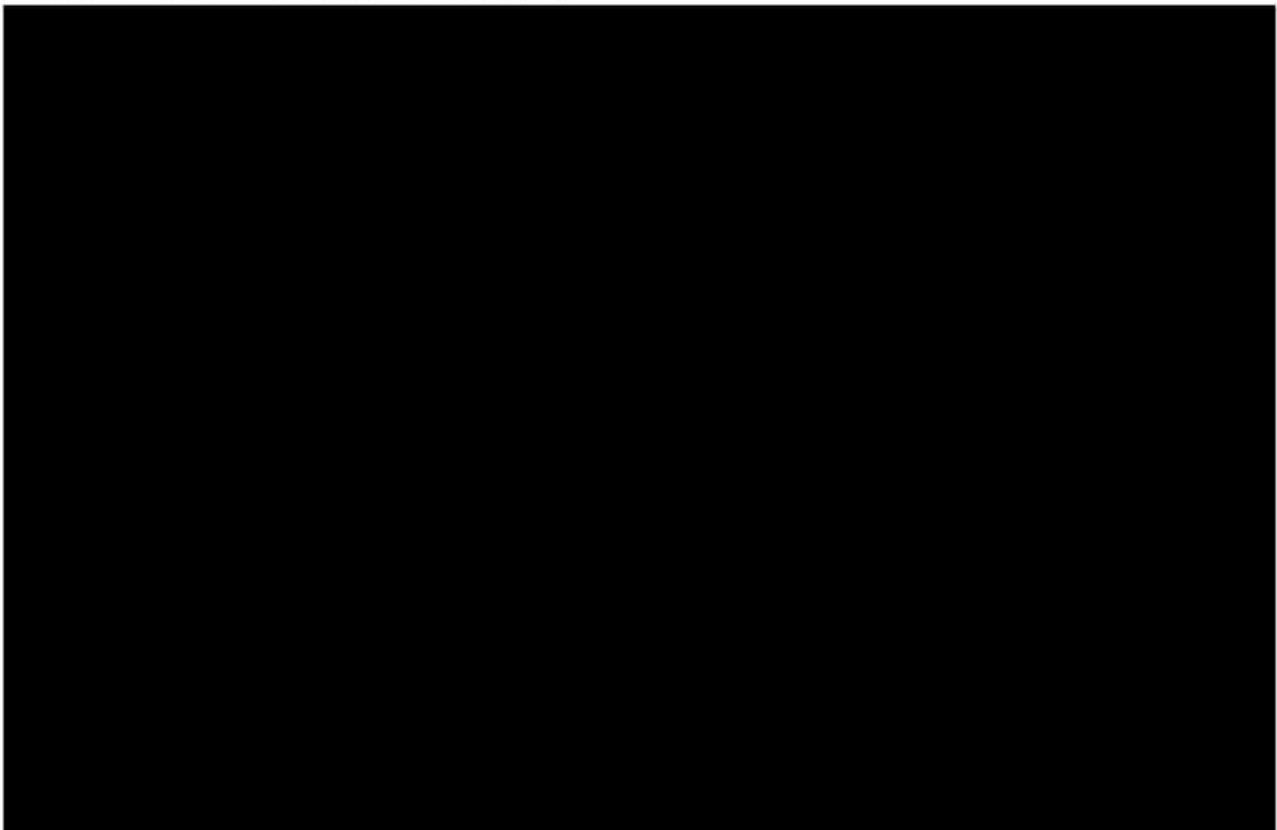
W scenariuszu istniejącym - maksymalnym (bez refundacji cemiplimabu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą ok. [REDACTED] odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio w I i II roku analizy (Tab. 32Tab. 27).

