

## ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.00



### **PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W LECZENIU RAKA UROTELIALNEGO**



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 17 grudnia 2018 r.

Projekt zaktualizowano o minimalne wymagania (pismo: OT.4331.31.2019.ET.2): 4 lipca 2019 r.

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE] analiza danych, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy, opracowanie pliku obliczeniowego analizy

[REDAKTOWANE] analiza danych, opracowanie tekstu analizy,

[REDAKTOWANE] metodyka analizy, koordynacja prac

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

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

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANE]

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

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:

### MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDAKTOWANE]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel analizy .....	10
1.2. Problem zdrowotny .....	10
1.3. Stan aktualny .....	11
1.3.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2018.....	11
1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	12
1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	12
1.3.4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	12
1.4. Interwencja oceniana .....	24
1.5. Założenia analizy .....	25
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>27</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	27
2.2. Forma analizy.....	27
2.3. Perspektywa analizy .....	28
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	28
2.5. Populacja docelowa .....	28
2.6. Rozpowszechnienie w populacji docelowej .....	31
2.6.1. Scenariusz istniejący.....	31
2.6.2. Scenariusz nowy .....	32
2.7. Średnia powierzchnia ciała .....	33
2.8. Dawkowanie .....	33
2.9. Koszty.....	34
2.9.1. Koszt preparatu Keytruda®.....	34
2.9.2. Koszty komparatorów.....	34
2.9.3. Koszty diagnostyki .....	37
2.9.4. Koszty podania leku .....	42
2.9.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	43
2.9.6. Koszty kolejnej linii leczenia.....	49
2.9.7. Koszty opieki paliatywnej .....	51
2.9.8. Koszty opieki terminalnej .....	51
2.10. Analiza wrażliwości .....	52

<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>54</b>
3.1. Populacja docelowa .....	54
3.1.1. Scenariusz istniejący.....	54
3.1.2. Scenariusz nowy .....	54
■ [REDACTED] .....	55
■ [REDACTED] .....	55
■ [REDACTED] .....	55
■ [REDACTED] .....	56
■ [REDACTED] .....	56
■ [REDACTED] .....	57
■ [REDACTED] .....	58
■ [REDACTED] .....	58
■ [REDACTED] .....	58
■ [REDACTED] .....	59
<b>4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>61</b>
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	61
4.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	61
■ [REDACTED] .....	<b>63</b>
■ [REDACTED] .....	63
■ [REDACTED] .....	63
■ [REDACTED] .....	63
■ [REDACTED] .....	64
<b>6. WNIOSKI .....</b>	<b>65</b>
<b>7. OGRANICZENIA.....</b>	<b>66</b>
<b>8. DYSKUSJA .....</b>	<b>67</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>69</b>
<b>10. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>73</b>
10.1. Spis tabel .....	73
<b>11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA     MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>76</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>78</b>
A.1. Analiza wrażliwości .....	78
■ [REDACTED] .....	79
■ [REDACTED] .....	80

A.1.3. Podsumowanie .....	81
A.2. Populacja docelowa .....	81
A.2.1. Źródła danych .....	81
A.2.2. Analiza danych.....	83
A.3. Rozkład kohorty .....	88

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MPZ</b>	Mapa potrzeb zdrowotnych
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

■ [REDACTED]

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

## ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia za leki, zatem perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent są tożsame. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2019 roku. W analizie założono, że pembrolizumab będzie finansowany w ramach programu lekowego „*Leczenie raka urotelialnego pembrolizumabem*”.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych zawartych w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania, monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia w kolejnej linii, koszty opieki paliatywnej i terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda® nie jest refundowanym w leczeniu raka urotelialnego.

W scenariuszu nowym założono, że preparat Keytruda® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.



## ■ Wyniki

### *Populacja*

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 300 osób w roku 2019 oraz 300 osób w roku 2020. W scenariuszu istniejącym założono, że żaden pacjent nie będzie leczony preparatem Keytruda®.

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 300 osób w roku 2019 oraz 300 osób w roku 2020. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących preparat Keytruda® wynosi 300 pacjentów w 2019 roku oraz 300 osób w 2020 roku.

### *Wydatki inkrementalne*

This section contains two tables of redacted data. Each table consists of four rows of black bars, representing data points for incremental costs. The first table has a shorter bar in the second row, while the second table has a shorter bar in the third row.

### *Scenariusz istniejący*

This section contains two tables of redacted data. Each table consists of four rows of black bars, representing data points for the existing scenario. The first table has a shorter bar in the second row, and the second table has a shorter bar in the third row.

### *Scenariusz nowy*

This section contains two tables of redacted data. Each table consists of four rows of black bars, representing data points for the new scenario. The first table has a shorter bar in the second row, and the second table has a shorter bar in the third row.



[REDACTED]

## ■ Wnioski końcowe

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

Finansowanie preparatu Keytruda® w populacji docelowej pozwoli na zaspokojenie niezaspokojonych dotąd potrzeb pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

# 1. Wprowadzenie do analizy

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

## 1.2. Problem zdrowotny

Rak urotelialny (*urothelial carcinoma*) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, zwanego także nabłonkiem urotelialnym, wyściełającego pęcherz oraz drogi moczowe. Zgodnie z klasyfikacją wg kodów ICD-10, nowotwór ten może obejmować:

- miedniczkę nerkową (ICD-10: C65)
- moczowód (ICD-10: C66)
- pęcherz moczowy (ICD-10: C67)
- inne i nieokreślone narządy układu moczowego np. cewka moczowa (ICD-10: C68) [1].

Powyższa klasyfikacja wg ICD-10, nie pozwala na odróżnienie nowotworów pochodzenia urotelialnego od nowotworów o innym typie etiologii (np. raka płaskonabłonkowego lub gruczolowego). Zgodnie z dostępnymi danymi literaturowymi przyjmuje się jednak, iż rak urotelialny pęcherza stanowi ok. 90% wszystkich rozpoznawanych nowotworów pęcherza moczowego, jak również >90% wszystkich nowotworów urotelialnych układu moczowego i w związku z powyższym ma on największe znaczenie kliniczne. Pozostałe nowotwory urotelialne, obejmujące miedniczkę nerkową, moczowody czy cewkę moczową występują znacznie rzadziej, łącznie u <10% pacjentów. Podobnie nowotwory pęcherza moczowego pochodzenia innego niż urotelialne, tj. płaskonabłonkowego oraz gruczolowego są rozpoznawane u odpowiednio <8% oraz <2% pacjentów [1].

Ze względu na lokalizację, rak urotelialnego można podzielić na raka urotelialnego górnych dróg moczowych (UTUC, *upper tract urothelial carcinoma*), który obejmuje miedniczki nerkowe i moczowody oraz raka urotelialnego dolnych dróg moczowych (LTUC, *lower tract urothelial carcinoma*) z lokalizacją w pęcherzu lub cewce moczowej. Z kolei ze względu na stopień zaawansowania histologicznego, rak urotelialny dzieli się na:

- raka śródnabłonkowego (*in situ*),
- raka powierzchniowego (tj. brodawczaki), nienaciekającego na ściany mięśniówki (*non-invasive*),
- raka naciekającego na mięśniówkę (*invasive*) [1].

### 1.3. Stan aktualny

Obecnie w Polsce leczenie w ramach drugiej linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego odbywa się w ramach chemioterapii.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie leków z katalogu chemioterapii stosowanych w terapii raka urotelialnego (ICD-10 C65, C66, C67, C68) po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ [2] (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją
<b>Docetaksel<sup>a</sup></b>	Docetaxel Amring® Docetaxel AqVida® Camitotic® Tolnexa® Taxespira® Docetaxel Kabi® Docetaxel Accord® Docetaxel Winthrop® Docetaxel Hospira® Docetaxel Lek® Docetaxel Ebewe® Taxotere® Docetaxel Teva®
<b>Paklitaksel</b>	Paclimedac® Paclitaxel Ebewe® Paclitaxel Kabi® Paclitaxelum Accord® Sindaxel®
<b>Gemcytabina</b>	Gemcit® Gemcitabine Accord® Gemsol®

a) Refundacja w ramach świadczeń szpitalnych rozliczanych JPG

#### 1.3.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2018

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (stan na 2018 rok) przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2019–2020.

Szczegółowe informacje dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z odnalezionymi źródłami danych liczba pacjentów w 2018 roku wynosi 300 osób.

**Tabela 2.**  
Liczebność populacji docelowej w 2018 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej	300

### 1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej zostały wyznaczone przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano do oszacowania wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED] rocznie.

Tabela 3.  
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	[REDACTED]

### 1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) [2] pembrolizumab (Keytruda®) refundowany jest w ramach dwóch programów lekowych: B6. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc*, oraz B.59 *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych*. W przypadku programu B.6 pembrolizumab refundowany jest od 1 maja 2018 roku.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów otrzymujących pembrolizumab w wymienionych programach lekowych na podstawie danych z portalu IKAR Pro [3] (Tabela 4).

Tabela 4.  
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – stan na 2017 rok\*

Program lekowy	Liczba osób otrzymujących pembrolizumab
<b>B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc</b>	bd.
<b>B.59 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych</b>	355
<b>Łącznie</b>	355

\*w I połowie 2018 roku pembrolizumab w programie B.6 stosowało 20 osób, natomiast w programie B.59 285 osób

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [4], pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych,
- w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance

nowotworowej wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej,

- w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej (leczenie skojarzone z chemioterapią),
- w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii,
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną,
- w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
- w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ ,
- w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

#### 1.3.4.1.1. Czerniak złośliwy skóry

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku czerniaka skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [5] dotyczących zapadalności na nowotwór ICD C43 w latach 1999–2015. Ze względu na sposób prezentacji danych (5-letnie przedziały wiekowe) założono, że liczba nowych przypadków czerniaka w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku powyżej 15 lat. Jest to założenie konserwatywne i ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki. Do danych dopasowano trend liniowy otrzymując prognozę na lata 2016–2018 (Tabela 5).

Tabela 5 .  
Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2016	2017	2018
Liczba nowych przypadków czerniaka	3 352	3 462	3 572

W celu określenia stopnia zaawansowania czerniaka w momencie diagnozy skorzystano z publikacji Ługowska 2012 [6], w której raportowano, iż pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym) to 15%, a w stopniu IV – 5% osób nowo zdiagnozowanych. Pacjenci ci kwalifikują się do leczenia

farmakologicznego, w tym z zastosowaniem pembrolizumabu. U pozostałych pacjentów, również w przypadku wystąpienia późniejszej wznowy miejscowej lub przerzutów *in-transit*, terapią z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Zgodnie z wytycznymi leczenia czerniaka złośliwego, wczesne wykrycie i usunięcie czerniaka daje blisko 90% prawdopodobieństwo wyzdrowienia [7]. Niemniej jednak u części pacjentów pomimo zastosowanego leczenia chirurgicznego następuje progresja choroby do stadium nieoperacyjnego. Pacjenci tacy kwalifikowani są do leczenia farmakologicznego. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów z progresją choroby z niższych stanów do stopnia III (nieoperacyjnego) lub stopnia IV. W związku z tym w obliczeniach przyjęto, że występuje ona u 10% analizowanej grupy chorych, najpewniej zawyżając wartość rozważanego parametru. Najczęściej wznowa choroby następuje po 1–3 latach od zabiegu. Z tego względu w celu wyznaczenia liczby pacjentów z progresją choroby z niższych stanów uwzględnioną wartość odsetka odniesiono do liczby pacjentów zdiagnozowanych w roku poprzednim, co w świetle rosnącej zapadalności czerniaka złośliwego w Polsce jest podejściem zawyżającym szacowaną liczebność ocenianej populacji.

**Tabela 6 .**  
**Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego w zaawansowanym stadium.**

Rok	2018
<b>Liczba nowych przypadków czerniaka złośliwego wśród dorosłych</b>	3 572
<b>w tym w stopniu I, II lub III (operacyjny)</b>	2 857
<b>w tym w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV</b>	714
<b>Liczba pacjentów z progresją z niższych stanów</b>	277
<b>Liczba pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoper.) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów</b>	<b>991</b>

W związku z danymi NFZ opublikowanymi w analizie weryfikacyjnej dla pembrolizumabu opublikowanej w grudniu 2015 roku przez AOTMiT dotyczącymi liczby pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu, oszacowana powyżej populacja może przewyższać rzeczywistą liczbę osób w danym wskazaniu. Zatem pomimo, iż populacja oszacowana została na podstawie zapadalności, to zgodnie z opinią analityków agencji AOTMiT założenie, że będzie utrzymywać się na takim poziomie jest założeniem konserwatywnym, ponieważ dane NFZ wskazują, że liczebność może być niższa (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
**Liczba pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych NFZ**

Substancja	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
<b>Dakarbazyne</b>	57	605	391	376	163	94	81	77	37
<b>Wemurafenib w ramach programu lekowego</b>	-	-	-	-	-	-	171	373	322
<b>Iplimumab w ramach programu lekowego</b>	-	-	-	-	-	-	-	74	156
<b>Razem</b>	<b>57</b>	<b>605</b>	<b>391</b>	<b>376</b>	<b>163</b>	<b>94</b>	<b>252</b>	<b>524</b>	<b>515</b>

Dane otrzymane 14.12.2015 (zgodnie z informacją NFZ sprawozdane przez świadczeniodawców do września 2015)

**1.3.4.1.2. NDRP I linia leczenia**

Liczbę osób, u których zdiagnozowano w danym roku raka płuca oszacowano analogicznie jak w przypadku czerniaka. W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę nowych zachorowań na raka płuca w latach 2016-2018 (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+)

Rok	2016	2017	2018
Liczba nowych przypadków zachorowań na raka płuca	21 790	21 930	22 070

Oszacowanie liczebności pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej (leczenie skojarzone z chemioterapią) przeprowadzono na podstawie publikacji odnalezionych w ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet.

Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc określono na podstawie publikacji Barni 2015 [8]. Odsetek pacjentów w stadium IV w momencie diagnozy oszacowano na podstawie publikacji Ramlau 2017 [9], natomiast odsetek pacjentów z progresją ze wcześniejszych stanów do stadium IV zgodnie z publikacją Sugimura 2007 [10]. Na podstawie tych publikacji oszacowano, że liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV to 13 802.

Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP przyjęto jako średnią wartość z czterech badań (Adamowicz 2017 [11], Socha 2013 [12], Kasprzyk 2015 [13] oraz Opoka 2013 [14]). Natomiast odsetek pacjentów bez obecności białka EGFR i mutacji ALK na podstawie publikacji McKay 2016 [15], Schuette 2015 [16] oraz Abernethy 2017 [17].

W poniższej tabeli (Tabela 9) przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia zgodnie z zapisem ChPL.

**Tabela 9.**  
Oszacowanie liczby pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka płuca		22 070
Liczba pacjentów z NDRP	85%	18 759
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	60,5%	11 341
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	39,5%	7 418
Liczba pacjentów z progresją I-III → IV	33,2%	2 461
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV		13 802
Liczba pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP	53,7%	7 414

Parametr	Odsetek	2018
Liczba pacjentów bez obecności białka EGFR i mutacji ALK	85,0%	6 305
<b>Liczba dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej</b>		<b>6 305</b>

Podobnie jak populację powyżej oszacowano liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej (Tabela 10). Odsetek pacjentów, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 50\%$  przyjęto zgodnie z badaniem Herbst 2016 [18].

