

Keytruda[®] (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczołakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, grudzień 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

MSD Polska Sp. z o. o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o. o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	7
2 Metodyka.....	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	22
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	30
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	30
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	31
2.2 Opis modelu	32
2.3 Perspektywa analizy	33
2.4 Horyzont czasowy analizy	33
2.5 Analizowane koszty	33
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku	34
2.5.2 Podsumowanie danych kosztowych wykorzystanych w modelu	36
2.6 Scenariusze analizy	46
2.6.1 Scenariusz istniejący	46
2.6.2 Scenariusze nowe	46
3 Wyniki.....	48
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	48
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	48
3.3 Wariant minimalny	52
3.4 Wariant maksymalny	56
4 Ograniczenia i dyskusja.....	60
5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	62
6 Wnioski	63
7 Analiza racjonalizacyjna.....	64
7.1 Założenia analizy	64
7.2 Przedmiot analizy	67
7.3 Metodyka	67
7.4 Wyniki analizy	68
Spis rysunków.....	70
Spis tabel	71

Bibliografia 73

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluoracyl
AE	analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	łączny pozytywny wynik (ang. <i>combined positive score</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HER-2	receptor ludzkiego epidermalnego czynnika wzrostu (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor ligand 1</i>)
PLN	polski złoty

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (07.2022-06.2024). Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę) przeprowadzono na tle kosztów chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. W przypadku ramienia pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią uwzględniono ważne dane kosztowe

. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie kilku alternatywnych źródeł danych tj. wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane literaturowe, oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. W analizie uwzględniono koszty substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia, koszty podania leczenia, koszty testów PD-L1, koszty monitorowania leczenia przed progresją choroby, koszty monitorowania leczenia po progresji choroby, koszty substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia, koszty opieki terminalnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji docelowej. W analizie przedstawiono wariant, w którym pembrolizumab jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Wyniki

Liczebność docelowej populacji oszacowano na [redacted] w 1. roku analizy oraz [redacted] pacjentów w 2. roku analizy, przy czym w razie objęcia refundacją we wnioskowanym wskazaniu, pembrolizumab będzie stosowany przez [redacted] pacjentów w 1. roku analizy oraz [redacted] pacjentów w 2. roku analizy.

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, [redacted]

Dla wariantu minimalnego, [REDACTED]

Dla wariantu maksymalnego, [REDACTED]

Wnioski

Analiza wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu Keytruda® (pembrolizumab) będzie wiązać się [REDACTED]

[REDACTED] Należy jednocześnie podkreślić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla pembrolizumabu wpłynie na poszerzenie możliwości terapeutycznych w przypadku dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę) przeprowadzono na tle kosztów chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie).

2 Metodyka

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

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

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.6.1 i 0).

2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, preparat Keytruda® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- Czerniak:
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych u osób dorosłych;
 - u osób dorosłych w monoterapii do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
 - w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny do stosowania 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
 - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca 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. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® należy również zastosować terapię celowaną.
- Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*):
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell*

transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

- Rak urotelialny:
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
 - w monoterapii do stosowania 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 ≥ 10 .
- Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*):
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi 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.
- Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, *renal cell carcinoma*):
 - w skojarzeniu z aksytynibem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;
 - w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.
- Rak jelita grubego (ang. CRC, *colorectal cancer*):
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability-high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*);
- Rak przetyku:
 - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-

żółdkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

- Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)
 - w skojarzeniu z chemioterapią do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.
- Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma):
 - w skojarzeniu z lenwatynibem do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Liczebność populacji dla poszczególnych wskazań rejestracyjnych preparatu Keytruda[®], oszacowano w oparciu o dane KRN [KRN] – w przypadku dorosłych pacjentów z raportów KRN wykorzystano dane raportowane dla osób w wieku 15+, dane literaturowe, dane przedstawione we wcześniejszych wnioskach preparatu Keytruda[®] oraz dane raportowanych w analizach weryfikacyjnych AOTMiT.

Czerniak

W przypadku czerniaka, liczebność populacji oszacowano w oparciu o dane raportowane w BIA Keytruda 2020. W pierwszej kolejności oszacowano roczną liczbę zachorowań na czerniaka (dane KRN, kod ICD-10: C43, do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na lata 2019-2021). W kolejnym kroku populację ograniczono zgodnie z danymi raportowanymi w BIA Keytruda 2020 – patrz Tab. 1.

Tab. 1. Liczebność populacji z czerniakiem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Liczba nowych zachorowań na czerniaka	n.d.	4 056	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2021
Zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub z przerzutami)			
Pacjenci z chorobą w stadium III, rak nieoperacyjny	15%	608	BIA Keytruda 2020
Pacjenci z chorobą w stadium IV, rak nieoperacyjny	5%	203	
Pacjenci z progresją choroby z niższych stadiów do stopnia III lub IV, kwalifikujący	10%	284	

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
się do leczenia farmakologicznego			
SUMA	n.d.	1 095	n.d.
Czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji			
Pacjenci w III stadium operacyjnym	10%	406	BIA Keytruda 2020
Pacjenci z progresją choroby z niższych stadiów do stopnia III	11%	326	
Pacjenci z progresją choroby z niższych stadiów do stopnia III, kwalifikujący się do leczenia operacyjnego	40%	130	
SUMA	n.d.	536	n.d.