Wyniki scenariusza maksymalnego, odpowiednio - nowego i analizy inkrementalnej, w wariantcie bez RSS zostały podane w Tab. 33 i Tab. 34 przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - maksymalnym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Libtayo<sup>®</sup> we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego. Będzie się to wiązało z wydatkami płatnika publicznego na refundację cemiplimabu w ramach programu lekowego B.6 na poziomie, odpowiednio, [REDACTED] (Tab. 35). Całkowite wydatki budżetowe na leczenie docelowej populacji pacjentów (odpowiednio [REDACTED] chorych w I i II roku horyzontu czasowego) wyniosą [REDACTED] [REDACTED]

Refundacja Libtayo [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego, [REDACTED] [REDACTED]


Tab. 32 Scenariusz istniejący - maksymalny.



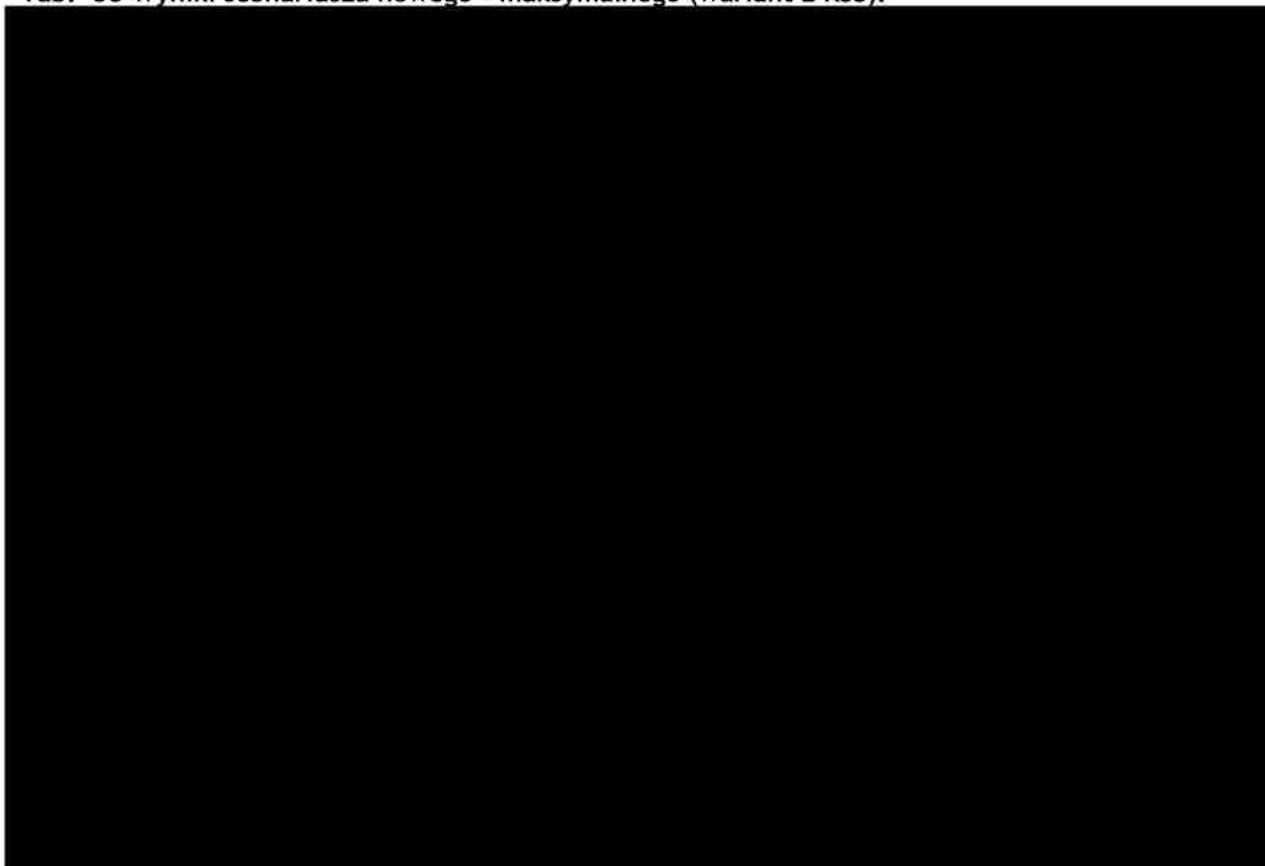
**Tab. 33 Wyniki scenariusza nowego - maksymalnego (wariant bez RSS).**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 33.