**Tabela 10.**  
Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$  kwalifikujących się do I linii leczenia

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka płuca		22 070
Liczba pacjentów z NDRP	85%	18 759
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IV	60,5%	11 341
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III	39,5%	7 418
Liczba pacjentów z progresją I-III $\rightarrow$ IV	33,2%	2 461
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IV		13 802
Liczba pacjentów bez obecności białka EGFR i mutacji ALK	85,0%	11 738
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	28,0%	3 287
<b>Liczba dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej</b>		<b>3 287</b>

Ze względu na częściowe pokrywanie się definicji dwóch powyższych populacji, wyznaczono liczbę pacjentów kwalifikujących się do obu grup, tj. liczbę pacjentów niepłaskonabłonkowym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$  kwalifikujących się do I linii leczenia (Tabela 11). Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  wśród pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym zaczerpnięto z badania Langer 2016 [19].

**Tabela 11.**  
Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$  kwalifikujących się do I linii leczenia

Parametr	Odsetek	2018
Liczba pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia		6 305
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	<b>30,0%</b>	<b>1 891</b>



W poniższej tabeli podsumowano liczebność pacjentów z NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia

**Tabela 12.**  
Liczba pacjentów z NDRP kwalifikująca się do I linii leczenia

Parametr	Wartość
Grupa I: Liczba dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 305
Grupa II: Liczba dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	3 287
Liczba pacjentów kwalifikująca się zarówno do pierwszej jak i drugiej grupy pacjentów	1 891
Liczba pacjentów z NDRP kwalifikująca się do I linii leczenia (niepowtarzający się pacjenci)	$6\,305 + 3\,287 - 1\,891 = 7\,701$

#### 1.3.4.1.3. NDRP kolejne linie leczenia

Oszacowanie populacji pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u osób z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  komórek nowotworowych, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii dokonano stosując tą samą metodykę i źródła danych co w rozdziale 1.3.4.1.2

Odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia w I i II linii wyznaczono na podstawie badań Gridelli 2011 [20], McKay 2016 [15], Reinmunth 2013 [21] i Abernethy 2017 [17], a odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  zaczerpnięto z badania Herbst 2016 [20].

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań w kolejnych krokach (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do drugiej linii leczenia

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka płuca		22 070
Liczba pacjentów z NDRP	85%	18 759
Liczba pacjentów z NDRP w stadium IIIB/IV	75,4%	14 144
Liczba pacjentów z NDRP w stadium I-III A	24,6%	4 616
Liczba pacjentów z progresją I-III A $\rightarrow$ IIIB/IV	33,2%	1 531
Liczba pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego w stadium IIIB/IV		15 675
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w pierwszej linii	77,9%	12 209
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w drugiej linii	36,4%	4 443
Liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	66,0%	2 933

Parametr	Odsetek	2018
Liczba dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ komórek nowotworowych, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii		2 933

#### 1.3.4.1.4. Chłoniak Hodgkina

Preparat Keytruda® wskazany jest również w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin (BV) lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.

Liczbę osób z HL, które leczone były w kolejnych latach BV, przyjęto na podstawie danych z portalu IkarPro dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programu B.77 *Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+* (IKARPro [3]). Zgodnie z odnalezionymi informacjami, w I półroczu 2018 roku 106 pacjentów dostało co najmniej jedną dawkę BV. W obliczeniach przyjęto, że w całym roku 2018 liczba pacjentów leczonych BV wzrosła o 51% (analogiczny wzrost jak w roku 2017 – w I półroczu 2017 odnotowano 102 pacjentów zaś pod koniec roku 154 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BV) co oznacza, że całkowita liczba pacjentów w roku 2018 leczona BV wynosi 160.

W celu oszacowania liczby pacjentów, u których terapia BV była nieskuteczna, wykorzystano analizę weryfikacyjną AOTMiT (AWA) do wniosku refundacyjnego dla preparatu Adcetris® (brentuksymabum vedotin) [22]. Na podstawie AWA Adcetris®, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w rocznym okresie obserwacji dla pacjentów otrzymujących BV wynosiło 67% (na podstawie publikacji Garciaz 2014 [23]). Wynika z tego, że u 33% pacjentów leczonych BV wystąpiła progresja choroby, zatem u tych pacjentów mogło być rozpoczęte leczenie pembrolizumabem.

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań w kolejnych krokach.

**Tabela 14.**  
Oszacowanie liczby pacjentów z chłoniakiem Hodgkina kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem

Parametr	Odsetek	2018
Liczba pacjentów leczonych BV w ramach PL B.77	-	160
Pacjenci z progresją choroby po leczeniu BV	33,00%	53

#### 1.3.4.1.5. Rak urotelialny

Liczebność populacji pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, oszacowano na podstawie danych pochodzących z KRN oraz GUS. Ze względu na stopień zaawansowania choroby (nowotwór miejscowo zaawansowany lub z przerzutami), za punkt wyjściowy

do oszacowania liczby pacjentów przyjęto dane odnośnie liczby zgonów pacjentów z nowotworem złośliwym układu moczowego (kody ICD 10: C65, C66, C67, C68). Do odnalezionych danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2017–2018. Wartość otrzymaną dla roku 2018 przedstawiono poniżej (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Prognozowana liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2018 roku

Rok	Razem
2018	4 044

### Pacjenci u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Na podstawie przeprowadzonego przeszkucia systematycznego (opisanego w rozdziale A.2.1) oszacowano odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia oraz odsetek pacjentów, którzy w I linii leczenia otrzymali platynę. Szczegółowe informacje odnośnie publikacji włączonych do analizy i odnalezionych w nich danych zamieszczono w rozdziale A.2.2. Poniżej zestawiono wartości parametrów wykorzystanych w dalszych obliczeniach (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Pacjenci u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny – zestawienie parametrów

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów leczonych w I linii CTH	75,00%
Odsetek pacjentów otrzymujących w I linii leczenia platynę	72,21%

Poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę osób z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego	-	4 044
Liczba pacjentów leczonych w I linii CTH	75,00%	3 033
Liczba pacjentów leczonych w I linii platyną	72,21%	2 190
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wcześniej zastosowano chemioterapie zawierającą pochodne platyny	-	2 190

### Pacjenci, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia oszacowano na podstawie przeprowadzonego przeszukania systematycznego opisanego w rozdziale A.2.2. Wartość wykorzystana w obliczeniach przedstawiono poniżej (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Odsetek leczonych w I linii chemioterapii

Źródło	Wartość
Sonpavde 2012 [24]	75,00%

Dodatkowo w celu oszacowania liczby pacjentów, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią z wykorzystaniem cisplatyny, z publikacji włączonych do analizy wybrano te, w których odnotowano odpowiednie dane. W żadnej z odnalezionych publikacji nie raportowano odsetka osób, u których niemożliwe było zastosowanie chemioterapii zawierającej cisplatynę. W związku z tym, w analizie przyjęto, że odsetek ten jest równoważny odsetkowi pacjentów, którzy nie otrzymywali chemioterapii zawierającej cisplatynę. Publikacje, w których odnaleziono takie dane zestawiono poniżej (Tabela 19). Dane z odnalezionych publikacji przyjęto w obliczeniach jako średnią ważoną liczbą pacjentów uwzględnionych w badaniach.

**Tabela 19.**  
Odsetek pacjentów nie leczonych chemioterapią zawierającą cisplatynę – zestawienie odnalezionych publikacji

Źródło	Państwo	Czas badania	Populacja	N	n	Odsetek
Galsky 2018 [25]	USA	1 styczeń 2004 – 31 grudzień 2011	Nowo zdiagnozowani pacjenci z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego (kody C65.9, C66.9, C68.0, C67.x), w wieku 66 lat lub więcej, dane z bazy SEER.	717	525	73,22%
Niegisch 2018 [26]	Niemcy	listopad 2009 – czerwiec 2016	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem urotelialnym górnych i dolnych dróg moczowych.	435	148	34,02%
Laurent 2017 [27]	Francja	styczeń 1999 – grudzień 2011	Pacjenci z potwierdzonym histologicznie rakiem pęcherza moczowego w stadium przerzutowym.	193	109	56,48%
Sonpavde 2012 [24]	USA (Texas)	2001 - 2010	Pacjenci w IV stadium zaawansowania nowotworu urotelialnego.	213	106	49,77%
<b>Średnia</b>						<b>57,00%</b>

Oszacowaną liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią z wykorzystaniem cisplatyny zaprezentowano poniżej (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym u osób, które nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego	-	4 044
Liczba pacjentów leczonych w I linii chemioterapią	75,00%	3 033

Parametr	Odsetek	2018
Liczba pacjentów, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę	57,00%	1 729
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę	-	1 729

#### 1.3.4.1.6. Rak głowy i szyi

Zgodnie z „Ogólnopolskim programem profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi” na lata 2016-2023 [28] do nowotworów szyi i głowy zalicza się ponad 20 różnych lokalizacji anatomicznych, wg klasyfikacji ICD-10 są to kody: C00-C15, C30-C33, C69 oraz C73. Liczebność populacji osób z rakiem szyi i głowy oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów [5] dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2016-2018. Otrzymane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Oszacowana liczba zachorowań na raka głowy i szyi – prognoza na lata 2016–2018

Rozpoznanie	Rok		
	2016	2017	2018
C00	346	333	321
C01	240	252	263
C02	505	516	526
C03	153	158	164
C04	466	477	488
C05	159	164	168
C06	219	227	235
C07	319	328	336
C08	92	92	92
C09	596	615	634
C10	301	306	311
C11	196	198	200
C12	139	147	154
C13	345	356	367
C14	159	158	157
C15	1 334	1 340	1 345
C30	101	102	104
C31	148	150	152
C32	2 241	2 219	2 198

Rozpoznanie	Rok		
	2016	2017	2018
<b>C33</b>	26	24	22
<b>C69</b>	326	337	347
<b>C73</b>	3 104	3 219	3 335
<b>Razem</b>	<b>11 515</b>	<b>11 717</b>	<b>11 920</b>

W celu odnalezienia odsetków niezbędnych do oszacowania liczby pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq$  50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu, niesystematycznie przeszukano zasoby sieci Internet. Odsetek pacjentów z nowotworem płaskonabłonkowym zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej dla leku Opdivo (analiza weryfikacyjna dla wniosku o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny) [29]. W odnalezionym dokumencie odnotowano, że rak płaskonabłonkowy stanowi 92,13% spośród wszystkich nowotworów głowy i szyi. Dane odnośnie odsetka pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby zaczerpnięto z „Ogólnopolskiego programu profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi” na lata 2016-2023 [28] (wartość szczytana z wykresu, ok .23,77%)

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię zaczerpnięto z publikacji Ruback 2012 [30] (24,20%), natomiast odsetek pacjentów otrzymujących CTH na bazie platyny oszacowano na podstawie publikacji Peron 2014 [31] Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby określono na podstawie wartości odnotowanych w publikacji Jehn 2008 [32] (82,61%). Ostatnim kryterium niezbędnym do wyznaczenia liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia preparatem Keytruda® jest odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq$  50%. W publikacji Muller 2017 [33] odnotowano liczbę pacjentów z wysokim oraz niskim odsetkiem komórek nowotworowych. W analizie wykorzystane dane dotyczące ekspresji PD-L1 z wysokim odsetkiem komórek nowotworowych (21,50%). Zestawienie wszystkich parametrów wykorzystanych w obliczeniach wraz z oszacowaną liczebnością populacji kwalifikującej się do leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Oszacowanie liczby nowych przypadków płaskonabłonkowego raka głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia preparatem Keytruda®

Parametr	Odsetek	2018
<b>Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem głowy i szyi</b>	-	11 920
<b>Liczba pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym</b>	92,13%	10 982
<b>Liczba pacjentów z przerzutami (stadium IV)</b>	23,77%	2 610
<b>Liczba pacjentów otrzymujących chemioterapię</b>	24,20%	632
<b>Liczba pacjentów otrzymujących leczenie na bazie platyny</b>	72,22%	456

Parametr	Odsetek	2018
Liczba pacjentów, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia wystąpiła progresja choroby	82,61%	377
Liczba pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 z TPS $\geq$ 50%	21,50%	81
Liczba dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawrotowym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq$ 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	-	81

#### 1.3.4.1.7. Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia tj. preparat Keytruda® może mieć zastosowanie to około 9 943 pacjentów (Tabela 23).

Tabela 23.  
Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie

Nr	Rok	2018
I	Liczba dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniakiem	991
II	Liczba dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu (NDRP) z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq$ 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	3 287
III	Liczba dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 305
II + III	Liczba pacjentów z NDRP kwalifikująca się do I linii leczenia (niepowtarzający się pacjenci z grupy II i grupy III) <sup>a</sup>	7 701
IV	Liczba dorosłych pacjentów z NDRP, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq$ 1%, u których zastosowano wcześniej przyjemniej jeden schemat chemioterapii	2 933
V	Liczba dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem vedotin, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin	53
VI	Liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	2 190
VII	Liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę	1 729
VIII	Liczba dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawrotowym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq$ 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	81
	<b>Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</b>	<b>15 677</b>

a) przy uwzględnieniu, że 1 891 pacjentów kwalifikuje się zarówno do grupy II jak i III

## 1.4. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC18 [1].

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [1].

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny [1].

Ponadto pembrolizumab jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów do leczenia raka urotelialnego, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę, a także do leczenia zaawansowanego czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami oraz nawrotowego lub opornego na leczenie klasycznego chłoniaka Hodgkina (szczegóły w ChPL pembrolizumabu) [1].

Pembrolizumab należy podawać pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Zalecana dawka pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego to 200 mg co 3 tyg., podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 min. Istnieje możliwość modyfikacji dawki, zgodnej z ChPL, w zależności od indywidualnej tolerancji pembrolizumabu przez pacjenta [1].

Produkt leczniczy Keytruda® został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme B.V. dnia 17 lipca 2015 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [1].

Aktualnie produkt leczniczy Keytruda® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [1].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Keytruda® (Merck Sharp & Dohme B.V.) [1].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].