BIA – analiza wpływu na budżet; KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; n.d. – nie dotyczy.

NDRP

W przypadku NDRP, liczebność populacji oszacowano w oparciu o dane raportowane w BIA Keytruda 2020. W pierwszej kolejności oszacowano roczną liczbę zachorowań na raka płuca (dane KRN, kod ICD-10: C34, do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na lata 2019-2021). W kolejnym kroku populację ograniczono zgodnie z danymi raportowanymi w BIA Keytruda 2020 – patrz Tab. 2.

Tab. 2. Liczebność populacji z NDRP kwalifikująca się do kolejnej linii leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	n.d.	22 292	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2021
Pacjenci z NDRP	85,00%	18 948	BIA Keytruda 2020
I linia leczenia			
Pacjenci z rakiem w IV stadium choroby	60,50%	11 464	BIA Keytruda 2020
Pacjenci z progresją ze stadium I-III do stadium IV	33,20%	2 485	
SUMA	n.d.	13 948	
NDRP z PD-L1\geq50% i brakiem mutacji genu EGFR lub ALK			
Pacjenci bez mutacji EGFR albo bez rearanzacji ALK	85%	11 856	BIA Keytruda 2020
Pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 50%	28%	3 320	

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Niepłatkonabłonkowy NDRP z brakiem mutacji genu EGFR lub ALK			
Pacjenci z rakiem niepłatkonabłonkowym	53,70%	7 490	BIA Keytruda 2020
Pacjenci bez mutacji EGFR albo bez rearanżacji ALK	85%	6 367	
Płatkonabłonkowy NDRP			
Pacjenci z rakiem płatkonabłonkowym	46,30%	6 458	BIA Keytruda 2020
II linia leczenia, pacjenci z PD-L1 $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii			
Pacjenci z progresją ze stadium I-IIIa do stadium IIIB/IV	33,20%	1 548	BIA Keytruda 2020
Pacjenci z rakiem w IIIB/IV stadium choroby	75,40%	14 287	
SUMA	n.d.	15 834	
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w I linii	77,90%	12 335	
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w II linii	36,40%	4 490	
Pacjenci z ekspresją PDL-1 $> 1\%$	66,00%	2 963	

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego; BIA – analiza wpływu na budżet; KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; n.d. – nie dotyczy; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.

Klasyczny chłoniak Hodgkina

Liczebność populacji z chłoniakiem Hodgkina oszacowano w oparciu o dane raportowane w AWA dla preparatu Adcetris® (bentuksymab), który jest zarejestrowany w tożsamym wskazaniu jak wskazanie dla preparatu Keytruda®. W pierwszym kroku, na podstawie danych KRN ustalono roczną liczbę zachorowań na raka Hodgkina w Polsce. Roczna liczba zachorowań raportowana w horyzoncie 1999-2018 utrzymuje się na zbliżonym poziomie, w związku z powyższym przyjęto, że liczba zachorowań w 2021 roku, będzie taka sama jak w 2018. W celu dalszego ograniczenia populacji, wykorzystano dane raportowane w AWA dla preparatu Adcetris® [AWA Adcetris 2015] – patrz Tab. 3.

Tab. 3. Liczebność populacji z chłoniakiem Hodgkina kwalifikująca się do kolejnej linii leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Liczba nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina	n.d.	659	Dane KRN, przyjęto dane dla 2018 roku
Pacjenci nawrotowym lub opornym na	28,00%	185	AWA Adcetris 2015

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
leczenie chłoniakiem Hodgkina			
Pacjenci po wystąpieniu oporności kwalifikujący się do ASCT	50,00%	92	
Nawrót choroby lub oporność na ASCT	56,00%	52	
Pacjenci kwalifikujący się do innej terapii niż ASCT (leczenie ratunkowe)	50,00%	92	
Nawrót choroby lub oporność na leczenie ratunkowe	100%	92	
Łączna liczba pacjentów	n.d.	144	

ASCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*);
AWA – analiza weryfikacyjna; KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; n.d. – nie dotyczy.

Rak urotelialny

W przypadku wskazania dotyczącego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny wykorzystano dane raportowane we wniosku pembrolizumabu, dotyczącym raka urotelialnego [AWA Keytruda 2019]. W pierwszej kolejności oszacowano liczbę zgonów na raka urotelialnego (dane KRN, kody ICD-10: C65, C66, C67, C68, do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na lata 2019-2021) – jako punkt odniesienia uwzględniono zgony, ze względu na charakter choroby, tj. rak miejscowo zaawansowany lub z przerzutami. W celu dalszego ograniczenia populacji, wykorzystano dane raportowane w AWA dla preparatu Keytruda® [AWA Keytruda 2019]. Liczebność populacji z rakiem urotelialnym z PD-L1 $\geq 10\%$, w przypadku którego nie można zastosować chemioterapii zawierającej cisplatynę oszacowano w oparciu o dane raportowane w BIA Keytruda 2020 oraz dane raportowane w badaniu KEYNOTE-045 – patrz Tab. 4.