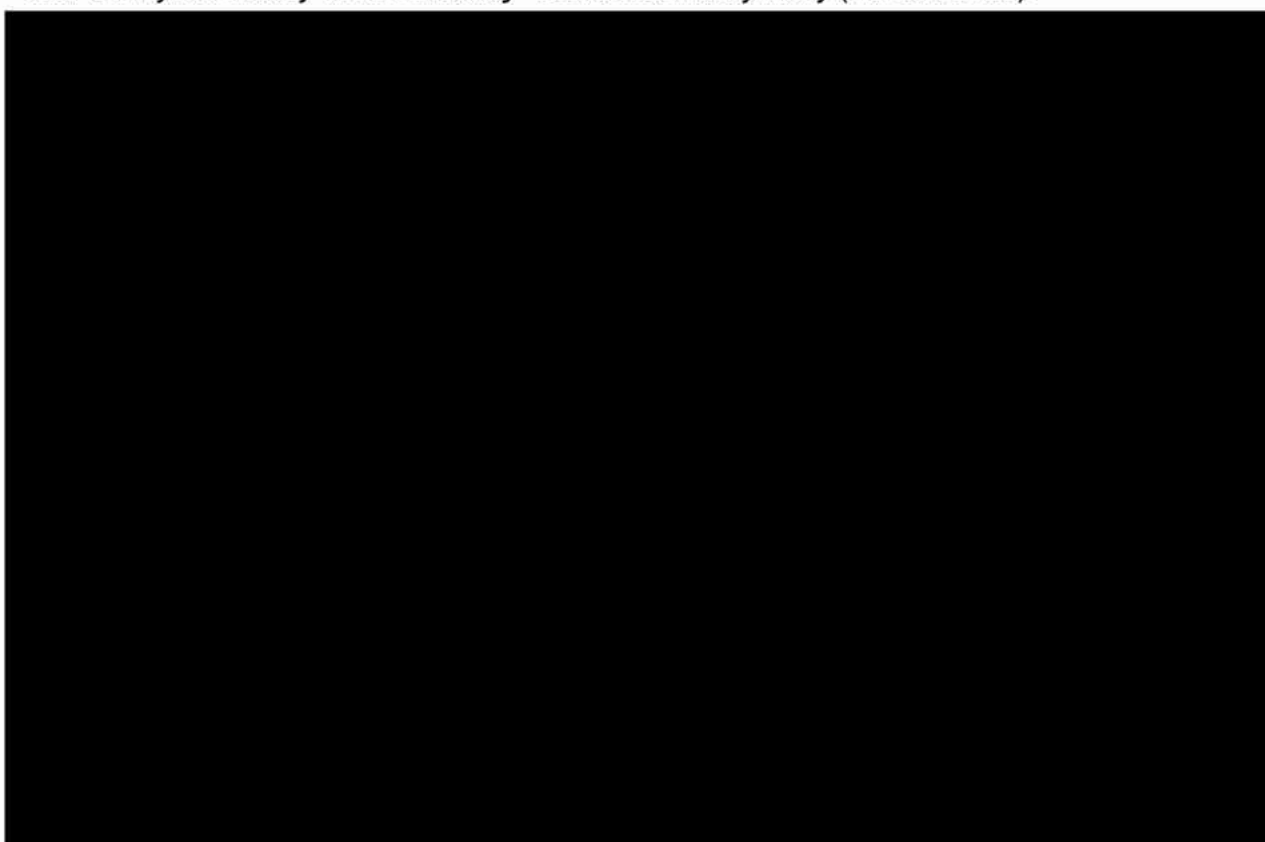
**Tab. 34 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 34.