## 1.5. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków i świadczeń obie perspektywy są tożsame.
- Liczebność populacji docelowej określono na podstawie rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT z dnia 21 listopada 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny”[34].
- Przyjęto równomierne włączanie pacjentów do proponowanego programu lekowego w ciągu roku.
- W scenariuszu istniejącym założono, że 1/3 spośród wszystkich pacjentów stosować będzie paklitaksel, 1/3 docetaksel oraz 1/3 gemcytabinę.
- W scenariuszu nowym założono, że wszyscy pacjenci (100%) będą stosowali preparat Keytruda®.
- Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej [35] dotyczących rozkładu kohorty w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym schematem dla horyzontu dwuletniego.
- Koszty monitorowania terapii w ramach programu lekowego naliczane są tygodniowo w ciągu całego okresu leczenia, natomiast koszty monitorowania chemioterapii rozliczane są średnio co 6,5 tygodnia (8 razy w roku).
- Przyjęto, że leki będą podawane w ramach jednodniowej hospitalizacji. Koszty podania leków naliczane są w cyklach, w których następuje podanie.
- Założono (zgodnie z analizą ekonomiczną [35]) że w przypadku progresji, 67% pacjentów leczonych pembrolizumabem oraz 85% pacjentów leczonych komparatorami otrzymuje kolejną linię aktywnego leczenia. Pozostałym pacjentom naliczane są koszty opieki paliatywnej (koszt wizyty specjalistycznej rozliczanej w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, którą pacjent odbywa co dwa tygodnie). Dodatkowo w przypadku zgonu pacjenta naliczane są koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym. Koszty te naliczane są w cyklu, w którym wystąpił zgon.
- Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych naliczane są na początku leczenia.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W poniższej tabeli (Tabela 24) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 24.**  
**Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

Parametr	Źródło	Referencje
<b>Populacja docelowa</b>	Liczebność populacji docelowej Rekomendacja nr 85/2011 Prezesa AOTMiT®	[34]
<b>Rozpowszechnienie</b>	Scenariusz istniejący	Założenie
	Scenariusz nowy	Założenie
<b>Zużycie zasobów</b>	Dawkowanie	ChPL Keytruda, oryginalny model, publikacja Albers 2002
	Średnia powierzchnia ciała pacjentów	Oryginalny model
<b>Koszty</b>	Koszty preparatu Keytruda®	Dane otrzymane od zamawiającego
	Koszty komparatorów	Obwieszczenie MZ, IkarPro, Statystyki JGP,
	Koszty diagnostyki i monitorowania	Zarządzenia: Nr: 64/2018/DSOZ, 56/2018/DGL, 22/2018/DSOZ, 127/2017/DSOZ
	Koszty podania leku	Zarządzenia Nr: 75/2018/DGL, 56/20178/DGL,
	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Statystyki JGP, Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ
	Koszty leczenia w kolejnej linii	Założenie
	Koszty opieki paliatywnej	Zarządzenie 64/2018/DSOZ
	Koszty opieki terminalnej	Informator o umowach NFZ, Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ

## 2. Metodyka i dane źródłowe

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową kwalifikującą się do leczenia preparatem Keytruda® jako pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie w populacji docelowej preparatu Keytruda® oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie.
3. Określono schematy dawkowania, koszty leków, podania, monitorowania i diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego, monitorowania chemioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia po wystąpieniu progresji, a także opieki terminalnej.
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2020 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2020 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Keytruda® ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. 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 (od A do G). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

### 2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2013, 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 2 kwietnia 2012 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 [46], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków oraz świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Keytruda® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [47] 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 [48], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

## 2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego *Leczenie raka urotelialnego pembrolizumabem (ICD – 10 C65, C66, C67, C68)* [49], czyli osoby spełniające łącznie następujące warunki:

- histologiczne potwierdzenie raka urotelialnego (rak z nabłonka przejściowego dróg moczowych) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
- zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST,
- niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (progresja po 1. linii leczenia paliatywnego) lub wznowa w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego,
- brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 we wskazaniu rak urotelialny,
- rozpoczęcie leczenia pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia,
- brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu,
- wiek  $\geq 18$  lat,
- stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-2,

- wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:
  - liczba leukocytów  $\geq 2000/\mu\text{L}$ ,
  - liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 1000/\mu\text{L}$ ,
  - liczba płytek  $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$ ,
  - stężenie hemoglobiny  $\geq 9\ \text{g/dL}$  lub  $\geq 5,6\ \text{mmol/L}$ ,
  - stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ,
  - aktywność AST/ALT  $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ , stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ,
- brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Szczegółowe wyniki przeszukania przedstawiono w rozdziale A.2. Z przeprowadzonych oszacowań wynika, że liczba dorosłych pacjentów w Polsce z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny może wynosić około 1 100 osób.

Dodatkowo w ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono analizę weryfikacyjną dla leku Opdivo (niwolumab) dla wskazania: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny [50] oraz Rekomendację nr 85/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011r.[34].

**Analiza weryfikacyjna dla leku Opdivo® (Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny) z dnia 28 marca 2018r. [50]**

W analizie weryfikacyjnej przedstawiono opinię eksperta dotyczącą liczby pacjentów, u których możliwe będzie zastosowanie preparatu Opdivo® (w przypadku jego refundacji). Zgodnie z opinią eksperta zawartą w ww. analizie weryfikacyjnej, leczenie niwolumabem będzie możliwe u ok. 500 osób rocznie. Jednocześnie ekspert zaznaczył, iż realny dostęp do terapii będzie możliwy u 50% chorych z tej grupy, a więc u 250 chorych rocznie. Analitycy Agencji potwierdzili, że jest to zbieżne z wartościami uwzględnionymi przez wnioskodawcę, a równocześnie nie mieli zastrzeżeń do oszacowań populacji docelowej. Należy zaznaczyć, iż preparat Opdivo® [51] ma takie samo wskazanie jak preparat Keytruda®, zatem oszacowania populacji docelowej są zbieżne.

Przedstawiony powyżej sposób oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających każdego roku leczenie nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny przyjęto w analizie dla leku Keytruda. Przyjęto, iż

wskazana przez eksperta roczna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie (250 osób) stanowi będzie wariant minimalny analizy. W tym wariantcie również przyjęto, iż rozpowszechnienie pembrolizumabu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w scenariuszu nowym będzie wynosić 100%, zgodnie z opisem zawartym w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

**Rekomendacja nr 85/2011 Prezesa AOTMiT z dnia 21 listopada 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny”**

W odnalezionym dokumencie odnotowano, że według szacunków eksperta klinicznego, w Polsce corocznie może być około 300 osób kwalifikujących się do leczenia zaawansowanego raka przejściowo-komórkowego pęcherza moczowego w ramach II linii.

### **Dane Wnioskodawcy**

W marcu 2019 roku zostało zorganizowane przez Wnioskodawcę spotkanie z ekspertami w trakcie którego omawiano m.in. kwestię oszacowania populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego w niniejszej analizie programu lekowego. Zgodnie z wynikami oszacowań eksperckich, liczba pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego wyniesie rocznie ok 270 osób, co jest zbieżne z przyjętymi w analizie podstawowej założeniami dotyczącymi wielkości populacji docelowej.

### **Podsumowanie**

Finalnie, ze względu na rozbieżność oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie przeprowadzonego przeszukania doniesień naukowych z wartościami raportowanymi w odnalezionych ma drodze niesystematycznego wyszukiwania publikacjach (analiza weryfikacyjna Opdivo® (niwolumab) [50], Rekomendacja nr 85/2011 Prezesa AOTMiT [34]) zdecydowano się nie uwzględniać w niniejszej analizie wartości otrzymanych na podstawie systematycznego przeszukania bazy PubMed. Przeszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych może wynikać z faktu, że odnalezione publikacje nie są badaniami polskimi, dodatkowo poszczególne parametry zaczerpnięto z różnych publikacji. Mając na uwadze powyższe, w ramach oszacowania populacji docelowej niniejszej analizy wykorzystano dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej Opdivo® (niwolumab) [50] oraz w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT [34]. Wartość odnotowaną w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT [34] uwzględniono w ramach analizy podstawowej. Założono, że w każdym roku liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do programu będzie taka sama. Wartość raportowaną w analizie weryfikacyjnej Opdivo® (niwolumab) [50] wykorzystano w ramach analizy wrażliwości, jako wariant minimalny populacji, natomiast w wariantcie maksymalnym założono, że liczebność populacji będzie wynosiła 350 pacjentów.

W tabeli poniżej (Tabela 25) zaprezentowano dane wykorzystane w analizie.

**Tabela 25.**  
**Wartości parametrów populacyjnych wykorzystane w analizie**

Wariant analizy	Wartość		Źródło
	I rok	II rok	
Analiza podstawowa	300	300	Rekomendacja 85/2011 Prezesa AOTMiT [34]
Wariant minimalny (wariant A1)	250	250	analiza weryfikacyjna Opdivo® (niwolumab) [50]
Wariant maksymalny (wariant A2)	350	350	Założenie

## 2.6. Rozpowszechnienie w populacji docelowej

### 2.6.1. Scenariusz istniejący

Zgodnie z przeprowadzoną analizą kliniczną, komparatorami w niniejszej analizie są docetaksel oraz paklitaksel.

Dodatkowo w opublikowanych na stronie AOTMiT-u uwagach do Analizy Weryfikacyjnej dla Opdivo® zawarto opinię eksperta klinicznego, który stwierdził, iż „gemcytabina choć nie może być uznana za standard postępowania, jest (...) dość powszechnie stosowana jako opcja terapii systemowej w II linii” [50]. Zatem dodatkowo w ramach niniejszej analizy rozważono gemcytabinę jako komparator.

Paklitaksel oraz gemcytabina finansowane są w ramach chemioterapii również w innych jednostkach chorobowych, dlatego ich zużycie w ramach katalogu chemioterapii nie będzie odpowiadało zużyciu wyłącznie wśród pacjentów z rakiem urotelialnym. Natomiast docetaksel w analizowanym wskazaniu finansowany jest wyłącznie w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

W AWA Opdivo® przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem C65, C66, C67 oraz C68 w latach 2012-2017 z podziałem na stosowane leki. Według zaprezentowanych danych, znacznie więcej osób stosuje gemcytabinę niż paklitaksel, jednak, jak podkreślają sami analitycy AOTMiT, „może to wynikać z faktu, iż z udostępnionych danych nie można wyodrębnić poszczególnych linii leczenia, natomiast gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) jest wg wytycznych klinicznych zalecanym schematem w I linii leczenia (...)”. Zatem przedstawione w poniższej tabeli dane nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Liczba pacjentów z rozpoznaniem C65, C66, C67, C68 wg ICD-10 (dane NFZ)**

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD – 10:	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
C65 – rak miedniczki nerkowej	2 469	2 446	2 570	2 825	2 831	2 349
C66 – rak moczowodu	1 035	1 134	1 179	1 290	1 357	1 202

<b>C67– rak pęcherza moczowego</b>	48 525	50 515	52 395	54 585	56 948	52 502
<b>C68 – rak innych i nieokreślonych narządów moczowych</b>	1 306	1 242	1 143	1 190	1 163	833
<b>Łącznie, w tym:</b>	53 335	55 337	57 287	59 890	62 299	56 886
<b>leczonych paklitakselem</b>	124	155	182	214	239	219
<b>leczonych gemcytabiną</b>	1 522	1 340	1 449	1 646	1 737	1 444

\*- dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń - wrzesień

Na podstawie dostępnych danych nie ma możliwości oszacowania jak obecnie rozkładają się udziały terapii rozważanymi komparatorami w populacji docelowej analizy. Przyjęto równe udziały każdej z analizowanych opcji leczenia. W poniższej tabeli podsumowano rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
**Rozpowszechnienie – scenariusz istniejący**

Schemat	I rok	II rok
<b>Pembrolizumab</b>	0%	0%
<b>Paklitaksel</b>	33,3%	33,3%
<b>Docetaksel</b>	33,3%	33,3%
<b>Gemcytabina</b>	33,3%	33,3%

## 2.6.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu zakładającym finansowanie pembrolizumabu ze środków publicznych założono, że pembrolizumab, jako lek skuteczniejszy od obecnie dostępnych terapii stosowanych wśród pacjentów z populacji docelowej, będzie leczeniem z wyboru, tzn. jego rozpowszechnienie będzie docelowo wynosiło 100%.

W analizie przyjęto, że co tydzień leczenie (wśród pacjentów z populacji docelowej) zostanie rozpoczęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w ostatnim tygodniu osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku.

**Tabela 28.**  
**Rozpowszechnienie – scenariusz nowy**

Schemat	I rok	II rok
<b>Pembrolizumab</b>	100%	100%
<b>Paklitaksel</b>	0%	0%
<b>Docetaksel</b>	0%	0%
<b>Gemcytabina</b>	0%	0%



## 2.7. Średnia powierzchnia ciała

Dane odnośnie powierzchni ciała pacjentów odnaleziono w następujących źródłach:

- dane GUS dotyczące populacji ogólnej Polski [52, 53],
- oryginalny model,
- analiza przeprowadzona dla niwolumabu [54].

Średnia powierzchnia ciała Polaków, na podstawie danych GUS, wynosi około 1,86 m<sup>2</sup>. W oryginalnym modelu średnia powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie █████ m<sup>2</sup>. Natomiast w analizie przeprowadzonej dla preparatu Opdivo® w analogicznym wskazaniu przyjęto wartość 1,81 m<sup>2</sup>.

Mając na uwadze powyższe, w analizie podstawowej uwzględniono dane z oryginalnego modelu. W analizie wrażliwości (wariant B1) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości 1,81 m<sup>2</sup> – zgodnie z analizą dla Opdivo®. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Średnia powierzchnia ciała pacjentów z rakiem urotelialnym – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Wartość	Źródło danych
Podstawowy	█████ m <sup>2</sup>	Oryginalny model
Analiza wrażliwości (wariant B1)	1,81 m <sup>2</sup>	Analiza dla Opdivo [54]

## 2.8. Dawkowanie

Dawkowanie dla pembrolizumabu przyjęto zgodnie z zapisami ChPL [4]. Ze względu na brak wskazania w raku urotelialnym, w ChPL dla paklitakselu oraz docetakselu nie wyszczególniono informacji dotyczących dawkowania tych leków w analizowanym wskazaniu. Nie ma również informacji odnośnie dawkowania w ramach poza rejestracyjnego stosowania wymienionych substancji. W związku z tym dawkowanie paklitakselu oraz docetakselu przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem. Dane odnośnie dawkowania wymienionych substancji wykorzystane w oryginalnym modelu zaczerpnięte zostały ze strony CMS [55] (Centers for Medicare & Medicaid Services), agencji działającej w ramach Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej Stanów Zjednoczonych zarządzającą programami: ubezpieczeń społecznych i pomocy socjalnej w Stanach Zjednoczonych. W przypadku gemcytabiny dawkowanie określono na podstawie abstraktu do publikacji Albers 2002 [36]. W poniższej tabeli podsumowano dawkowanie uwzględnione w analizie (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Dawkowanie leków w leczeniu raka urotelialnego w drugiej linii

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania
Pembrolizumab	200 mg	1 raz na dobę co 3 tyg.

<b>Paklitaxel</b>	175 mg/m <sup>2</sup> p.c.	1 raz na dobę co 3 tyg.
<b>Docetaxel</b>	75 mg/m <sup>2</sup> /p.c.	1 dzień 3-tygodniowego cyklu
<b>Gemcytabina</b>	1250 mg/m <sup>2</sup> p.c.	1. i 8. dzień 21 dniowego cyklu

p.c. – powierzchnia ciała

## 2.9. Koszty

### 2.9.1. Koszt preparatu Keytruda®

Cenę zbytu netto preparatu Keytruda® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%. Wyznaczona cena hurtowa pembrolizumabu jest zgodna z aktualnie obowiązującą ceną hurtową preparatu Keytruda®. Obecnie preparat Keytruda® refundowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych w grupie 1143.0 - Pembrolizumab. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w kolejnym wskazaniu, grupa limitowa pozostanie taka sama.

Tabela 31.  
Koszt preparatu Keytruda®

Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	Maksymalna cena hurtowa
100 mg	1 fiol	5901549325126	14 902,58 zł	16 094,79 zł	16 899,53 zł	16 899,53 zł	█

Na podstawie schematu dawkowania przyjętego w rozdziale 2.8 oszacowano koszt na podanie █ (Tabela 32). Koszty leku naliczane są raz na trzy tygodnie – zgodnie z dawkowaniem.

Tabela 32.  
Koszt terapii pembrolizumabem

Opcja analizy	Cena za mg substancji	Koszt na podanie
█	█	█
█	169,00 zł	33 799,06 zł

### 2.9.2. Koszty komparatorów

W niniejszej analizie rozważono następujące komparatory:

- paklitaksel,
- gemcytabinę,
- docetaksel.

### Paklitaksel oraz gemcytabina

koszty substancji czynnych określono na podstawie obwieszczenia MZ [2]. W opcji uwzględniono realne koszty jednostkowe analizowanych leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach Departamentu Gospodarki Lekami NFZ (DGL) kwot refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań (realne koszty leków zostały wyznaczone jako iloraz kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań). W obliczeniach uwzględniono średnie roczne koszty przy zastosowaniu danych z okresu październik 2017 – wrzesień 2018 (na podstawie danych z serwisu IKAR pro [3]).