Tab. 4. Liczebność populacji z rakiem urotelialnym.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Liczba zgonów na raka urotelialnego	n.d.	4 409	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2021
Pacjenci leczeni w I linii CTH	75,00%	3 307	AWA Keytruda 2019
Pacjenci u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny			
Pacjenci leczeni w I linii platyną	72,21%	2 388	AWA Keytruda 2019

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Pacjenci, którzy nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę z PD-L1 ≥ 10 .			
Pacjenci, u których nie można zastosować cisplatyny	57,00%	1 885	BIA Keytruda 2020
Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$	31,18%	588	KEYNOTE-045

AWA – analiza weryfikacyjna; BIA – analiza wpływu na budżet; CTH – chemioterapia; KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; n.d. – nie dotyczy.

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi

W przypadku leczenia pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , liczebność populacji oszacowano w oparciu o dane raportowane w BIA Keytruda 2021 (wniosek, który dotyczył populacji pacjentów z rakiem głowy i szyi). W pierwszej kolejności oszacowano liczbę zachorowań na raka głowy i szyi (dane KRN, kody ICD-10: C01-C06, C09-C10, C12-C14, C32, do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na lata 2019-2021). Dane podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Liczebność populacji z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (nawrotowym z przerzutami lub nieoperacyjnym), u pacjentów z PD-L1 ≥ 1 .

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Liczba zachorowań na raka głowy i szyi	■	■	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2021
Rak płaskonabłonkowy	■	■	BIA Keytruda 2021
Liczba pacjentów w poszczególnym stadium choroby			
Odsetek pacjentów w stadium I-II	■	■	BIA Keytruda 2021
Odsetek pacjentów w stadium III-IVB	■	■	
Odsetek pacjentów w stadium IVC	■	■	
Metody leczenia w stadium III i IVB			
Odsetek pacjentów poddawanych operacji i/lub RT	■	■	BIA Keytruda 2021
Odsetek pacjentów otrzymujących operację, radioterapię i chemioterapię na bazie platyny w 1L	■	■	
Odsetek osób otrzymujących RT	■	■	

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
i chemioterapię na bazie platyny w 1L			
Populacja z rakiem przerzutowym lub nawrotowym			
Odsetek progresji wśród pacjentów w stadium I-II			BIA Keytruda 2021
Odsetek progresji wśród pacjentów w stadium III-IVB poddanych operacji i/lub RT			
Odsetek progresji u pacjentów z HNSCC w stadium III-IVB otrzymujących >6 miesięcy RT + chemioterapię z zabiegiem chirurgicznym			
Odsetek progresji u pacjentów z HNSCC w stopniu III-IVB otrzymujących >6 miesięcy RT + chemioterapię bez operacji			
SUMA (dane powyżej + pacjenci w stadium IVC)			
Kwalifikacja do leczenia systemowego			
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego			BIA Keytruda 2021
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią opartą na platynie			
CPS			
Odsetek pacjentów z CPS 1-20			BIA Keytruda 2021
Odsetek pacjentów z CPS \geq 20			
Podsumowanie			
SUMA			n.d.

BIA – analiza wpływu na budżet; CPS – łączny pozytywny wynik (ang. *combined positive score*); HNSCC – rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*); KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; n.d. – nie dotyczy; RT – radioterapia.

W przypadku raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (nawrotowego lub z przerzutami) z progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu i z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, liczebność populacji oszacowano w oparciu o dane raportowane w BIA Keytruda 2021 (patrz dane z Tab. 5) oraz dane raportowane w BIA Keytruda 2020 – patrz Tab. 6.

Tab. 6. Liczebność populacji z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (nawrotowym lub z przerzutami), z progresją w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu, u pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Pacjenci z HNSCC nawrotowym lub z przerzutami, kwalifikujący się do leczenia chemioterapią opartą na platynie	■	■	Patrz Tab. 5
Progresja podczas stosowania chemioterapii	■	■	BIA Keytruda 2020
PD-L1 $\geq 50\%$	■	■	

BIA – analiza wpływu na budżet; HNSCC – rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*); n.d. – nie dotyczy.

Rak nerkowokomórkowy

W przypadku zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, liczebność populacji oszacowano w oparciu o dane raportowane w BIA Keytruda 2021. W pierwszej kolejności oszacowano liczbę zachorowań na raka nerkowokomórkowego (dane KRN, kod ICD-10: C64, do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognoza na lata 2019-2021). W kolejnym kroku populację ograniczono do pacjentów z zaawansowaną postacią choroby, zgodnie z danymi raportowanymi w BIA Keytruda 2021 – patrz Tab. 7.

Tab. 7. Liczebność populacji z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Liczba zachorowań na raka nerkowokomórkowego	n.d.	5 613	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2021
Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby	25,00%	1 403	BIA Keytruda 2021

BIA – analiza wpływu na budżet; KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; n.d. – nie dotyczy.

Rak jelita grubego

Liczebność populacji z rakiem jelita grubego oszacowano w oparciu o dane epidemiologiczne Krajowego Rejestru Nowotworów [KRN], raport „Proces leczenia w Polsce - analizy i modele, tom I: onkologia” (wykorzystującego dane KRN i NFZ) [Więckowska 2015] i publikacji zagranicznych [Battaglin 2018; Oliveira 2019].

W oparciu o dane KRN na lata 1999-2018 ekstrapolowano liczbę zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w Polsce na kolejne lata – patrz wykres poniżej. Liczba zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w Polsce wyniesie [REDACTED].



– patrz tabela poniżej (Tab. 8).