**Tab. 35 Wyniki scenariusza nowego - maksymalnego (wariant z RSS).**

The content of this table is completely redacted with a solid black box.

**Tab. 36 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).**

The content of this table is completely redacted with a solid black box.

### 3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 21. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w Tab. 37.

Wykazano, że zmiana założenia o częstości badania ekspresji PD-L1 (wzrost do 100%) [redacted] [redacted] zarówno w I, jak i II roku analizy. [redacted]

Tab. 37 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ.



## 4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją cemiplimabu (preparat Libtayo®) w ramach programu lekowego B.6 (Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca) dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, [REDAKTOWANE], bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , kwalifikowanych do I linii leczenia. Analizę kosztów terapii cemiplimabem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego B.6.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność populacji docelowej szacowano w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), przegląd badań klinicznych i rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przegląd danych AOTMiT dot. niedawno ocenianych wniosków refundacyjnych w I linii immunoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. W analizie uwzględniono koszty leków dostępnych w ramach programu lekowego B.6, koszty diagnostyki, koszty dożylnego podawania leków oraz monitorowania leczenia [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Analiza scenariuszowa objęta scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji cemiplimabu (Libtayo®) [REDAKTOWANE] oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację Libtayo® w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Koszty efektywne terapii pembrolizumabem szacowano w oparciu o dane NFZ pochodzące z Uchwał Rady NFZ (liczba zrefundowanych mg pembrolizumabu) oraz komunikaty NFZ zawierające informację o kwocie refundacji. Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej ceny Libtayo® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis rezultatów do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka. Wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w poprzednich rozdziałach analizy. Z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów, odpowiednio w I i II roku refundacji (zakres [REDAKTOWANE] pacjentów). W wariantcie podstawowym [REDAKTOWANE]

Dla wariantu podstawowego, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE], odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym koszty wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE], odpowiednio w I i II roku refundacji. [REDAKTOWANE] wynikające z wprowadzenia finansowania Libtayo® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE], odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla wariantu minimalnego, [REDAKTOWANE] wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE], odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla wariantu maksymalnego, [REDAKTOWANE] wynikające z wprowadzenia finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE], odpowiednio w I i II roku refundacji.

Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych epidemiologicznych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Kroki takie jak oszacowanie liczby zachorowań na raka płuca w Polsce czy odsetek pacjentów z typem morfologicznym - niedrobnokomórkowy rak płuca były oparte na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, co gwarantuje najwyższą jakość i adekwatność danych. Jednocześnie parametry takie jak częstość braku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 czy [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] pochodziły z przeglądu piśmiennictwa, głównie światowego, co wiąże się z ryzykiem mniejszej adekwatności danych względem populacji pacjentów z Polski. Parametrami cechującymi się niepewnością w oszacowaniu populacji docelowej są częstość testowania w kierunku mutacji EGFR/ALK/ROS1 oraz częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1. Nie odnaleziono specyficznych danych polskich względem tych parametrów, a dane światowe mogą nie odzwierciedlać specyfiki systemu ochrony zdrowia w Polsce. Finalnie zdecydowano się na przyjęcie założeń, które pochodziły z ostatnio ocenianych analiz wpływu na budżet dla I linii immunoterapii raka płuca (BIA Opdivo 2021 (039/2021), BIA Keytruda<sup>®</sup> SCC 2019 (275/2019), BIA Keytruda<sup>®</sup> NP 2019 131/2019). Założenia te były spójne w wymienionych analizach i nie wniesiono do nich zastrzeżeń w analizach weryfikacyjnych (AWA). W celu zaadresowania niepewności w.w. założeń zostały one przetestowane w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny oraz maksymalny), jak też w ramach analizy wrażliwości.