W tabeli poniżej przedstawiono leki znajdujące się aktualnie na liście leków refundowanych zawierające paklitaksel oraz gemcytabinę oraz ich ceny za 1 mg oszacowane na podstawie obowiązującego Obwieszczenia MZ [2] oraz aktualnych danych sprzedażowych [3] (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Koszt paklitakselu na podstawie obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 10.2017-09.2018	Kwota refundacji 10.2017-09.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	DGL
Paclitaxel-Ebewe	5909990018383	34,02 zł	66283	32 323,01 zł	1,13 zł	0,49 zł
Paclitaxel-Ebewe	5909990018390	113,40 zł	1208409	499 628,97 zł	1,13 zł	0,41 zł
Paclitaxel-Ebewe	5909990018406	170,10 zł	324510	126 969,85 zł	1,13 zł	0,39 zł
Paclitaxel-Ebewe	5909990018420	340,20 zł	6122974	2 130 162,54 zł	1,13 zł	0,35 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874347	28,35 zł	0	0,00 zł	0,95 zł	
PACLITAXEL KABI	5909990874446	317,52 zł	2361767	563 882,00 zł	0,53 zł	0,24 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874361	55,57 zł	642150	225 416,81 zł	0,56 zł	0,35 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874385	79,38 zł	0	0,00 zł	0,53 zł	0,00 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874408	158,76 zł	2241642	598 085,45 zł	0,53 zł	0,27 zł
Paclitaxelum Accord	5909991037086	79,38 zł	176166	86 315,82 zł	0,53 zł	0,49 zł
Paclitaxelum Accord	5909990840267	15,31 zł	104767	47 816,76 zł	0,51 zł	0,46 zł

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 10.2017-09.2018	Kwota refundacji 10.2017-09.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	DGL
<b>Paclitaxelum Accord</b>	5909990840274	51,03 zł	2054353	729 517,47 zł	0,51 zł	0,36 zł
<b>Paclitaxelum Accord</b>	5909990840281	153,09 zł	2826718	991 807,95 zł	0,51 zł	0,35 zł
<b>Paclitaxelum Accord</b>	5909991037093	272,16 zł	2387430	848 328,48 zł	0,45 zł	0,36 zł
<b>Sindaxel</b>	5909990976010	42,78 zł	5878	4 817,01 zł	1,43 zł	0,82 zł
<b>Sindaxel</b>	5909990976027	104,78 zł	93347	35 749,23 zł	1,05 zł	0,38 zł
<b>Sindaxel</b>	5909990976034	885,65 zł	91041	64 305,30 zł	3,42 zł	0,71 zł
<b>Sindaxel</b>	5909990668878	309,58 zł	522703	399 833,25 zł	1,03 zł	0,76 zł
<b>Średnia</b>					<b>0,76 zł</b>	<b>0,35 zł</b>

Tabela 34. Koszt gemcytabiny na podstawie obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 10.2017-09.2018	Kwota refundacji 10.2017-09.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	DGL
<b>GEMCIT</b>	5909990775200	19,28 zł	1336	128,79 zł	0,10 zł	0,10 zł
<b>GEMCIT</b>	5909990775224	70,88 zł	0	0,00 zł	0,07 zł	-
<b>GEMCIT</b>	5909990818143	130,41 zł	0	0,00 zł	0,07 zł	-
<b>Gemcitabine Accord</b>	5909990976096	124,74 zł	540526	23 808,56 zł	0,08 zł	0,04 zł
<b>Gemcitabinum Accord</b>	5909990976102	176,90 zł	25678840	1 144 114,99 zł	0,09 zł	0,04 zł
<b>Gemcitabinum Accord</b>	5909990976089	88,45 zł	19318338	997 352,46 zł	0,09 zł	0,05 zł
<b>Gemcitabinum Accord</b>	5909990976072	18,71 zł	1725337	121 467,27 zł	0,09 zł	0,07 zł
<b>Gemsol</b>	5909990871032	113,40 zł	14966824	733 382,47 zł	0,11 zł	0,05 zł
<b>Gemsol</b>	5909990871049	226,80 zł	45266474	2 237 969,70 zł	0,11 zł	0,05 zł
<b>Gemsol</b>	5909990870998	28,35 zł	2149216	155 195,10 zł	0,14 zł	0,07 zł
<b>Średnia</b>					<b>0,10 zł</b>	<b>0,05 zł</b>

Na podstawie schematu dawkowania (patrz rozdz. 2.8) oraz średniej powierzchni ciała pacjentów (patrz rozdz. 2.7) oszacowano koszt na podanie paklitakselu oraz gemcytabiny (Tabela 35). Koszty paklitakselu naliczane są raz na trzy tygodnie, natomiast gemcytabiny dwa razy w ciągu trzech tygodni.

**Tabela 35.**  
Koszt za 1 mg paklitakselu oraz uwzględniony w analizie

Schemat leczenia		Cena za mg substancji	Koszt na podanie
Paklitaksel		0,35 zł	112,62 zł
		0,76 zł	247,46 zł
Gemcytabina		0,05 zł	114,17 zł
		0,10 zł	238,78 zł

### Docetaksel

Ze względu na sposób finansowania docetakselu w analizowanym wskazaniu tj. w ramach jednorodnych grup pacjentów, koszt terapii oszacowano na podstawie statystyk JGP za rok 2016 jako wartość hospitalizacji dla grupy JGP: *L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych* [37] (brak dostępnych aktualniejszych danych). Przyjęto, że uwzględniony koszt zawiera koszt substancji leczniczej, koszt podania leku oraz koszt monitorowania terapii jednego pacjenta. W analizie założono, że koszt ten będzie naliczany w momencie podania leku. Wartość uwzględnioną w analizie przedstawiono w tabeli (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
Koszt docetakselu na podanie – wartość w analizie

Źródło	Koszt jednorazowy na podanie
Statystyki JGP: L08 Nowotwory nerek i dróg moczowych [37]	3 007,59 zł

### 2.9.3. Koszty diagnostyki

Koszty diagnostyki w przypadku leczenia preparatem Keytruda® oszacowano na podstawie badań wyszczególnionych w proponowanym programie lekowym *Leczenie raka urotelialnego pembrolizumabem (ICD-10 C65, C66, C67, C68)* [49]. Badania wymagane do przeprowadzenia w ramach kwalifikacji i monitorowania leczenia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
Badania wymagane przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia, zgodnie z proponowanym programem lekowym

Kwalifikacja	Monitorowanie
histologiczne potwierdzenie raka urotelialnego	
diagnostyka obrazowa umożliwiająca ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK, PET lub MRI	diagnostyka obrazowa umożliwiająca ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK, PET lub MRI
pomiar masy ciała	-
pełne badanie przedmiotowe	-
ocena sprawności w skali ECOG	-
test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym	-

Kwalifikacja	Monitorowanie
elektrokardiogram (EKG)	-
morfologia z rozmazem	morfologia z rozmazem
aminotransferazy (ALT lub AST)	aminotransferazy (ALT lub AST)
bilirubina całkowita	bilirubina całkowita
kreatynina	kreatynina
glukoza	glukoza
elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia)	elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia)
TSH	TSH
wolna T4	wolna T4
badanie ogólne moczu.	badanie ogólne moczu
ocena działań niepożądanych	ocena działań niepożądanych

### 2.9.3.1. Koszt badań przy kwalifikacji do programu lekowego

Koszt świadczeń wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjenta do programu lekowego oszacowano na podstawie aktualnej wyceny wymienionych badań. Do każdego z wymienionych badań przypisano numer listy na podstawie charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [38]). W kolejnym kroku, na podstawie przedstawionych w ww. zarządzeniu warunków przypisano odpowiednie świadczenia specjalistyczne do poszczególnych grup świadczeń (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
Kwalifikacja do programu lekowego – badania uwzględnione w proponowanym programie lekowym

Badanie	Lista	Świadczenie
histologiczne potwierdzenie raka urotelialnego	Z1	Z90 Inne miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki skóry
pomiar masy ciała	W1	
pełne badanie przedmiotowe	W1	
ocena sprawności w skali ECOG	W1	
test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym	W2	
elektrokardiogram	W1	
morfologia z rozmazem	W1	
Parametry biochemiczne	aminotransferazy (ALT lub AST)	W1
	bilirubina całkowita	W1
	kreatynina	W1
	glukoza	W1
	stężenie sodu	W1
	stężenie potasu	W1

W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu

Badanie	Lista	Świadczenie
stężenie wapnia	W1	
TSH	W1	
wolna T4	W1	
badanie ogólne moczu	W1	

Uwzględniając dane zawarte w Zarządzeniu Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [38] określono wycenę punktową świadczeń wymienionych powyżej. Średnią wartość punktu oszacowano na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2018 ważony wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie urologii. Otrzymane wartości zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
**Wycena testów diagnostycznych**

Kod świadczenia	Opis świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.31.00.0000090	Z90 Inne miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki skóry	187	0,99 zł	184,78 zł
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	0,99 zł	64,23 zł

Koszt pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) oszacowano oddzielnie na podstawie Zarządzenia Nr 127/2017/DSOZ Prezesa NFZ [41] jako *pozytonową tomografię emisyjną (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków grupy I*. Natomiast badanie tomografii komputerowej (TK) oraz badanie rezonansu magnetycznego (MRI) wyceniono na podstawie Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [40] odpowiednio jako *TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego* oraz *MR badanie jednego odcinka kręgosłupa lub kanału kręgowego bez wzmocnienia kontrastowego*. Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami za 2018r., ważonymi wielkością poszczególnych kontraktów dla odpowiednich świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
**Wycena pozostałych świadczeń kontraktowanych odrębnie**

Kod świadczenia	Opis świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.10.00.0000103	pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2714	0,97 zł	2 639,49 zł
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192	0,98 zł	188,35 zł
5.03.00.0000118	MR badanie jednego odcinka kręgosłupa lub kanału kręgowego bez wzmocnienia kontrastowego	322	0,99 zł	319,04 zł

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, w ramach kwalifikacji wykonuje się jedno z wymienionych badań: TK, PET lub MRI. W analizie podstawowej założono, że u wszystkich pacjentów wykonywany będzie wyłącznie rezonans magnetyczny, jako środkowa cena wymienionych badań. Natomiast w ramach analizy wrażliwości przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci będą mieli wykonywany PET.

W poniższej tabeli podsumowano koszty kwalifikacji do programu lekowego uwzględnione w analizie (Tabela 41)

**Tabela 41.**  
**Koszt kwalifikacji do programu lekowego – wartość w analizie**

Opcja analizy	Koszt badań diagnostycznych	Koszt diagnostyki obrazowej (TK, PET lub MRI)	Łączny koszt
<b>Analiza podstawowa</b>	249,01 zł	319,04 zł	568,04 zł
<b>Analiza wrażliwości</b>	249,01 zł	2 639,49 zł	2 888,50 zł

### 2.9.3.2. Koszt badań monitorujących leczenie w programie lekowym

Przyjęto, że badania laboratoryjne uwzględnione w ramach monitorowania leczenia będą rozliczane, podobnie jak w przypadku kwalifikacji do programu lekowego, w ramach ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych zgodnie z Zarządzeniem Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [38]. Wszystkie badania laboratoryjne wymienione w tabeli powyżej (Tabela 38) znajdują się na liście podstawowej W1 zawartej w wyżej wymienionym zarządzeniu. Wszystkie te badania mogą być rozliczone w ramach *Świadczenia specjalistycznego 2-go typu* (Tabela 39).

Koszty badań: pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), tomografii komputerowej (TK) oraz rezonansu magnetycznego (RM) oszacowano w taki sam sposób, jak w ramach kwalifikacji do programu lekowego (Tabela 40).

Analogicznie, jak w przypadku wyceny kwalifikacji do programu lekowego, koszt monitorowania oszacowano przy założeniu, że w analizie podstawowej u wszystkich pacjentów wykonywany będzie wyłącznie rezonans magnetyczny, natomiast w ramach analizy wrażliwości przyjęto, że wszyscy pacjenci będą mieli wykonywane badanie PET.

### 2.9.3.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano koszty diagnostyki przy uwzględnieniu, że badania wykonywane w ramach monitorowania leczenia przeprowadzane są średnio 5,8 razy w roku, natomiast diagnostyka obrazowa 4 razy w roku (Tabela 43). Analogicznie jak w przypadku wyceny kwalifikacji do programu lekowego, koszt monitorowania oszacowano przy założeniu, że w analizie podstawowej u wszystkich pacjentów wykonywany będzie wyłącznie rezonans magnetyczny, natomiast w ramach analizy wrażliwości przyjęto, że wszyscy pacjenci będą mieli wykonywane badanie PET.



**Tabela 42.**  
**Koszt diagnostyki w programie lekowym**

Parametr	I rok		II rok i kolejne lata	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
<b>Koszt badań przy kwalifikacji</b>	568,04 zł	2 888,50 zł	-	-
<b>Koszt badań przy monitorowaniu</b>	1 648,52 zł	10 930,33 zł	1 648,52 zł	10 930,33 zł
<b>Razem</b>	2 216,56 zł	13 818,82 zł	1 648,52 zł	10 930,33 zł

W analizie konserwatywnie wykorzystano wartość oszacowane dla I roku. W poniższej tabeli zestawiono roczne koszty diagnostyki w programie lekowym oraz oszacowano koszt tygodniowy.

**Tabela 43.**  
**Roczny koszt monitorowania leczenia w programie lekowym**

Opcja analizy	Roczny koszt	Tygodniowy koszt*
<b>Analiza podstawowa</b>	2 216,56 zł	42,63 zł
<b>Analiza wrażliwości (scenariusz C1)</b>	13 818,82 zł	265,75 zł

\* - przy założeniu, że rok ma 52 tygodnie

#### 2.9.3.4. Monitorowanie w chemioterapii

W niniejszej analizie przyjęto, że zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ [39], monitorowanie pacjentów przyjmujących paklitakselu oraz gemcytabinę jest rozliczane w ramach świadczenia *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Świadczenie to może być rozliczane nie częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. W analizie przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają 8 razy w roku (średni co 6,5 tygodnia). Koszty monitorowania leczenia paklitakselem i gemcytabiną naliczane są w tygodniu w którym pacjent odbywa wizytę monitorującą (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
**Koszt monitorowania chemioterapii**

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
<b>5.08.05.0000008</b>	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00 zł	270,40 zł

W analizie przyjęto, że koszt monitorowania docetakselu został uwzględniony w koszcie terapii omówionym w rozdziale 2.9.2. W związku z tym, w niniejszej analizie nie naliczono dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem pacjentów otrzymujących docetaksel.

## 2.9.4. Koszty podania leku

### Pembrolizumab

Koszt podania pembrolizumabu został oszacowany na podstawie Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ [42]. W analizie przyjęto, że podanie leku będzie rozliczane w ramach świadczenia: *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie leku odbywa się w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Wartości wykorzystane w ramach analizy podstawowej i analizy wrażliwości zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
Koszt podania pembrolizumabu – wartości uwzględnione w analizie

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,00 zł	108,16 zł

### Paklitaxel oraz gemcytabina

Koszt podania paklitakselu oraz gemcytabiny oszacowano na podstawie danych zawartych w Zarządzeniu Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ [39]. Przyjęto, że podanie leku będzie rozliczane w ramach świadczenia: *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie leku odbywa się w ramach świadczenia *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*. Wartości wykorzystane w ramach analizy podstawowej i analizy wrażliwości zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
Koszt podania paklitakselu oraz gemcytabiny – wartości uwzględnione w analizie

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	378,56	1,00 zł	378,56 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	108,16	1,00 zł	108,16 zł

## Docetaksel

W analizie przyjęto, że koszt podania docetakselu został uwzględniony w koszcie terapii omówionym w rozdziale 2.9.2. W związku z tym, w niniejszej analizie nie naliczono dodatkowych kosztów związanych z podaniem docetakselu.

## Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano koszty podania substancji analizowanych w niniejszej analizie. Koszt podania naliczany jest w tygodniu w którym następuje podanie leku. (Tabela 47)

**Tabela 47.**  
Koszt jednego podania leków – wartości uwzględnione w analizie

Opcja analizy	Pembrolizumab	Paklitaksel	Gemcytabina	Docetaksel
<b>Analiza podstawowa</b>	486,72 zł	378,56 zł	378,56 zł	0,00 zł
<b>Analiza wrażliwości (scenariusz D1)</b>	108,16 zł	108,16 zł	108,16 zł	0,00 zł

### 2.9.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  występujące u przynajmniej 2% pacjentów, biegunkę stopnia  $\geq 2$  oraz gorączkę neutropeniczną dowolnego stopnia. Zgodnie z przyjętymi kryteriami, w niniejszej analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- anemia,
- zmęczenie,
- gorączka neutropeniczna,
- zmniejszona liczba limfocytów,
- neutropenia,
- zmniejszona liczba neutrofilów,
- zmniejszona liczba białych krwinek,
- astenia,
- zaparcie,
- obwodowa neuropatia czuciowa,
- biegunka,
- leukopenia.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu, paklitakselu oraz docetakselu zaczerpnięto z oryginalnego modelu. W modelu oryginalnym jako komparator nie została uwzględniona gemcytabina. W związku z tym, w niniejszej analizie dla gemcytabiny zdecydowano się przyjąć najmniejszą wartość odpowiadającą poszczególnym zdarzeniom w ramieniu pembrolizumabu, paklitakselu oraz docetakselu. Wartości wykorzystane w modelu oryginalnym oraz wybrane do niniejszej analizy zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

**Tabela 48.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie**

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania			
	Pembrolizumab	Paklitaksel	Docetaksel	Gemcytabina
Anemia	■	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■	■	■
Spadek liczby limfocytów	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■
Spadek liczby neutrofilów	■	■	■	■
Spadek liczby białych krwinek	■	■	■	■
Astenia	■	■	■	■
Zaparcie	■	■	■	■
Obwodowa neuropatia czuciowa	■	■	■	■
Biegunka	■	■	■	■
Leukopenia	■	■	■	■

Koszty leczenia neutropenii, obwodowej neuropatii czuciowej oraz biegunki zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [6], w której zostały omówione koszty leczenia czerniaka w Polsce, w tym koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i więcej. Pomimo innej jednostki chorobowej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie powinny się różnić (koszty te związane są z leczeniem konkretnego schorzenia a nie przyczyny jego powstania).

## Anemia

Koszt leczenia anemii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za rok 2016 rok [43]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia anemii wyniósł 2 137,80 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 49).

**Tabela 49.**  
**Koszt leczenia anemii**

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
<b>Koszt</b>		<b>2 137,80 zł</b>

## Zmęczenie

W przypadku leczenia zmęczenia w analizie przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38] (Tabela 50).

**Tabela 50.**  
**Koszt leczenia zmęczenia**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1 zł	33,00 zł

## Gorączka neutropeniczna

Koszt leczenia gorączki neutropenicznej przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczepniętych ze Statystyk JGP za rok 2016 rok [43]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia gorączki neutropenicznej wyniósł 1 481,54 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 51).

**Tabela 51.**  
**Koszt leczenia gorączki neutropenicznej**

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia >65r.ż.	460	2 101,25 zł
S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia <66r.ż.	2 007	1 339,50 zł
<b>Koszt</b>		<b>1 481,54 zł</b>

## Spadek liczby limfocytów

W przypadku wystąpienia spadku liczby limfocytów przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38] (Tabela 52).

**Tabela 52.**  
**Koszt leczenia spadku liczby limfocytów**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1 zł	33,00 zł

## Neutropenia

Koszty leczenia neutropenii zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [6], w której zawarto dane oszacowane w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczących zdrowia (za lata 2013 – 2017) [56–60]. Przyjęte wartości wskaźnika CPI (Tabela 53), wartości zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012 [6] oraz wartości skorygowane wykorzystane w analizie zostały zaprezentowane w tabelach poniżej (Tabela 53, Tabela 54).

**Tabela 53.**  
Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2013 - 2017

Wskaźnik	2013	2014	2015	2016	2017
CPI	101,8	100,2	101,9	99,2	101,2

**Tabela 54.**  
Koszt leczenia neutropenii

Zdarzenie niepożądane	Koszt w 2012r.	Aktualny koszt
Neutropenia	5 771,29 zł	6 022,19 zł

## Spadek liczby neutrofilów

W przypadku wystąpienia spadku liczby neutrofilów przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38] (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
Koszt leczenia spadku liczby neutrofilów

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1 zł	33,00 zł

## Spadek liczby białych krwinek (leukocytów)

W przypadku wystąpienia spadku liczby leukocytów przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38] (Tabela 56).

**Tabela 56.**  
**Koszt leczenia spadku liczby leukocytów**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1 zł	33,00 zł

## Astenia

W przypadku leczenia astenii przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38] (Tabela 57).

**Tabela 57.**  
**Koszt leczenia astenii**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1 zł	33,00 zł

## Zaparcia

W przypadku leczenia zaparcí przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38] (Tabela 58).

**Tabela 58.**  
**Koszt leczenia zaparcí**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1 zł	33,00 zł

## Obwodowa neuropatia czuciowa

Koszt leczenia obwodowej neuropatii czuciowej przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczepniętych ze Statystyk JGP za rok 2016 rok [43]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia obwodowej neuropatii czuciowej wyniósł 3 092,37 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 59).

**Tabela 59.**  
Koszt leczenia obwodowej neuropatii czuciowej

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
A30 - Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	4 201	7 158,19 zł
A31 - Choroby nerwów obwodowych	15 616	1 998,59 zł
<b>Koszt</b>		<b>3 092,37 zł</b>

## Biegunka

Koszty leczenia biegunki zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [6], w której zawarto koszty oszacowane w 2012 roku. W związku z tym, zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczących zdrowia (za lata 2013 – 2017) [56–60]. Przyjęte wartości wskaźnika CPI zostały przyjęte jak w oszacowaniu kosztu leczenia neutropenii (Tabela 53). Wartość zaczerpnięta w publikacji Ługowska 2012 [6] oraz wartość skorygowana wykorzystana w analizie zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 60).

**Tabela 60.**  
Koszt leczenia biegunki

Zdarzenie niepożądane	Koszt w 2012r.	Aktualny koszt
Biegunka	2 860,00zł	2 984,34zł

## Leukopenia

Koszt leczenia leukopenii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za rok 2016 rok [43]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia leukopenii wyniósł 2 137,80 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 61).

**Tabela 61.**  
Koszt leczenia leukopenii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
<b>Koszt</b>		<b>2 137,80 zł</b>

## Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 62) zestawiono przyjęte w analizie koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych.



**Tabela 62.**  
**Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie**

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Anemia	████████
Zmęczenie	██████
Gorączka neutropeniczna	████████
Spadek liczby limfocytów	██████
Neutropenia	████████
Spadek liczby neutrofilów	██████
Spadek liczby białych krwinek (leukocytów)	██████
Astenia	██████
Zaparcie	██████
Obwodowa neuropatia czuciowa	████████
Biegunka	████████
Leukopenia	████████

Na podstawie oszacowanych kosztów (Tabela 62) oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych (Tabela 48) oszacowano średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jednego pacjenta w zależności od stosowanego schematu leczenia (Tabela 63). Koszty te są naliczane jednorazowo na początku leczenia.

**Tabela 63.**  
**Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości w analizie**

Interwencja	Koszt
Pembrolizumab	████████
Paklitaksel	████████
Docetaksel	████████
Gemcytabina	████████

### 2.9.6. Koszty kolejnej linii leczenia

W niniejszej analizie przyjęto, że część pacjentów po progresji choroby otrzymuje kolejną linię aktywnego leczenia, natomiast część pacjentów otrzymuje wyłącznie leczenie paliatywne. Rozkład pacjentów na kolejne linie leczenia otrzymujących aktywne leczenie/leczenie paliatywne po zastosowaniu każdej z interwencji zaczerpnięto z analizy ekonomicznej i zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 64).

**Tabela 64.**  
Rozkład pacjentów na kolejne linie leczenia – analiza podstawowa

Schemat	Aktywne leczenie
Pembrolizumab	██████
Paklitaksel	██████
Docetaksel	██████
Gemcytabina	██████

W ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowo dwa scenariusze. W pierwszym założono, że po wystąpieniu progresji choroby, niezależnie od wcześniej stosowanej interwencji, wszyscy pacjenci będą otrzymywali aktywne leczenie w kolejnej linii. W drugim scenariuszu założono, że żaden pacjent nie będzie leczony w kolejnej linii (wszyscy będą otrzymywać leczenie paliatywne). Wartości uwzględnione w ramach analiz wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 65).

**Tabela 65.**  
Rozkład pacjentów na kolejne linie leczenia – scenariusze analizy wrażliwości

Schemat	Analiza wrażliwości I (scenariusz E1)		Analiza wrażliwości II (scenariusz E2)	
	Aktywne leczenie	Opieka paliatywna	Aktywne leczenie	Opieka paliatywna
Pembrolizumab	100%	0%	0%	100%
Paklitaksel	100%	0%	0%	100%
Docetaksel	100%	0%	0%	100%
Gemcytabina	100%	0%	0%	100%

W analizie przyjęto jeden średni koszt tygodniowy kolejnej linii leczenia bez rozróżniania na wcześniej stosowaną interwencję. Założono, że w kolejnej linii leczenia pacjenci mogą otrzymywać jedna z trzech interwencji: paklitakselu, docetaksel lub gemcytabinę (z taką samą częstością i wielkościami dawek jak w przypadku leczenia przed progresją). W tabeli poniżej (Tabela 66) przedstawiono tygodniowe koszty leczenia dla każdej z rozważanej interwencji (w ramach leczenia w II linii uwzględniono: koszty leków, koszty podania oraz koszty monitorowania).

**Tabela 66.**  
Tygodniowe koszty leczenia w II linii dla poszczególnych schematów

Schemat	██████	Leki	Podanie	Monitorowanie	Razem
Paklitaksel	██████	37,54 zł	126,19 zł	41,60 zł	205,33 zł
	██████	82,49 zł	126,19 zł	41,60 zł	250,27 zł
Docetaksel	██████	1 002,53 zł	0,00 zł	0,00 zł	1 002,53 zł
	██████	1 002,53 zł	0,00 zł	0,00 zł	1 002,53 zł
Gemcytabina	██████	76,11 zł	252,37 zł	41,60 zł	370,09 zł
	██████	159,18 zł	252,37 zł	41,60 zł	453,16 zł

W ramach analizy podstawowej wykorzystano średni koszt schematów, w wariantcie maksymalnym uwzględniono koszt dla gemcytabiny, natomiast w wariantcie minimalnym koszt dla docetakselu. Podsumowanie kosztów wykorzystanych w ramach scenariusza podstawowego oraz analiz wrażliwości dla leczenia w II linii zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 67).

**Tabela 67.**  
**Tygodniowe koszty II linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie**

Wariant analizy		
Analiza podstawowa	525,98 zł	568,65 zł
Wariant maksymalny (scenariusz F1)	1 002,53 zł	1 002,53 zł
Wariant minimalny (scenariusz F2)	205,33 zł	250,27 zł

### 2.9.7. Koszty opieki paliatywnej

W niniejszej analizie przyjęto, że pacjenci, którzy nie otrzymają kolejnej linii aktywnego leczenia do momentu zgonu będą odbywać jedną wizytę ambulatoryjną raz na dwa tygodnie. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Tabela 68).

**Tabela 68.**  
**Koszt wizyty ambulatoryjnej**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	1 zł	65,00 zł

Oszacowany koszt opieki paliatywnej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 69).

**Tabela 69.**  
**Tygodniowy koszt opieki paliatywnej uwzględniony w analizie**

Liczba wizyt w roku	Koszt roczny	Koszt tygodniowy
26	1 690,00 zł	32,50 zł

### 2.9.8. Koszty opieki terminalnej

W niniejszej analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym, naliczany im będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia - założono, że wynosi on 1 miesiąc.

Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym oszacowano na podstawie danych z umów jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami na 2018 rok. Koszt poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [44] oraz Zarządzenia Nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ [45] (Tabela 70).

**Tabela 70.**  
**Koszt opieki hospicyjnej**

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	54,73 zł	6,10
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	53,09 zł	1,00

Wartość jednostkową oraz sumaryczny koszt opieki terminalnej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 71).

**Tabela 71.**  
**Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie**

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	333,85 zł	6259733	57,9%	28	9 347,70 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	53,09 zł	4556759	42,1%	28	1 486,57 zł
<b>Średni koszt</b>					<b>6 035,97 zł</b>

W przypadku pacjentów, którzy zmarli w 1, 2 lub 3 tygodniu leczenia naliczany jest im koszt proporcjonalny do długości leczenia, czyli odpowiednio 1 508,99 zł, 3 017,99 zł lub 4 526,98 zł.

## 2.10. 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:

- wariant A: liczba pacjentów z rakiem urotelialnym (parametr populacyjny),
- wariant B: średnia powierzchnia ciała pacjentów,
- wariant C: koszty monitorowania leczenia,
- wariant D: koszty podania leków,
- wariant E: odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia,
- wariant F: koszty kolejnej linii leczenia,
- wariant G: dane z CUA – rozkład kohorty.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości poszczególnych parametrów.

## 3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda® nie będzie refundowany w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że preparat Keytruda® będzie refundowany w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenia raka urotelialnego pembrolizumabem* [49] od 1 stycznia 2019 roku.

### 3.1. Populacja docelowa

#### 3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi 300 osób w roku 2019 oraz 300 osób w roku 2020. W scenariuszu istniejącym założono, że żaden pacjent nie będzie leczony preparatem Keytruda®. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 72).

**Tabela 72.**  
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2019-2020 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2019	2020
Keytruda®	0	0
Paklitaksel	100	100
Gemcytabina	100	100
Docetaksel	100	100
<b>Razem</b>	<b>300</b>	<b>300</b>

#### 3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi 300 osób w roku 2019 oraz 300 osób w roku 2020. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących preparat Keytruda® wynosi 300 pacjentów w 2019 roku oraz 300 osób w 2020 roku. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda® przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 73).

**Tabela 73.**  
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2019-2020 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2019	2020
Keytruda®	300	300







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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[Redacted text 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Keytruda® podawany jest co 3 tygodnie w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparatu Keytruda® [4], leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania produktu leczniczego Keytruda® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię raka urotelialnego. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Keytruda®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Keytruda® 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 preparatu Keytruda® zwiększyłyby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Keytruda® w populacji dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Tabela 82.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Keytruda® 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?	Nie zdefiniowano.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano.