Tab. 8. Liczebności populacji z rakiem jelita grubego.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Liczba chorych z rakiem jelita grubego (zachorowania)	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane KRN
Liczba chorych z zaawansowanym RJG (stadium IV)	[REDACTED]	[REDACTED]	Więckowska 2015
Liczba chorych z zaawansowanym RJG kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu lekowego B.4	[REDACTED]	[REDACTED]	Więckowska 2015
Odsetek chorych z zaawansowanym RJG i MSI-H/dMMR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

RJG - rak jelita grubego.

Potrójnie ujemny rak piersi

Liczebność populacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi oszacowano w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50), do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na lata 2019-2021, dane raportowane w [REDACTED].



¹ Dotyczy kodów C18-C21, ale kod C21 ze względu na niewielką liczbę przypadków nie powinien mieć istotnego wpływu na wyniki.

Oszacowaną liczebność populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi podsumowano w tabeli poniżej (patrz Tab. 12).

Tab. 9. Odsetek pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Liczba zachorowań na raka piersi	■	■	■
TNBC (potrójnie ujemny rak piersi)	■	■	■

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; n.d. – nie dotyczy, TNBC – potrójnie ujemny rak piersi.

Tab. 10. Liczebność populacji z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Odsetek pacjentów z TNBC w III stadium zaawansowania	■	■	■
Odsetek braku chirurgii w III stadium zaawansowania TNBC	■	■	■
Odsetek pacjentów w III stadium TNBC kwalifikujących się do chemioterapii	■	■	■
Pacjenci u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	■	■	■

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; n.d. – nie dotyczy, TNBC – potrójnie ujemny rak piersi.

Tab. 11. Liczebność populacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Odsetek pacjentów z TNBC w IV stadium zaawansowania	■	■	■
Odsetek pacjentów w III stadium TNBC kwalifikujących się do chemioterapii	■	■	■

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Pacjenci u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10			

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; n.d. – nie dotyczy, TNBC – potrójnie ujemny rak piersi.

Tab. 12. Liczebność populacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi miejscowo nawrotowym lub z przerzutami.

Parametr	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Miejscowo nawrotowy nieoperacyjny potrójnie ujemny raka piersi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami		Tab. 10
Potrójnie ujemny raka piersi z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami		Tab. 11
Suma subpopulacji		Na podstawie powyższych źródeł

Rak endometrium

Liczebność populacji z rakiem endometrium oszacowano w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50), do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognoza na lata 2019-2021, dane raportowane w publikacji Kornafel 2013 (odsetek pacjentów z rakiem zaawansowanym lub nawrotowym) oraz dane raportowane z publikacji Thigpen 1989 (odsetek pacjentów u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii) – patrz Tab. 13.

Tab. 13. Liczebność populacji z rakiem endometrium.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Liczba zachorowań na raka trzonu macicy	n.d.	6 907	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2021
Zaawansowany lub nawrotowy rak trzonu macicy	15,8%	1 091	Kornafel 2013
Pacjenci u których nastąpiła progresja	35%	382	Thigpen 1989

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii			

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; n.d. – nie dotyczy.

Podsumowanie

Tab. 14. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Czerniak	1 631	Dane KRN + dane wykorzystane w BIA Keytruda 2020
Niedrobnokomórkowy rak płuca	19 108	Dane KRN + dane wykorzystane w BIA Keytruda 2020
Chłoniak Hodgkina	144	Dane KRN + dane wykorzystane w AWA Adcetris 2015
Rak urotelialny	2 975	Dane KRN + dane wykorzystane w AWA Keytruda 2019 + dane z BIA Keytruda 2020 + badanie KEYNOTE-045
Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi	■	Dane KRN + dane wykorzystane w BIA Keytruda 2021 + dane z BIA Keytruda 2020
Rak nerkowokomórkowy	1 403	Dane KRN + dane wykorzystane w BIA Keytruda 2021
Rak jelita grubego	■	Dane KRN + dane z publikacji Więckowska 2015, ■
Rak przetyku	■	Patrz szczegółowy opis w 2.1.2
Potrójnie ujemny rak piersi	■	Dane KRN + dane z publikacji Ryś-Bednarska 2012, Pogoda 2019, Więckowska 2015 ■
Rak endometrium	382	Dane KRN + dane z publikacji Kornafel 2013 i Thigpen 1989
RAZEM	26 734	

AWA – analiza weryfikacyjna; BIA – analiza wpływu na budżet.

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda® brzmi:

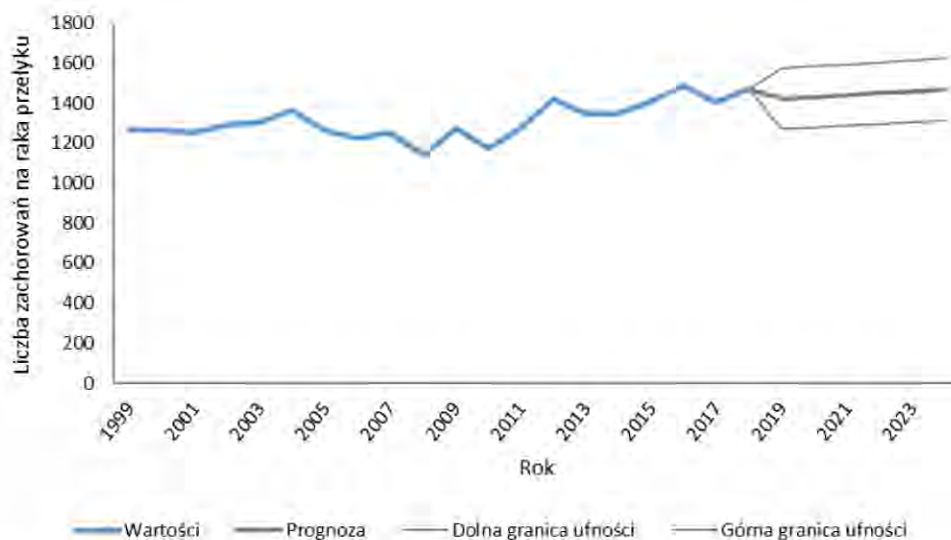
- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny stosowany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Nowotwór złośliwy przetyku ma kod ICD-10: C.15, natomiast rak połączenia przetykowo-żołądkowego występuje pod kodem C.16.0 (rak zlokalizowany w okolicy wpustu żołądka). W celu oszacowania liczebności populacji docelowej, wykorzystano dane raportowane w KRN [KRN], tj. oddzielnie oszacowano subpopulację pacjentów z rakiem przetyku i oddzielnie oszacowano subpopulację pacjentów z rakiem przetykowo-żołądkowym.

Rak przetyku (ICD.10: C.15)

W pierwszej kolejności oszacowano roczną zachorowalność na raka przetyku w horyzoncie analizy. W tym celu wykorzystano dane dotyczące liczby nowych zachorowań na raka przetyku raportowane dla lat 1999-2018 (dane KRN) oraz wykonano prognozę rocznej liczby zachorowań w latach 2020-2024 – patrz Rys. 1. W celu wykonania prognozy wykorzystano narzędzie: arkusz prognozy, dostępne w programie Microsoft Excel (prognozę wykonano z uwzględnieniem 95% CI – wartości uzyskane z 95% CI wykorzystano w celu oszacowania minimalnej oraz maksymalnej liczby zachorowań na raka przetyku).

Rys. 1. Roczna liczba zachorowań na raka przetyku.



W Tab. 15 podsumowano wartości dotyczące rocznej liczby zachorowań na raka przetyku w przyjętym horyzoncie analizy wpływu na budżet, tj. 07.2022-06.2024.

Tab. 15. Roczna liczba zachorowań na raka przetyku.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	1 454	1 463	Dane KRN dla lat 1999-2018 + prognoza na lata 2020-2024.
Minimalny	1 300	1 308	
Maksymalny	1 608	1 618	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

W kolejnym kroku wyznaczono liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku (stadium IIB-IIIC, tj. pacjenci z lokalnymi przerzutami) lub z przerzutami (stadium IV, tj. pacjenci z odległymi przerzutami) wśród wszystkich zachorowań na raka – wnioskowane wskazanie. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w trzech zidentyfikowanych publikacjach – w analizie uwzględniono wartości średnie. Wszystkie trzy publikacje dotyczyły pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (nie zidentyfikowano specyficznych danych dla pacjentów z Polski czy też dla pacjentów z Europy), przy czym należy podkreślić, że w badaniu Siegel 2012, odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby raportowano w zależności od rasy i był on zbliżony zarówno dla pacjentów z rasy białej jak i rasy czarnej. Dane wykorzystane w analizie podsumowano w Tab. 16.

Tab. 16. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.

Badanie	Wartość
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku (stadium IIB-IIIC)	
Berry 2014	32,00%
Zhang 2013	30,00%
Siegel 2021	33,00%
Wartość wykorzystana w analizie	31,67%
Pacjenci z przerzutowym rakiem przetyku (stadium IV)	
Berry 2014	50,00%
Zhang 2013	35,00%
Siegel 2021	39,00%
Wartość wykorzystana w analizie	41,33%

Dodatkowo, w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo-zaawansowanym, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, populację ograniczono do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem nieoperacyjnym uzyskano dla brytyjskich pacjentów [cancerresearchuk.org] – patrz Tab. 17.

Tab. 17. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów u których wykonano operacje	Odsetek pacjentów bez operacji
II	35,60%	64,40%
III	29,10%	70,90%

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów u których wykonano operacje	Odsetek pacjentów bez operacji
Wartość wykorzystana w analizie (średnia wartość)		67,65%

W Tab. 18 podsumowano liczebność pacjentów z miejscowo-zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem przetyku oraz liczbę pacjentów z rakiem przerzutowym w horyzoncie analizy.

Tab. 18. Roczna liczba pacjentów z rakiem przetyku we wnioskowanym stadium.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem			
Najbardziej prawdopodobny	311	313	Dane z Tab. 15 + ograniczenie populacji do pacjentów w stadium miejscowo-zaawansowanym (Tab. 16) + ograniczenie do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym (Tab. 17)
Minimalny	278	280	
Maksymalny	344	347	
Pacjenci z przerzutowym rakiem			
Najbardziej prawdopodobny	601	605	Dane z Tab. 15 + ograniczenie populacji do pacjentów w stadium z przerzutami odległymi (Tab. 16)
Minimalny	537	541	
Maksymalny	665	669	
SUMA			
Najbardziej prawdopodobny	912	918	Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem + pacjenci z przerzutowym rakiem
Minimalny	816	821	
Maksymalny	1 009	1 016	

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią, tj. pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny. W związku z powyższym, w kolejnym kroku populację pacjentów ograniczono do pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią – dane uzyskane dla pacjentów z Wielkiej Brytanii [cancerresearchuk.org] – patrz Tab. 19.