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

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

## 6 Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla cemiplimabu (preparat Libtayo®) rozszerzy wybór terapii dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do I linii immunoterapii i charakteryzujących się ekspresją PD-L1 na poziomie  $\geq 50\%$ . [REDACTED]

[REDACTED]

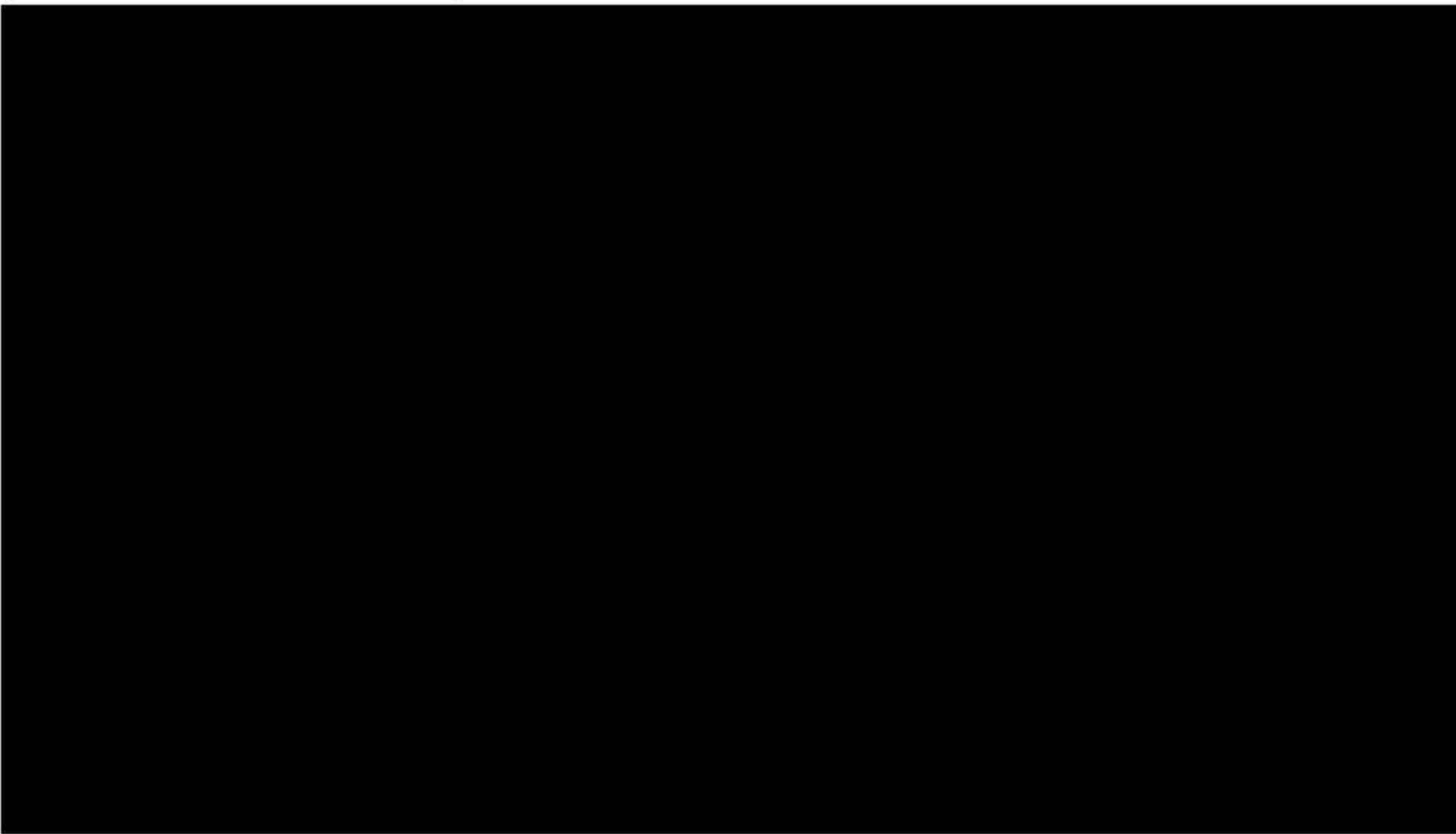
[REDACTED]