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego 67 pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
<b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia.
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewie kie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



## 6. Wnioski

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

Finansowanie preparatu Keytruda® w populacji docelowej pozwoli na zaspokojenie niezaspokojonych dotąd potrzeb pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 7. Ograniczenia

- Z uwagi na brak rzeczywistych danych, w scenariuszu istniejącym przyjęto, że jedna trzecia pacjentów stosuje paklitaksel, jedna trzecia docetaksel oraz jedna trzecia gemcytabinę. W rzeczywistości rozkład pacjentów na stosowane opcje leczenia może być różny.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu, paklitakselu oraz docetakselu zaczerpnięto z oryginalnego modelu. Ze względu na brak danych, dla gemcytabiny przyjęto najmniejszą wartość spośród tych raportowanych dla pembrolizumabu, paklitakselu i docetakselu.
- W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby część pacjentów będzie otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać leczenie paliatywne. Ze względu na niepewność odnośnie odsetka pacjentów aktywnie leczonych po wystąpieniu progresji choroby zdecydowano się w ramach analizy wrażliwości uwzględnić dwa przypadki skrajne: przypadek, w którym wszyscy pacjenci będą leczeni w kolejnej linii lub przypadek, gdy żaden z pacjentów nie otrzyma kolejnej linii aktywnego leczenia.
- W analizie przyjęto, że pacjenci, którzy nie otrzymają kolejnej linii aktywnego leczenia do momentu zgonu, raz na dwa tygodniu będą odbywać jedną wizytę ambulatoryjną.



- Koszty kolejnych linii aktywnego leczenia, ze względu na brak danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej, wyznaczono na podstawie średniego tygodniowego kosztu leczenia paklitakselem, docetakselem oraz gemcytabiną, zaś w analizie wrażliwości rozważono minimalny oraz maksymalny koszt kolejnych linii.
- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są u każdego pacjenta u którego nastąpił zgon. Ze względu na ograniczenia techniczne struktury modelu, koszty opieki terminalnej naliczane są w cyklu, w którym wystąpił zgon.
- Koszt związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych naliczany jest na początku leczenia.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są oszacowane na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP), wyceny wizyt w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej lub na podstawie danych zawartych w publikacjach. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.
- W niniejszej analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dla prawdopodobieństwa pozostawiania pacjentów w wyróżnionych stanach zdrowia. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na analizę wpływu na budżet.

## 8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Rak urotelialny to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, zwanego także nabłonkiem urotelialnym, wyściełającego pęcherz oraz drogi moczowe. Zgodnie z klasyfikacją wg kodów ICD-10, nowotwór ten może obejmować:

- miedniczkę nerkową (ICD-10: C65)
- moczowód (ICD-10: C66)
- pęcherz moczowy (ICD-10: C67)

inne i nieokreślone narządy układu moczowego np. cewka moczowa (ICD-10: C68).


Powyższa klasyfikacja wg ICD-10, nie pozwala na odróżnienie nowotworów pochodzenia urotelialnego od nowotworów o innym typie etiologii (np. raka płaskonabłonkowego lub gruczołowego). Zgodnie z dostępnymi danymi literaturowymi przyjmuje się jednak, iż rak urotelialny pęcherza stanowi ok. 90% wszystkich rozpoznawanych nowotworów pęcherza moczowego, jak również >90% wszystkich nowotworów urotelialnych układu moczowego i w związku z powyższym ma on największe znaczenie kliniczne. Pozostałe nowotwory urotelialne, obejmujące miedniczkę nerkową, moczowody czy cewkę moczową występują znacznie rzadziej, łącznie u <10% pacjentów. Podobnie nowotwory pęcherza moczowego pochodzenia innego niż urotelialne, tj. płaskonabłonkowego oraz gruczołowego są rozpoznawane u odpowiednio <8% oraz <2% pacjentów.

Liczebność populacji docelowej przyjęto zgodnie z informacją odnotowanymi w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT z dnia 21 listopada 2011r. Według szacunków eksperta klinicznego, w Polsce może być corocznie około 300 osób kwalifikujących się do leczenia w ramach II linii. Natomiast według danych zawartych w analizie weryfikacyjnej dla leku Opdivo [50] realny dostęp do terapii będzie możliwy dla około 250 osób. Wartość tą zdecydowano się uwzględnić w niniejszej analizie w ramach scenariusza dodatkowego.

Ze względu na brak danych odnośnie rozpowszechnienia uwzględnionych w analizie interwencji, w scenariuszu istniejącym zdecydowano się przyjąć ich równy udział na rynku. W scenariuszu nowym przyjęto, że pembrolizumab będzie finansowany ze środków publicznych, a jako lek skuteczniejszy od obecnie stosowanych terapii będzie leczeniem z wyboru. Oznacza to, że docelowo jego rozpowszechnienie będzie wynosiło 100%. Przyjęto, że do leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami pacjenci będą włączani równomiernie w kolejnych tygodniach. W

każdym tygodniu leczenie będzie rozpoczynać taka sama liczba pacjentów tak, aby w ostatnim tygodniu danego roku osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu, paklitakselu oraz docetakselu została zaczerpnięta z modelu oryginalnego. Ze względu na brak innych danych częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla gemcytabiny przyjęto jako minimalną wartość spośród pozostałych trzech interwencji.

 Należy jednak zaznaczyć, iż finansowanie preparatu Keytruda® pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Dodatkowo należy wspomnieć o korzyściach związanych z poprawą jakości życia. Stąd też zasadnym wydaje się finansowanie wnioskowanej technologii w populacji docelowej niniejszej analizy.

## 9. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego. HTA Consulting 2018.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (28.8.2018).
3. IKARPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (28.8.2018).
4. Charakterystyka produktu leczniczego - Keytruda. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human\\_med\\_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (28.8.2018).
5. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/> (28.8.2018).
6. Ługowska Iwona ZM, Wysoki Piotr RP, Barszcz Elżbieta JM. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
7. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Grzesiakowska U, Herman K, Nowecki ZI, Polkowski W, Kalinka-Warzocha E, Świtaj T, Zaucha R, Rudnicka L, Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.. Czerniak skóry.
8. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L. (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.
9. Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncology Letters*.
10. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Williams BA, Pairolero PC. (2007) Survival After Recurrent Non-small-Cell Lung Cancer After Complete Pulmonary Resection. *The Annals of Thoracic Surgery* 83(2):409–418.
11. Adamowicz K. (2017) The results of first line systemic therapy of NSCLC in clinical practice. *Nowotwory. Journal of Oncology* 67(1):24–33.
12. Socha J, Kołodziejczyk M, Kepka L. (2013) Wyniki radioterapii planowanej na podstawie badania PET-CT u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.
13. Kasprzyk M, Sławiński G, Musik M, Marciniak Ł, Dyszkiewicz W, Piwkowski C, Gałęcki B. (2015) THORACIC SURGERY Completion pneumonectomy and chemoradiotherapy as treatment options in local recurrence of non-small-cell lung cancer. *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1:18–25.
14. Opoka L, Szołkowska M, Podgajny Z, Kunikowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bestry I, Roszkowski-Sliż K. (2013) Ocena wznowy po leczeniu NDRP przy użyciu TK i PRT/CT.
15. 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. *Clinical Lung Cancer* 17(5):449-460.e7.
16. 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 Epidemiology Biomarkers & Prevention* 24(8):1254–1261.
17. 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.
18. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, Castro G de, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 387(10027):1540–1550.
19. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Jalal SI, Panwalkar A, Yang JC-H, Gubens M, Sequist LV, Awad MM, i in. (2016) Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 17(11):1497–1508.
20. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crinò L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V, Adamo V, Pela R, Marangolo M, Morena R, Filippelli G, i in. (2011) Medical treatment choices for patients

- affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: Results from the Italian observational “SUN” (Survey on the lUng cancer maNagement) study. *Lung Cancer* 74(3):462–468.
21. Reinmuth N, Payer N, Muley T, Hoffmann H, Herth FJ, Villalobos M, Thomas M. (2013) Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir. Res.* 14:139.
  22. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego we wskazaniu: Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4137-114-2015-zlc> (28.8.2018).
  23. Garciaz S, Coso D, Peyrade F, Fürst S, Duran S, Chetaille B, Brenot-Rossi I, Devillier R, Granata A, Blaise D, Bouabdallah R. (2014) Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma: BV and allogeneic transplantation in HL. *Hematological Oncology* 32(4):187–191.
  24. Sonpavde G, Watson D, Tourtellott M, Cowey CL, Hellerstedt B, Hutson TE, Zhan F, Vogelzang NJ. (2012) Administration of cisplatin-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in the community. *Clin Genitourin Cancer* 10(1):1–5.
  25. Galsky MD, Pal SK, Lin S-W, Ogale S, Zivkovic M, Simpson J, Derleth C, Schiff C, Sonpavde G. (2018) Real-World Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Bladder Cancer in the United States. *Bladder Cancer* 4(2):227–238.
  26. Niegisch G, Gerullis H, Lin S-W, Pavlova J, Gondos A, Rudolph A, Haas G, Hennies N, Kramer MW. (2018) A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer* 9(8):1337–1348.
  27. Laurent M, Brureau L, Demery ME, Fléchon A, Thuaut AL, Carvahlo-Verlinde M, Bastuji-Garin S, Paillaud E, Canoui-Poitaine F, Culine S. (2017) Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder cancer: The AGEVIM multicenter cohort study. *Urol. Oncol.* 35(1):34.e9-34.e16.
  28. Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
  29. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/044/AWA/OT.4331.6.2018\\_Opdivo\\_23.04.2018\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/044/AWA/OT.4331.6.2018_Opdivo_23.04.2018_BIP.pdf) (15.10.2018).
  30. Ruback MJC, Galbiatti AL, Arantes LMRB, Marucci GH, Russo A, Ruiz-Cintra MT, Raposo LS, Maniglia JV, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. (2012) Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Med J* 130(5):307–313.
  31. Péron J, Polivka V, Chabaud S, Poupard M, Ceruse P, Ramade A, Girodet D, Zrounba P, Fayette J. (2014) An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. *BMC Cancer* 14(1):.
  32. Jehn CF, Boulikas T, Kourvetaris A, Kofla G, Possinger K, Lüftner D. (2008) First safety and response results of a randomized phase III study with liposomal platin in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Anticancer Res.* 28(6B):3961–3964.
  33. Müller T, Braun M, Dietrich D, Aktekin S, Höft S, Kristiansen G, Göke F, Schröck A, Brägelmann J, Held SAE, Bootz F, Brossart P. (2017) PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 8(32):.
  34. Rekomendacja nr 85/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny”. Dostęp: [http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-97-2011-rak\\_drog\\_moczowych/RP\\_85\\_2011\\_javlor.pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-97-2011-rak_drog_moczowych/RP_85_2011_javlor.pdf).
  35. ██████████. Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego. HTA Consulting 2018.
  36. Albers P, Siener R, Härtlein M, Fallahi M, Haeutle D, Perabo FGE, Steiner G, Blatter J, Müller SC, German TCC Study Group of the German Association of Urologic Oncology. (2002) Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 25(1):47–52.
  37. Statystyki JGP. L08 - Nowotwory nerek i dróg moczowych. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=P5wuE9g812Y%3d> (28.8.2018).
  38. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp:

- <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-642018dsoz,6786.html> (28.8.2018).
39. Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-562018dgl,6775.html> (28.8.2018).
  40. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (28.8.2018).
  41. Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1272017dsoz,6708.html> (28.8.2018).
  42. Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-752018dgl,6799.html> (28.8.2018).
  43. Statystyki JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (19.9.2018).
  44. NFZ-Informator o umowach. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (20.9.2018).
  45. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2017r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-832017dsoz,6637.html> (20.9.2018).
  46. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (4.10.2018).
  47. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (28.8.2018).
  48. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU2011220696> (28.8.2018).
  49. Projekt programu lekowego - Leczenie raka urotelialnego pembrolizumabem (ICD-10: C65, C66, C67, C68).
  50. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/014/AWA/14\\_AWA\\_4331\\_2\\_2018\\_Opdivo\\_mUC.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/AWA/14_AWA_4331_2_2018_Opdivo_mUC.pdf) (28.8.2018).
  51. Charakterystyka produktu leczniczego - Opdivo. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search\\_api\\_views\\_fulltext=opdivo](https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=opdivo) (2.10.2018).
  52. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html> (2.10.2018).
  53. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r-,6,5.html> (28.8.2018).
  54. Żołnierek J. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny. Uwagi do analizy weryfikacyjnej. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5370-14-2018-zlc> (28.8.2018).
  55. Centers for Medicare & Medicaid Services. Dostęp: <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Part-B-Drugs/McrPartBDrugAvgSalesPrice/2018ASPFiles.html> (12.10.2018).
  56. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - styczeń-grudzień 2013r. Dostęp: [stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu\\_inflacja\\_cpi\\_01-12\\_2013.zip](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip) (19.9.2018).
  57. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-,2,33.html> (19.9.2018).



58. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html> (19.9.2018).
59. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html> (19.9.2018).
60. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2017-roku,2,74.html> (19.9.2018).
61. PubMed. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (2.10.2018).
62. GUS. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (25.8.2016).
63. Stelmach A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. Wytyczne PTOK. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_07\\_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf) (7.9.2018).
64. Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/049/ORP/U\\_12\\_93\\_180326\\_opinia\\_66\\_KEYTRUDA\\_RDTL.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/049/ORP/U_12_93_180326_opinia_66_KEYTRUDA_RDTL.pdf) (7.9.2018).
65. Borówka A, Dobruch J, Chłosta PL. Urologia onkologiczna w Polsce.
66. Haque W, Lewis GD, Verma V, Darcourt JG, Butler EB, Teh BS. (2018) The role of adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. *Acta Oncologica* 57(4):509–515.
67. Abdel-Rahman O. (2017) Validation of the Eighth AJCC New Substages for Bladder Cancer Among Different Staging Contexts. *Clinical Genitourinary Cancer* 15(6):e1095–e1106.
68. Houédé N, Locker G, Lucas C, Parra HS, Basso U, Spaeth D, Tambaro R, Basterretxea L, Morelli F, Theodore C, Lusuardi L, Lainez N, Guillot A, Tonini G, Bielle J, i in. (2016) Epicure: a European epidemiological study of patients with an advanced or metastatic Urothelial Carcinoma (UC) having progressed to a platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* 16(1):752.
69. Krege S, Rembrink V, Börgermann C, Otto T, Rübber H. (2001) Docetaxel and ifosfamide as second line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase 2 study. *J. Urol.* 165(1):67–71.