Tab. 19. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii.

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów u których stosuje się chemioterapię
II	57,60%

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów u których stosuje się chemioterapię
III	63,90%
IV	44,90%
Wartość wykorzystana w analizie (średnia wartość)	55,47%

[Redacted Section Header]

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

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

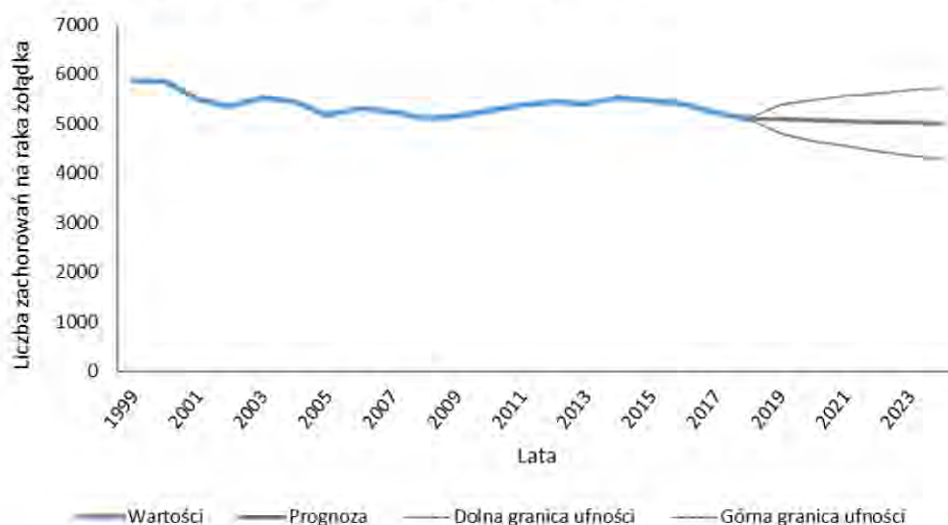
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rak połączenia przelykowego-żołądkowego (ICD.10: C.16.0)

W pierwszej kolejności oszacowano roczną zachorowalność na raka połączenia przelykowo-żołądkowego w horyzoncie analizy. Kod ICD-10 dla raka połączenia przelykowo-żołądkowego jest jednym z typów kodów uwzględnionych dla raka żołądka (główny kod C.16). W danych KRN raportowane są dane epidemiologicznie jedynie dla głównych kodów, tj. m.in. dla kodu

C.16 – rak żołądka. W związku z powyższym w przypadku szacowania liczebności docelowej populacji z rakiem połączenia przelykowo-żołądkowego, w pierwszym kroku oszacowano roczną zachorowalność na raka żołądka. W tym celu wykorzystano dane dotyczące liczby nowych zachorowań na raka żołądka raportowane dla lat 1999-2018 (dane KRN) oraz wykonano prognozę rocznej liczby zachorowań w latach 2020-2024 – patrz Rys. 2. W celu wykonania prognozy wykorzystano narzędzie: arkusz prognozy, dostępne w programie Microsoft Excel (prognozę wykonano z uwzględnieniem 95% CI – wartości uzyskane z 95% CI wykorzystano w celu oszacowania minimalnej oraz maksymalnej liczby zachorowań na raka przelyku).

Rys. 2. Roczna liczba zachorowań na raka żołądka.



W Tab. 22 podsumowano wartości dotyczące rocznej liczby zachorowań na raka żołądka w przyjętym horyzoncie analizy wpływu na budżet, tj. 07.2022-06.2024.

Tab. 22. Roczna liczba zachorowań na raka żołądka.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	5 027	5 010	Dane KRN dla lat 1999-2018 + prognoza na lata 2020-2024.
Minimalny	4 407	4 324	
Maksymalny	5 647	5 696	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

Rak połączenia przelykowo-żołądkowego należy do raka zlokalizowanego w okolicy wpustu żołądka. Na podstawie danych przekazanych przez eksperta klinicznego pacjenci z rakiem żołądka zlokalizowanym w obrębie wpustu stanowią 25-30% pacjentów z rakiem żołądka. Średnią z powyższych wartości, tj. 27,5% odniesiono do rocznej liczby zachorowań na raka żołądka, dzięki czemu uzyskano liczebność pacjentów z rakiem połączenia przelykowo-żołądkowego – patrz Tab. 23.

Tab. 23. Roczna liczba zachorowań na raka połączenia przelykowo-żołądkowego.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	1 382	1 378	Dane z Tab. 22 + ograniczenie populacji do pacjentów z rakiem wpustu żołądka, tj. 27,5%.
Minimalny	1 212	1 189	
Maksymalny	1 553	1 566	

W kolejnym kroku, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, liczebność pacjentów ograniczono do pacjentów z typem gruczolowym, tj. 100% (dane przekazane przez eksperta klinicznego) oraz do pacjentów z HER-2 ujemnym rakiem, tj. 67,00% [Siebenhüner 2021]. W Siebenhüner 2021 raportowano, że około 33% wszystkich gruczolakoraków połączenia przelykowo-żołądkowego stanowią raki HER-2 dodatnie. Na tej podstawie oszacowano odsetek pacjentów z rakiem HER-2 ujemnym – patrz Tab. 24.