## 7 Aneks



Tab



## 7.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 39 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).


Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>◦ docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>◦ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;</li> </ul> </li> </ul>	Rozdział 2.1.1
	Rozdział 2.1.2
	Rozdział 2.1.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);</li> </ul>	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);</li> </ul>	Rozdział 2.1 Tab. 10
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;</li> </ul>	Nie dotyczy Rozdział 2.4.1.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).</li> </ul>	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.3
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Wykonano

<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	
<p>§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	<p>Bibliografia</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## Spis rycin

	14
--	----

## Spis tabel

Tab. 1	Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO. ....	7
Tab. 2	Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	10
Tab. 3	Zachorowalność na raka płuc w Polsce w latach 2010-2018 (według danych KRN) oraz prognoza na lata 2019-2024 (opracowanie własne) [KRN 2018]. ....	12
Tab. 4	Typy morfologiczne raka płuca u chorych zdiagnozowanych w Polsce w latach 2014-2016 [KRN 2019]. ....	13
Tab. 5	Stadium zaawansowania raka płuca w chwili diagnozy u chorych zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów, zdiagnozowanych w latach 2014-2016 (z wyłączeniem braków danych) [KRN 2019]. ....	13
Tab. 6	Częstość występowania braku mutacji EGFR lub rearanżacji ALK u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [za BIA Opdivo 2020]. ....	15
Tab. 7	Częstość występowania ekspresji PD-L1 $\geq$ 50% u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej EXPRESS (n=2368) [Dietel 2019] .....	16
Tab. 8	Odsetek pacjentów ze stopniem  .....	17
Tab. 9	Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	18
Tab. 10	Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	19
Tab. 11	Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (oszacowanie na czerwiec 2022).....	19
Tab. 12	Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	22
Tab. 13	Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	23
Tab. 14	Koszt leku Libtayo® .....	24
Tab. 15	Koszt pembrolizumabu (brutto) na podstawie danych NFZ (NFZ 2021a, NFZ 2021b).....	25
Tab. 16	Cena leku Keytruda® (pembrolizumab) według obwieszczenia MZ (MZ 2022).....	25
Tab. 17	Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego (Zarządzenie 71/2022/DGL).....	26
Tab. 18	Mediana PFS w badaniach cemiplimabu i pembrolizumabu. ....	27
Tab. 19	Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym. ....	30
Tab. 20	Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym.....	31
Tab. 21	Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości. ....	32
Tab. 22	Scenariusz istniejący - podstawowy.....	34
Tab. 23	Wyniki scenariusza nowego - podstawowego (wariant bez RSS).....	35

Tab. 24 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz podstawowy (wariant bez RSS). .....	35
Tab. 25 Wyniki scenariusza nowego - podstawowego (wariant z RSS). .....	36
Tab. 26 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz podstawowy (wariant z RSS). .....	36
Tab. 27 Scenariusz istniejący - minimalny. ....	37
Tab. 28 Wyniki scenariusza nowego - minimalnego (wariant bez RSS). .....	38
Tab. 29 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS). .....	38
Tab. 30 Wyniki scenariusza nowego - minimalnego (wariant z RSS). .....	39
Tab. 31 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant z RSS). .....	39
Tab. 32 Scenariusz istniejący - maksymalny. ....	40
Tab. 33 Wyniki scenariusza nowego - maksymalnego (wariant bez RSS). .....	41
Tab. 34 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS). .....	41
Tab. 35 Wyniki scenariusza nowego - maksymalnego (wariant z RSS). .....	42
Tab. 36 Wyniki analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant z RSS). .....	42
Tab. 37 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ. ....	43
Tab. [REDACTED] .....	49
Tab. 39 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.). .....	50