## 10. Spis elementów

### 10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68) .....	11
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2018 roku .....	11
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku .....	12
Tabela 4.	Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – stan na 2017 rok* .....	12
Tabela 5	. Prognozowana liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) .....	13
Tabela 6	. Oszacowanie liczby nowych przypadków czerniaka złośliwego w zaawansowanym stadium .....	14
Tabela 7.	Liczba pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych NFZ ..	14
Tabela 8.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+) .....	15
Tabela 9.	Oszacowanie liczby pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do I linii leczenia .....	15
Tabela 10.	Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia .....	16
Tabela 11.	Oszacowanie liczby pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ kwalifikujących się do I linii leczenia .....	16
Tabela 12.	Liczba pacjentów z NDRP kwalifikująca się do I linii leczenia .....	17
Tabela 13.	Oszacowanie liczby nowych przypadków NDRP w zaawansowanym stopniu, kwalifikujących się do drugiej linii leczenia .....	17
Tabela 14.	Oszacowanie liczby pacjentów z chłoniakiem Hodgkina kwalifikujących się do leczenia pembrolizumbem .....	18
Tabela 15.	Prognozowana liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2018 roku .....	19
Tabela 16.	Pacjenci u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny – zestawienie parametrów .....	19
Tabela 17.	Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem .....	19
Tabela 18.	Odsetek leczonych w I linii chemioterapii .....	20
Tabela 19.	Odsetek pacjentów nie leczonych chemioterapią zawierającą cisplatynę – zestawienie odnalezionych publikacji .....	20
Tabela 20.	Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym u osób, które nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę .....	20
Tabela 21.	Oszacowana liczba zachorowań na raka głowy i szyi – prognoza na lata 2016–2018 .....	21
Tabela 22.	Oszacowanie liczby nowych przypadków płaskonabłonkowego raka głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia preparatem Keytruda® .....	22
Tabela 23.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie .....	23
Tabela 24.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	26
Tabela 25.	Wartości parametrów populacyjnych wykorzystane w analizie .....	31
Tabela 26.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C65, C66, C67, C68 wg ICD-10 (dane NFZ) .....	31
Tabela 27.	Rozpowszechnienie – scenariusz istniejący .....	32
Tabela 28.	Rozpowszechnienie – scenariusz nowy .....	32
Tabela 29.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów z rakiem urotelialnym – wartości uwzględnione w analizie .....	33
Tabela 30.	Dawkowanie leków w leczeniu raka urotelialnego w drugiej linii .....	33
Tabela 31.	Koszt preparatu Keytruda® .....	34
Tabela 32.	Koszt terapii pembrolizumabem .....	34

Tabela 33.	Koszt paklitakselu na podstawie obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych .....	35
Tabela 34.	Koszt gemcytabiny na podstawie obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych .....	36
Tabela 35.	Koszt za 1 mg paklitakselu oraz uwzględniony w analizie .....	37
Tabela 36.	Koszt docetakselu na podanie – wartość w analizie .....	37
Tabela 37.	Badania wymagane przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia, zgodnie z proponowanym programem lekowym .....	37
Tabela 38.	Kwalifikacja do programu lekowego – badania uwzględnione w proponowanym programie lekowym .....	38
Tabela 39.	Wycena testów diagnostycznych .....	39
Tabela 40.	Wycena pozostałych świadczeń kontraktowanych odrębnie .....	39
Tabela 41.	Koszt kwalifikacji do programu lekowego – wartość w analizie .....	40
Tabela 42.	Koszt diagnostyki w programie lekowym .....	41
Tabela 43.	Roczny koszt monitorowania leczenia w programie lekowym .....	41
Tabela 44.	Koszt monitorowania chemioterapii .....	41
Tabela 45.	Koszt podania pembrolizumabu – wartości uwzględnione w analizie .....	42
Tabela 46.	Koszt podania paklitakselu oraz gemcytabiny – wartości uwzględnione w analizie .....	42
Tabela 47.	Koszt jednego podania leków – wartości uwzględnione w analizie .....	43
Tabela 48.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie .....	44
Tabela 49.	Koszt leczenia anemii .....	44
Tabela 50.	Koszt leczenia zmęczenia .....	45
Tabela 51.	Koszt leczenia gorączki neutropenicznej .....	45
Tabela 52.	Koszt leczenia spadku liczby limfocytów .....	45
Tabela 53.	Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2013 - 2017 .....	46
Tabela 54.	Koszt leczenia neutropenii .....	46
Tabela 55.	Koszt leczenia spadku liczby neutrofilów .....	46
Tabela 56.	Koszt leczenia spadku liczby leukocytów .....	47
Tabela 57.	Koszt leczenia astenii .....	47
Tabela 58.	Koszt leczenia zaparć .....	47
Tabela 59.	Koszt leczenia obwodowej neuropatii czuciowej .....	48
Tabela 60.	Koszt leczenia biegunki .....	48
Tabela 61.	Koszt leczenia leukopenii .....	48
Tabela 62.	Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie .....	49
Tabela 63.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości w analizie .....	49
Tabela 64.	Rozkład pacjentów na kolejne linie leczenia – analiza podstawowa .....	50
Tabela 65.	Rozkład pacjentów na kolejne linie leczenia – scenariusze analizy wrażliwości .....	50
Tabela 66.	Tygodniowe koszty leczenia w II linii dla poszczególnych schematów .....	50
Tabela 67.	Tygodniowe koszty II linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie .....	51
Tabela 68.	Koszt wizyty ambulatoryjnej .....	51
Tabela 69.	Tygodniowy koszt opieki paliatywnej uwzględniony w analizie .....	51
Tabela 70.	Koszt opieki hospicyjnej .....	52
Tabela 71.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie .....	52
Tabela 72.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2019-2020 – scenariusz istniejący .....	54
Tabela 73.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2019-2020 – scenariusz nowy .....	54
	.....	55
	.....	56
	.....	56
	.....	57
	.....	58

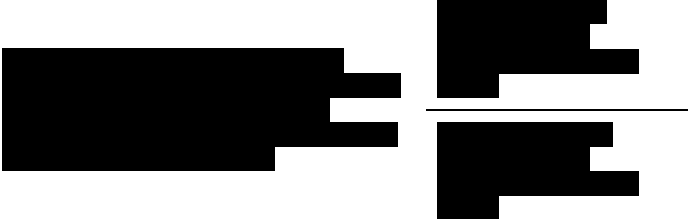



## 11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 83.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>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.</i>	Dane w zakresie w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku.
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3.4
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3.1
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3.3
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, 3.1
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. 1.3.2
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
ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.5
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, 3
<b>§ 6.3</b>	
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
<b>§ 6.4</b>	
	
<b>§ 6.5</b>	
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.	Nie dotyczy
<b>§ 6.6</b>	
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	Rozdz. 2.9.1
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności 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. Analiza wrażliwości

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

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

**Tabela 84.**  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2019	2020	
Liczebność populacji docelowej	A0	300	300	Rozdział 2.5
	A1	250	250	
	A2	350	350	
Średnia powierzchnia ciała pacjentów	B0	1,85 m <sup>2</sup>		Rozdział 2.7
	B1	1,81 m <sup>2</sup>		
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym	C0	42,63 zł – koszt tygodniowy		Rozdział 2.9.3
	C1	265,75 zł – koszt tygodniowy		
Koszty podania leków	D0	Pembrolizumab: 486,72 zł, Paklitaksel: 378,56 zł, Gemcytabina: 378,56 zł Docetaksel: 0,00 zł		Rozdział 2.9.4
	D1	Pembrolizumab: 108,16 zł, Paklitaksel: 108,16 zł, Gemcytabina: 108,16 zł Docetaksel: 0,00 zł		
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia	E0	Pembrolizumab: ██████ Pozostałe interwencje: ██████		Rozdział 2.9.6
	E1	Pembrolizumab: 100% Pozostałe interwencje: 100%		
	E2	Pembrolizumab: 0% Pozostałe interwencje: 0%		
Koszty kolejnej linii leczenia	F0	██████ 525,98zł, ██████ 568,65 zł		Rozdział 2.9.6
	F1	██████ 1 002,53 zł, ██████ 1 002,53 zł		
	F2	██████ : 205,33 zł, ██████ : 250,27 zł		
Dane z CUA – rozkład kohorty	G0	Scenariusz podstawowy analizy ekonomicznej		Rozdział A.3

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2019	2020	
	G1	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie		
	G2	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

		2019		2020	
		Q1	Q2	Q1	Q2
■					
■					

[Redacted text block]

[Redacted text block]

		2019		2020	
		Q1	Q2	Q1	Q2
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					



### A.1.3. Podsumowanie

Największy wpływ na wyniki analizy [redacted] mają założenia dotyczące liczebności populacji docelowej. Uwzględniając maksymalną liczebność populacji docelowej (wariant A2) całkowite wydatki inkrementalne płatnika wzrosną o 17% w obu latach analizy. Zakładając scenariusz minimalny liczebności populacji docelowej (wariant A1) całkowite wydatki inkrementalne płatnika spadną o 17% w obu latach analizy.

Scenariusz A2 stanowi wariant maksymalny analizy, natomiast scenariusz A1 to wariant minimalny analizy.

## A.2. Populacja docelowa

### A.2.1. Źródła danych

W celu odnalezienia danych na podstawie, których możliwe było wyznaczenie liczebności populacji docelowej dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [61]. Wykorzystaną strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 87).

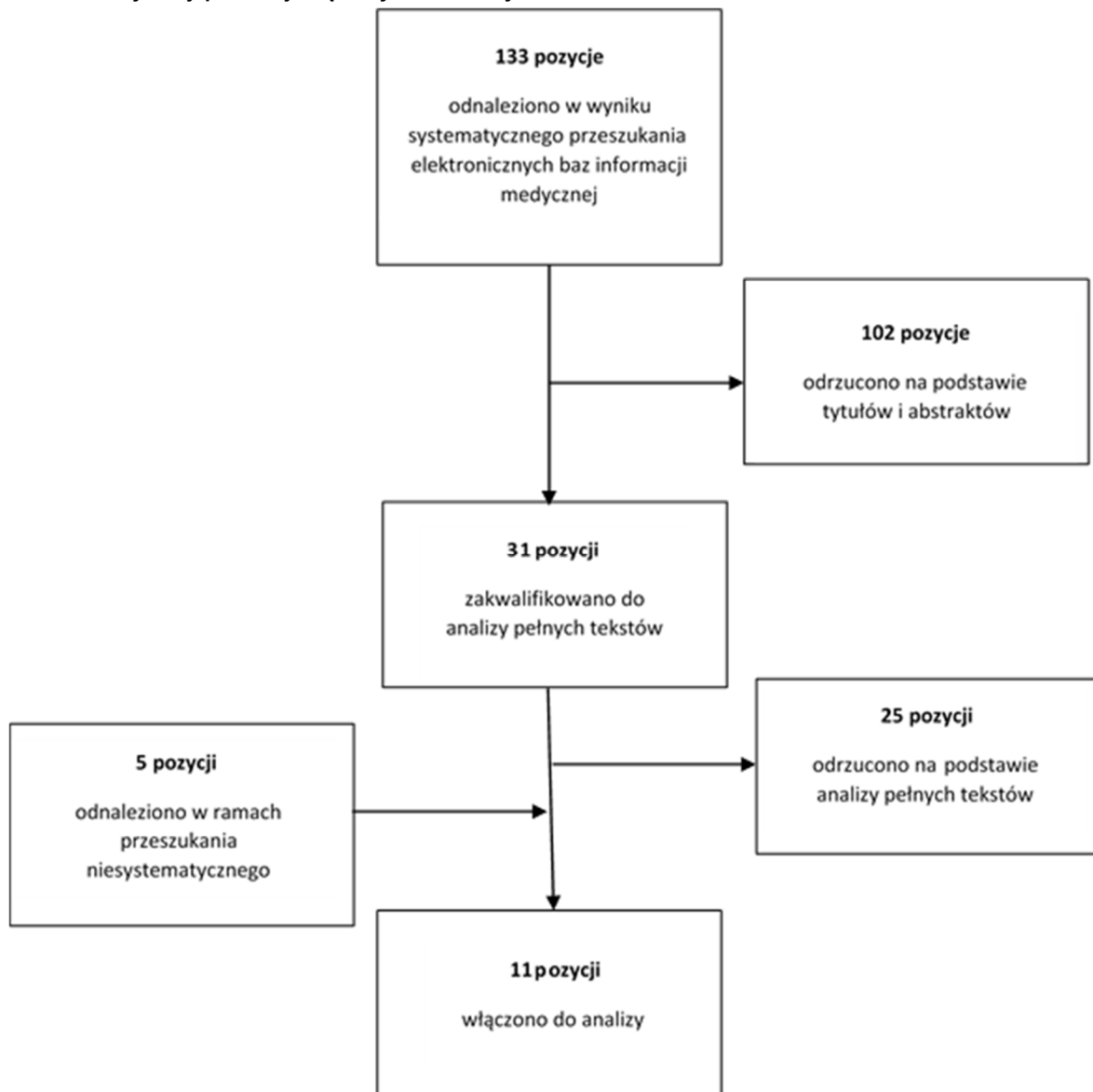
**Tabela 87.**  
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących liczebności populacji docelowej w bazie PubMed (w tym Medline) [61]

L.p.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	urothelial OR urothelium OR transitional	52 671
#2	bladder OR "urinary bladder"	173 623
#3	ureter OR ureteral	60 578
#4	urethra OR urethral	49 850
#5	(renal OR kidney) AND pelvis	15 734
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	279 983
#7	Cancer OR Cancers OR Carcinoma OR Carcinomas OR Malignant OR Malignancy OR Malignancies OR Neoplasm OR Neoplasms OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR Tumours	4 241 135
#8	#6 AND #7	106 170
#9	Carcinoma, Transitional Cell [MeSH]	17 691
#10	Urinary Bladder Neoplasms [MeSH]	50 530
#11	Urethral Neoplasms [MeSH]	2 448
#12	Ureteral Neoplasms [MeSH]	4 489
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	59 051
#14	#8 OR #13	106 170
#15	(platin OR cisplatin OR carboplatin)	79 157

L.p.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#16	((first OR second OR third) AND line) OR ((1 OR 2 OR 3) AND line) OR ((I OR II OR III) AND line) OR ((1st OR 2nd OR 3rd) AND line)	907 092
#17	(locally advanced OR locally-advanced OR metastatic OR Metastasis OR Metastases)	1 188 719
#18	#14 AND #15 AND #16 AND #17	337
#19	epidemiol* or epidemiology or cross-section or cross-sectional or "cross sectional" or register or longitudinal or population-based or prospective or retrospective or registry or registries or observational or longitudinal or database or prevalence or morbidity or abundance or incidence or burden	4 803 930
#20	#18 AND #19	133
<b>Data przeszukania: 13.08.2018r.</b>		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania doniesień naukowych w bazie PubMed [61] odnaleziono 133 publikacje, z czego 102 zostały odrzucone na etapie analizy tytułów i abstraktów, natomiast pozostałe 31 publikacji zakwalifikowano do dalszego etapu weryfikacji. Na podstawie pełnych tekstów do dalszej analizy włączono 6 publikacji. Dodatkowo w ramach przeszukania niesystematycznego odnaleziono 5 publikacji. Schemat weryfikacji publikacji włączonych do dalszej analizy zaprezentowano na diagramie poniżej (Diagram 1).

**Diagram 1.**  
**Schemat weryfikacji publikacji włączonych do analizy**



## A.2.2. Analiza danych

### A.2.2.1 Przeszukanie epidemiologiczne

#### Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [5] oraz Głównego Urzędu Statystycznego [62]. Ze względu na stopień zaawansowania choroby (nowotwór miejscowo zaawansowany lub z przerzutami) za punkt wyjściowy do oszacowania liczby pacjentów przyjęto dane dotyczące liczby zgonów pacjentów z nowotworem złośliwym układu moczowego (kody ICD 10: C65, C66, C67, C68). Do danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2017–2020 (Tabela 88).

Tabela 88.

Liczba zgonów na raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) – dane z KRN [5] i GUS [5] oraz prognoza na lata 2016-2020

Rok	Rozpoznanie (kod ICD 10)				Razem
	C65	C66	C67	C68	
1999	21	14	2475	46	2556
2000	28	17	2492	35	2572
2001	23	26	2505	38	2592
2002	26	18	2584	39	2667
2003	23	25	2805	36	2889
2004	19	39	2795	34	2887
2005	23	21	2741	39	2824
2006	23	26	2806	38	2893
2007	37	25	2988	37	3087
2008	33	40	3006	37	3116
2009	40	15	3145	43	3243
2010	43	38	3111	34	3226
2011	64	36	3236	57	3393
2012	61	32	3224	60	3377
2013	72	40	3413	60	3585
2014	92	48	3423	56	3619
2015	122	58	3804	56	4040
2016	145	67	3823	64	4099
2017	-	-	-	-	3959
2018	-	-	-	-	4044
2019	-	-	-	-	4130
2020	-	-	-	-	4215

### Odsetek pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych (rak urotelialny)

Spośród wszystkich publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów, w jednej odnaleziono dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem urotelialnym (publikacja Laurent 2017 [27]).