Tab. 24. Liczebność populacji pacjentów z rakiem połączenia przelykowo-żołądkowego typu gruczolowego z HER-2 ujemnym.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	926	923	Dane z Tab. 23+ ograniczenie do pacjentów z rakiem gruczolowym, tj. 100% + ograniczenie do pacjentów z HER-2 ujemnym rakiem, tj. 67,00%
Minimalny	812	797	
Maksymalny	1040	1049	

W kolejnym kroku wyznaczono liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem połączenia przelykowo-żołądkowego (stadium IIB-IIIC, tj. pacjenci z lokalnymi przerzutami) lub z przerzutami (stadium IV, tj. pacjenci z odległymi przerzutami). Wartość odsetka pacjentów znajdujących się w stadium choroby IIB-IIIC przyjęto na podstawie publikacji Jim 2017. Odsetek pacjentów znajdujących się w IV stadium choroby przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w trzech zidentyfikowanych publikacjach (Zhang 2020, Jim 2017, Bernards 2013) – w analizie uwzględniono wartość średnią.

Publikacja Bernads 2013 dotyczyła pacjentów z Holandii. Pozostałe publikacje, tj. Zhang 2020 oraz Jim 2017 dotyczyły pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (nie zidentyfikowano specyficznych danych dla pacjentów z Polski czy też dla pacjentów z Europy). Dane wykorzystane w analizie podsumowano w Tab. 25.

Tab. 25. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.

Badanie	Wartość
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (stadium IIB-III C)	
Jim 2017	28,70%
Pacjenci z przerzutowym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (stadium IV)	
Zhang 2020	32,60%
Jim 2017	31,40%
Bernards 2013	44,00%
Wartość wykorzystana w analizie	36,00%

Dodatkowo, w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo-zaawansowanym, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, populację ograniczono do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem nieoperacyjnym uzyskano dla brytyjskich pacjentów [cancerresearchuk.org] – patrz Tab. 26.

Tab. 26. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów u których wykonano operacje	Odsetek pacjentów bez operacji
II	46,50%	53,50%
III	44,90%	55,10%
Wartość wykorzystana w analizie (średnia wartość)		54,30%

W Tab. 27 podsumowano liczebność pacjentów z miejscowo-zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego oraz liczbę pacjentów z rakiem przerzutowym w horyzoncie analizy.

Tab. 27. Roczna liczba pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego we wnioskowanym stadium.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem			
Najbardziej prawdopodobny	144	144	Dane z Tab. 24 + ograniczenie populacji do pacjentów w stadium miejscowo-zaawansowanym (Tab. 25) + ograniczenie do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym (Tab. 26)
Minimalny	127	124	
Maksymalny	162	164	
Pacjenci z przerzutowym rakiem			
Najbardziej prawdopodobny	333	332	
Minimalny	292	287	

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Maksymalny	375	378	Dane z Tab. 24 + ograniczenie populacji do pacjentów w stadium z przerzutami odległymi (Tab. 25)
SUMA			
Najbardziej prawdopodobny	478	476	Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem + pacjenci z przerzutowym rakiem
Minimalny	419	411	
Maksymalny	537	541	

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią, tj. pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny. W związku z powyższym, w kolejnym kroku populację pacjentów ograniczono do pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią. Zgodnie z danymi przekazanymi przez eksperta klinicznego odsetek pacjentów u których stosuje się chemioterapię wynosi 80%.

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

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

Podsumowanie liczebności populacji docelowej

Tab. 29. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	■	■	Dane z Tab. 21 + dane z Tab. 28
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	

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

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych NFZ za II kwartał 2021 rok. Zgodnie z informacjami przedstawionym w aktualnym obwieszczeniu MZ, pembrolizumab jest refundowany w Polsce w ramach dwóch programów lekowych – B.6 oraz B.59. Według danych NFZ, W II połowie 2021 roku, pembrolizumabem leczonych było 1 033 pacjentów. Liczebność populacji leczonej w ramach wymienionych programów lekowych podsumowano w Tab. 30.

Tab. 30. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”	610	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2021
B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”	423	
SUMA	1 033	

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

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

- w przypadku wszystkich analizowanych wariantów na podstawie danych przekazanych przez eksperta klinicznego przyjęto, że wnioskowana technologia przejmie ■ rynku w I roku analizy i ■ w II roku analizy.

Oszacowaną roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 31.

Tab. 31. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	■	■	Przejęcie rynku na podstawie danych przekazanych przez eksperta klinicznego
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1 - 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 32. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	26 734		Rozdział 2.1.1, Tab. 14
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	Rozdział 2.1.2, Tab. 29
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 033		Rozdział 2.1.3, Tab. 30
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 31
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 31
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 31

2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja – analiza ekonomiczna [AE Keytruda]). Analogicznie do modelu ekonomicznego przyjęto cykl analizy trwający 7 dni – właściwy horyzont modelu zamyka się w 104 cyklach tj. 2 latach. W BIA, w zakresie danych kosztowych wykorzystano dane z modelu ekonomicznego tj. zsumowano koszty dla kolejnych cykli analizowanego horyzontu. W analizie uwzględniono koszty substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia, koszty podania leczenia, koszty testów PD-L1, koszty monitorowania leczenia przed progresją choroby, koszty monitorowania leczenia po progresji choroby, koszty substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia, koszty opieki terminalnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 2.5.