## Bibliografia

<b>Aberle 2013</b>	Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al.; National Lung Screening Trial Research Team. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369:920-31.
<b>Abernethy 2017</b>	Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, et al. 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. <i>PloS one.</i> 2017; 12: e0178420.
<b>AK 2022</b>	Jaśkowiak K, Golicki D, Niewada M. Cemiplimab (Libtayo®) w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza kliniczna. Warszawa 2022.
<b>AOTM 2009</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
<b>AOTMiT 2016</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
<b>AWA Tarceva</b>	Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 62/2015. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/062/AWA/062_15_OT_4351_18_Tarceva_ndrp_15.06.12_AWA.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/062/AWA/062_15_OT_4351_18_Tarceva_ndrp_15.06.12_AWA.pdf</a> [dostęp: 08.01.2022]
<b>Barni 2015</b>	Barni S, Maiello E, Di Maio M, et al. 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. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands).</i> 2015; 90: 234-42.
<b>BIA Keytruda® NP 2019 131/2019</b>	Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłatkonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków 2018. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_4_OT_4331_34_AWB_Keytruda®_2019.08.07.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_4_OT_4331_34_AWB_Keytruda®_2019.08.07.pdf</a> [dostęp 07.12.2021]
<b>BIA Keytruda® SCC 2019 275/2019</b>	Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płatkonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków 2019. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_Keytruda®_scc_2020.01.16.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_Keytruda®_scc_2020.01.16.pdf</a> [dostęp 07.12.2021]
<b>BIA Opdivo 2020 039/2021</b>	Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków 2020. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf</a> [dostęp 07.12.2021]
<b>Caro 2012</b>	Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. <i>Value Health</i> 2012;15:796-803.
<b>Carrato 2014</b>	Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. <i>Current medical research and opinion.</i> 2014; 30: 447-61.
<b>ChPL Keytruda®</b>	European Medicines Agency. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Keytruda®-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Keytruda®-epar-product-information_pl.pdf</a> , dostęp: 2021.11.30.
<b>ChPL Libtayo®</b>	European Medicines Agency. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Libtayo®-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Libtayo®-epar-product-information_pl.pdf</a> , dostęp: 2021.11.30.



<b>Cortellini 2018</b>	Cortellini A, Palumbo P, Porzio G, et al. 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. <i>Thoracic cancer</i> . 2018; 9: 1623-30.
<b>Czyżykowski 2016</b>	Czyżykowski R, Nowak D, Janiak A, et al. 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. <i>Contemporary oncology (Poznan, Poland)</i> . 2016; 20: 407-13.
<b>de Castro 2017</b>	de Castro J, Tagliaferri P, de Lima VCC, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. <i>European journal of cancer care</i> . 2017; 26.
<b>Dietel 2019</b>	Dietel M, Savelov N, Salanova R, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> . 2019; 134: 174-79.
<b>Holmes 2021</b>	Holmes M, Mahar A, Lum T, et al. Real-world programmed death-ligand 1 prevalence rates in non-small cell lung cancer: correlation with clinicopathological features and tumour mutation status. <i>Journal of clinical pathology</i> . 2021; 74: 123-28.
<b>KRN 2018</b>	Wojciechowska U, Didkowska J, Michatek I, Olasek P, Ciuba A. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2020: str. 23-24. <a href="http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf">http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf</a> [dostęp 02.12.2021]
<b>KRN 2019</b>	Didkowska J, Wojciechowska U, Śliwczyński A. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2 (aktualizacja 14.04.2020). Centrum Onkologii; Warszawa 2019: Tabela 1.4., Tabela 2.1, Rysunek 2.3. <a href="http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf">http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf</a> [dostęp 02.12.2021]
<b>Lee 2018</b>	Lee DH, Tsao MS, Kambartel KO, et al. Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PivOTAL observational study. <i>PloS one</i> . 2018; 13: e0202865.
<b>Libtayo® cSCC BIA 2020</b>	HTA Consulting. Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu zaawansowanego raka kolczysto-komórkowego skóry. Analiza wpływu na budżet. Kraków - kwiecień 2020. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/201/AW/201_aw_ot.4331.33.2020_Libtayo_bia.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/201/AW/201_aw_ot.4331.33.2020_Libtayo_bia.pdf</a> [dostęp 07.01.2022]
<b>McKay 2016</b>	McKay C, Burke T, Cao X, et al. Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. <i>Clinical lung cancer</i> . 2016; 17: 449-60.e7.
<b>MZ 2022</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r</a> [dostęp: 2022.06.01]
<b>NFZ 2021a</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 3/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html</a> [dostęp: 2022.06.01]
<b>NFZ 2021b</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Raporty refundacyjne z okresu styczeń-grudzień 2021 <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html</a> [dostęp: 2022.06.01]