Dodatkowo w drodze niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet odnaleziono 5 źródeł danych, w których odnotowano odsetek pacjentów z rakiem urotelialnym: Wytyczne PTOK [63], Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2018 [64], Borówka 2012 [65], Haque 2018 [66], Abdel-Rahman 2017 [67].

Wszystkie odnalezione źródła danych wraz z raportowanymi w nich wartościami zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 89).

**Tabela 89.**  
**Odsetek pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych (rak urotelialny) – zestawienie odnalezionych publikacji**

Źródło	Państwo	Czas badania	Populacja	N	n	Odsetek
Wytyczne PTOK [63]	Polska	b.d.	pacjenci z nowotworem pęcherza moczowego	-	-	90,00%
Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2018 [64]	Polska	b.d.	pacjenci z nowotworem pęcherza moczowego	-	-	92,5%
Borówka 2012 [65]	Polska		-			95,0%
Haque 2018 [66]	USA	2004 - 2013	pacjenci w wieku ≥ 18 lat z rakiem pęcherz moczowego leczeni przedoperacyjnie chemioterapią oraz poddani cystektomii	2 592	2 345	90,5%
Laurent 2017 [27]	Francja	1999-2011	pacjenci w wieku ≥ 70 lat z histologicznie potwierdzonym przerzutowym rakiem pęcherza moczowego	193	178	92,2%
Abdel-Rahman 2017 [67]	USA	2010 - 2014	pacjenci z rakiem pęcherza moczowego, u których stopień zaawansowania nowotworu został oceniany w czasie zabiegu chirurgicznego, dane z bazy SEER	7 074	5 921	83,7%
			pacjenci z rakiem pęcherza moczowego, u których stopień zaawansowania nowotworu został określony w oparciu o wyniki badań (fizycznych, obrazowych, a także biopsji guza), dane z bazy SEER	26 698	25 730	96,4%

W ramach analizy zdecydowano się wykorzystać dane pochodzące z badania Abdel-Rahman 2017 [67]. W scenariuszu podstawowym uwzględniono średnią ważoną z dwóch populacji wyszczególnionych w badaniu, tj. pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, u których stopień zaawansowania nowotworu został oceniony w czasie zabiegu chirurgicznego oraz pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, u których stopień zaawansowania nowotworu został oceniony w oparciu o wyniki badań (fizycznych, obrazowych i biopsji guza). Poprawność dokonanego wyboru potwierdzają pozostałe źródła, także te dotyczące danych polskich (Wytyczne PTOK [63], Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2018 [64]).

Otrzymaną wartość zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 90).

**Tabela 90.**  
**Odsetek pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych (rak urotelialny)**

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego dróg moczowych	93,72%	Abdel-Rahman 2017 [67]

### Odsetek pacjentów otrzymujących CTH w I linii leczenia

Odnaleziono 2 publikacje, w których raportowano odsetek pacjentów, którzy w ramach I linii leczenia otrzymywali CTH. Odnalezione źródła danych zestawiono poniżej (Tabela 91).

**Tabela 91.**  
**Odsetek pacjentów otrzymujących w I linii CTH – zestawienie odnalezionych publikacji**

Źródło	Państwo	Czas badania	Populacja	N	n	Odsetek
<b>Galsky 2018 [25]</b>	USA	1 styczeń 2004 – 31 grudzień 2011	nowo zdiagnozowani pacjenci z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego (kody C65.9, C66.9, C68.0, C67.x), w wieku 66 lat lub więcej, dane z bazy SEER	1 703	717	42,10%
<b>Sonpavde 2012 [24]</b>	USA	2001 - 2010	pacjenci w IV stadium zaawansowania nowotworu urotelialnego	284	213	75,00%

Ze względu na ograniczoną populację pacjentów (wiek  $\geq 66$  lat, wykluczeni pacjenci po cystektomii i chemioterapii okołoperacyjnej po wstępnym rozpoznaniu raka pęcherza moczowego w IV stopniu zaawansowania) z analizy wykluczono badanie Galsky 2018 [25]. Odsetek pacjentów otrzymujących w I linii leczenia CTH zaczerpnięto z publikacji Sonpavde 2012 [24]. Według danych zawartych w tym badaniu 75% pacjentów w IV stopniu zaawansowania nowotworu urotelialnego w I linii leczenia otrzymuje chemioterapię. Wartość wykorzystaną w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 92).

**Tabela 92.**  
**Odsetek pacjentów leczonych w I linii CTH**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Odsetek pacjentów leczonych w I linii CTH</b>	75,00%	Sonpavde 2012 [24]

### Odsetek pacjentów otrzymujących w I linii leczenia platynę

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 4 publikacje, w których raportowano dane na podstawie których możliwe było wyznaczenie odsetka pacjentów leczonych w I linii platyną (Galsky 2018 [25], Niegisch 2018 [26], Laurent 2017 [27] oraz Sonpavde 2012 [24]). Poniżej zestawiono odnalezione źródła danych, odnotowane w nich wartości oraz otrzymane na ich podstawie odsetki (Tabela 93).

**Tabela 93.**  
**Odsetek pacjentów leczonych w I linii platyną – zestawienie odnalezionych publikacji**

Źródło	Państwo	Czas badania	Populacja	N	n	Odsetek
<b>Galsky 2018 [25]</b>	USA	1 styczeń 2004 – 31 grudzień 2011	nowo zdiagnozowani pacjenci z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego (kody C65.9, C66.9, C68.0, C67.x), w wieku 66 lat lub więcej, dane z bazy SEER	717	449	62,62%
<b>Niegisch 2018 [26]</b>	Niemcy	listopad 2009 – czerwiec 2016	pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem urotelialnym górnych i dolnych dróg moczowych	435	334	76,78%
<b>Laurent 2017 [27]</b>	Francja	styczeń 1999 – grudzień 2011	pacjenci z potwierdzonym histologicznie rakiem pęcherza moczowego w stadium przerzutowym	193	154	79,79%
<b>Sonpavde 2012 [24]</b>	USA (Texas)	2001 - 2010	pacjenci w IV stadium zaawansowania nowotworu urotelialnego	213	188	88,26%

W ramach analizy uwzględniono wartość obliczoną jako średnią z odnotowanych wartości ważoną liczbą pacjentów uwzględnionych w poszczególnych badaniach (Tabela 94).

**Tabela 94.**  
**Odsetek pacjentów leczonych w I linii platyną**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Odsetek pacjentów leczonych w I linii platyną</b>	72,21%	Średnia ważona z badań: Galsky 2018 [25], Niegisch 2018 [26], Laurent 2017 [27], Sonpavde 2012 [24]

### Odsetek pacjentów otrzymujących II linię leczenia po leczeniu platyną

W ramach przeszukania odnaleziono 3 publikacje, w których odnotowano dane dotyczące liczby osób leczonych w II linii po leczeniu platyną. Zestawienie odnalezionych doniesień naukowych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 95).

**Tabela 95.**  
**Odsetek pacjentów otrzymujących II linię leczenia po leczeniu platyną – zestawienie odnalezionych publikacji**

Źródło	Państwo	Czas badania	Populacja	N	n	Odsetek
<b>Galsky 2018 [25]</b>	USA	1 styczeń 2004 – 312 grudzień 2011	nowo zdiagnozowani pacjenci z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego (kody C65.9, C66.9, C68.0, C67.x), w wieku 66 lat lub więcej, dane z bazy SEER	192	87	45,31%
<b>Niegisch 2018 [26]</b>	Niemcy	listopad 2009 – czerwiec 2016	pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem urotelialnym górnych i dolnych dróg moczowych	276	-	59,00%
<b>Houede 2016 [68]</b>	Austria, Francja, Włochy, Hiszpania	kwiecień 2013 – kwiecień 2013	pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym	137	114	83,21%

Wartości odnotowane w publikacjach: Galsky 2018 [25], Niegisch 2018 [26] oraz Houede 2016 [68] uwzględniono jako średnią ważoną liczbą pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu (Tabela 96).

**Tabela 96.**  
**Odsetek pacjentów otrzymujących II linię po leczeniu platyną**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Odsetek pacjentów otrzymujących II linię po leczeniu platyną</b>	60,14%	Średnia ważona z badań: Galsky 2018 [25], Niegisch 2018 [26], Houede 2016 [68]

### Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności w skali ECOG 0-2 po I linii leczenia

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 1 publikację, w której odnotowano liczbę pacjentów ze stopniem sprawności w skali ECOG 0-2 po I linii leczenia: Krege 2001 [69] (Tabela 97).

Tabela 97.

Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności w skali ECOG 0-2 – publikacja Krege 2001 [69]

Źródło	Państwo	Populacja	N	n	Odsetek
Krege 2001 [69]	Niemcy	pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem urotelialnym po niepowodzeniu leczenia platynami	22	19	86,36%

### A.2.2.2 Podsumowanie

Zestawienie wszystkich wartości przyjętych w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 98).

Tabela 98.

Wartości przyjęte w oszacowaniu liczebności populacji docelowej na podstawie odnalezionych źródeł danych - podsumowanie

Parametr	Odsetek	Wartość		Źródło
		2019	2020	
Liczba chorych w stadium lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym	-	4 130	4 215	Na podstawie liczby zgonów raportowanych w KRN, prognoza na lata 2019-2020
Liczba pacjentów z rakiem z nabłonka przejściowego	93,72%	3 870	3950	średnia z dwóch populacji wyszczególnionych w badaniu Abdel-Rahman 2017 [67]
Liczba pacjentów otrzymujących CTH w I linii	75,00%	2 903	2 963	Sonpavde 2012 [24]
Liczba pacjentów otrzymujących platynę w I linii leczenia	72,21%	2 096	2 139	Średnia ważona z badań: Galsky 2018 [25], Niegisch 2018 [26], Laurent 2017 [27], Sonpavde 2012 [24]
Liczba pacjentów otrzymujących II linię leczenia po leczeniu platyną	60,14%	1 261	1 287	Średnia ważona z badań: Galsky 2018 [25], Niegisch 2018 [26], Houede 2016 [68]
Liczba pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2 po I linii leczenia	86,36%	1 089	1 111	Krege 2001 [69]
<b>Populacja docelowa</b>		<b>1 089</b>	<b>1 111</b>	

### A.3. Rozkład kohorty

Wydatki w niniejszej analizie oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej [35] dotyczących rozkładu kohorty w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym schematem dla horyzontu dwuletniego. Poniżej w tabeli przedstawiamy rozkład kohorty uwzględniony w wariacie podstawowym niniejszej analizy, wygenerowane w analizie ekonomicznej przy głównych ustawieniach (Tabela 99). Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant G) uwzględniono alternatywny rozkład kohorty w wyróżnionych stanach w kolejnych cyklach modelu zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym z analizy ekonomicznej, rozumianym jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną/minimalną różnicę w wydatkach całkowitych między interwencją a komparatorem. Tabele z tym rozkładem dostępne są w pliku obliczeniowym.



**Tabela 99.**  
**Rozkład kohorty – analiza podstawowa**

Rok	Tydzień	Interwencja			Komparatory		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
1	0	■	■	■	■	■	■
1	1	■	■	■	■	■	■
1	2	■	■	■	■	■	■
1	3	■	■	■	■	■	■
1	4	■	■	■	■	■	■
1	5	■	■	■	■	■	■
1	6	■	■	■	■	■	■
1	7	■	■	■	■	■	■
1	8	■	■	■	■	■	■
1	9	■	■	■	■	■	■
1	10	■	■	■	■	■	■
1	11	■	■	■	■	■	■
1	12	■	■	■	■	■	■
1	13	■	■	■	■	■	■
1	14	■	■	■	■	■	■
1	15	■	■	■	■	■	■
1	16	■	■	■	■	■	■
1	17	■	■	■	■	■	■
1	18	■	■	■	■	■	■
1	19	■	■	■	■	■	■
1	20	■	■	■	■	■	■
1	21	■	■	■	■	■	■
1	22	■	■	■	■	■	■
1	23	■	■	■	■	■	■
1	24	■	■	■	■	■	■
1	25	■	■	■	■	■	■
1	26	■	■	■	■	■	■
1	27	■	■	■	■	■	■
1	28	■	■	■	■	■	■
1	29	■	■	■	■	■	■
1	30	■	■	■	■	■	■
1	31	■	■	■	■	■	■
1	32	■	■	■	■	■	■
1	33	■	■	■	■	■	■
1	34	■	■	■	■	■	■

Rok	Tydzień	Interwencja			Komparatory		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
1	35	■	■	■	■	■	■
1	36	■	■	■	■	■	■
1	37	■	■	■	■	■	■
1	38	■	■	■	■	■	■
1	39	■	■	■	■	■	■
1	40	■	■	■	■	■	■
1	41	■	■	■	■	■	■
1	42	■	■	■	■	■	■
1	43	■	■	■	■	■	■
1	44	■	■	■	■	■	■
1	45	■	■	■	■	■	■
1	46	■	■	■	■	■	■
1	47	■	■	■	■	■	■
1	48	■	■	■	■	■	■
1	49	■	■	■	■	■	■
1	50	■	■	■	■	■	■
1	51	■	■	■	■	■	■
2	52	■	■	■	■	■	■
2	53	■	■	■	■	■	■
2	54	■	■	■	■	■	■
2	55	■	■	■	■	■	■
2	56	■	■	■	■	■	■
2	57	■	■	■	■	■	■
2	58	■	■	■	■	■	■
2	59	■	■	■	■	■	■
2	60	■	■	■	■	■	■
2	61	■	■	■	■	■	■
2	62	■	■	■	■	■	■
2	63	■	■	■	■	■	■
2	64	■	■	■	■	■	■
2	65	■	■	■	■	■	■
2	66	■	■	■	■	■	■
2	67	■	■	■	■	■	■
2	68	■	■	■	■	■	■
2	69	■	■	■	■	■	■
2	70	■	■	■	■	■	■

Rok	Tydzień	Interwencja			Komparatory		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
2	71	■	■	■	■	■	■
2	72	■	■	■	■	■	■
2	73	■	■	■	■	■	■
2	74	■	■	■	■	■	■
2	75	■	■	■	■	■	■
2	76	■	■	■	■	■	■
2	77	■	■	■	■	■	■
2	78	■	■	■	■	■	■
2	79	■	■	■	■	■	■
2	80	■	■	■	■	■	■
2	81	■	■	■	■	■	■
2	82	■	■	■	■	■	■
2	83	■	■	■	■	■	■
2	84	■	■	■	■	■	■
2	85	■	■	■	■	■	■
2	86	■	■	■	■	■	■
2	87	■	■	■	■	■	■
2	88	■	■	■	■	■	■
2	89	■	■	■	■	■	■
2	90	■	■	■	■	■	■
2	91	■	■	■	■	■	■
2	92	■	■	■	■	■	■
2	93	■	■	■	■	■	■
2	94	■	■	■	■	■	■
2	95	■	■	■	■	■	■
2	96	■	■	■	■	■	■
2	97	■	■	■	■	■	■
2	98	■	■	■	■	■	■
2	99	■	■	■	■	■	■
2	100	■	■	■	■	■	■
2	101	■	■	■	■	■	■
2	102	■	■	■	■	■	■
2	103	■	■	■	■	■	■

■