<b>Peters 2017</b>	Peters BJM, Cramer-Vd Welle CM, Smit AAJ, et al. Trends in prescribing systemic treatment and overall survival for non-small cell lung cancer stage IIIB/IV in the Netherlands: 2008-2012. <i>Cancer epidemiology</i> . 2017; 51: 1-6.
<b>Ramagopalan 2021</b>	Ramagopalan S, Gupta A, Arora P, Thorlund K, Ray J, Subbiah V. Comparative Effectiveness of Atezolizumab, Nivolumab, and Docetaxel in Patients With Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer. <i>JAMA Netw Open</i> . 2021 Nov 1;4(11):e2134299. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.34299.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>Schuetz 2015</b>	Schuetz W, Schirmacher P, Eberhardt WE, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. <i>Cancer epidemiology, biomarkers &amp; prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology</i> . 2015; 24: 1254-61.
<b>Tang 2021</b>	Tang H, Jin L, Zhang Z, Jiang Z, Malik Z. Comparison of Clinical Efficacy of Alectinib Versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. <i>Front Oncol</i> . 2021 Jun 2;11:646526. doi: 10.3389/fonc.2021.646526.
<b>Tsunoda 2019</b>	Tsunoda A, Morikawa K, Inoue T, et al. A prospective observational study to assess PD-L1 expression in small biopsy samples for non-small-cell lung cancer. <i>BMC cancer</i> . 2019; 19: 546.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
<b>Wikipedia 2016</b>	Rozkład Weibulla, <a href="https://pl.wikipedia.org/wiki/Rozk%C5%82ad_Weibulla">https://pl.wikipedia.org/wiki/Rozk%C5%82ad_Weibulla</a> , dostęp: 2016.07.31
<b>Zarządzenie 71/2022/DGL</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 71/2022/DGL - zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-712022dgl,7529.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-712022dgl,7529.html</a> [dostęp: 2022.06.01]
<b>Zorginstituut Nederland 2021</b>	Zorginstituut Nederland. Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) over cemiplimab (Libtayo®). 30.08.2021 <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/inaries/zinl/documenten/verslag/2021/08/30/verslag-van-de-vergadering-van-de-wetenschappelijke-adviesraad-war-over-cemiplimab-Libtayo%20-%20Verslag+van+de+vergadering+van+de+Wetenschappelijke+Adviesraad+over+Libtayo%20-%20.pdf">https://www.zorginstituutnederland.nl/inaries/zinl/documenten/verslag/2021/08/30/verslag-van-de-vergadering-van-de-wetenschappelijke-adviesraad-war-over-cemiplimab-Libtayo®/Verslag+van+de+vergadering+van+de+Wetenschappelijke+Adviesraad+over+Libtayo®.pdf</a> [dostęp: 2022.01.07]