Kalkulator BIA składa się 5 głównych arkuszy:



- „Populacja” – arkusz z szacunkami populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia technologiami uwzględnionymi w analizie;
- „Dane kosztowe” – arkusz z danymi kosztowymi;
- „Wyniki” – arkusz z wynikami analizy;
- „Referencje” – arkusz z referencjami prac wykorzystanych w zakresie szacowania liczebności populacji.

Nawigacja pomiędzy arkuszami odbywa się przez zakładkę "NAWIGACJA" na wstążce skoroszytu. Prawidłowe działanie arkusza wymaga włączenia funkcji makr.

Dodatkowo kalkulator zawiera arkusze pomocnicze i obliczeniowe w tym:

Arkusze powiązane z arkuszem „Populacja”:

- „Rak przetyku, EGJ, Szacunki populacji” – arkusze z danymi wykorzystanymi w celu oszacowania wielkości populacji docelowej;
- „Przejęcie rynku” – arkusz z założeniami dotyczącymi przejęcia rynku;

Arkusze z danymi wykorzystywanymi w obliczeniach:

- „Lista” – arkusz pomocniczy zawierający definicje list rozwijanych uwzględnionych w modelu.

Arkusze obliczeniowe:

- „PEM + CHEM - nowy”, „CHEM - nowy” – obliczenia dla scenariuszy nowych;
- „PEM + CHEM - obecny”, „CHEM - obecny” – obliczenia dla scenariuszy istniejących.

Arkusze umożliwiające przeprowadzenie analizy racjonalizacyjnej:

- „Dane AR” – arkusz zawierający dane wejściowe, wykorzystane w celu przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej;

- „Wyniki AR” – arkusz podsumowujący wyniki analizy racjonalizacyjnej.

2.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania produktu leczniczego Keytruda® (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionej w analizie technologii opcjonalnej (katalog chemioterapii) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego i odstąpiono od przeprowadzania dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta.

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata: 07.2022 – 06.2024.

2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia;
- koszty podania leczenia;
- koszty testów PD-L1;
- koszty monitorowania leczenia przed progresją choroby;
- koszty monitorowania leczenia po progresji choroby;
- koszty substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia;
- koszty opieki terminalnej;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Uzasadnienie kategorii odpłatności

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych pembrolizumabu o leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Wnioskodawca wnioskuje o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 14 ustawy) przedstawionymi poniżej, produkt Keytruda® (pembrolizumab) będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

1. Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1143.0, Pembrolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko pembrolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

[Redacted text block]

2.5.1.3 Koszt pembrolizumabu

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku, produkt leczniczy Keytruda® jest obecnie refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) [Program lekowy B.6] i czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) [Program lekowy B.59].

Analiza kliniczna wykazała wyższość pembrolizumabu (Keytruda®) względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie. Nie zachodzi zatem zapis art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja pembrolizumabu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) o populację dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 – pierwsza linia leczenia.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1143.0, Pembrolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko pembrolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej.

[Redacted text]

Oszacowanie cen i odpłatności pembrolizumabu przedstawiono w Tab. 33 i Tab. 34.

[Redacted text]

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

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

[Redacted text]

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

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.5.2 Podsumowanie danych kosztowych wykorzystanych w modelu

W tabelach poniżej (Tab. 36, Tab. 37) zestawiono dane kosztowe dla poszczególnych cykli terapii wykorzystane w modelu.

Dane ekstrahowano z modelu ekonomicznego dla danych niedyskontowanych (wyzerowana wartość dyskontowania kosztów – komórka F42 w arkuszu „ModelSettings”) przy uwzględnieniu braku korekty połowy cyklu (wybór z listy rozwijanej opcji „No” – komórka F48 w arkuszu „ModelSettings”). Dane skopiowano z silników modelu ekonomicznego (komórki: AS9:AS112; AV9:AV112; BB9:BI112 w arkuszu „PF_Pem_5FU_CIS” w przypadku ramienia pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią oraz komórki DD9:DD112; DM9:DS112 w arkuszu „PF_BlendChemo” w przypadku ramienia chemioterapii) [AE Keytruda].

W przypadku ramienia pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią dane kopiowano dla trzech wariantów chemioterapii stosowanej z pembrolizumabem, tj. cisplatyny + 5-FU, schematu FOLFOX² (oksaliplatyny + 5-FU) i schematu XELOX (oksaliplatyny + kapecytabiny) (wszystkie z dostępnych opcji w ramach listy rozwijanej w modelu ekonomicznym – komórka J5 w arkuszu „Results”). Wyekstrahowane wyniki dla powyżej wymienionych schematów zważono udziałami danego schematu chemioterapii zdefiniowanymi przez eksperta klinicznego (patrz Tab. 35). Ostatecznie w analizie wpływu na budżet jako dane kosztowe po stronie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią przyjęto dane ważone (szczegółowe obliczenia w arkuszu „Dane kosztowe” kalkulatora BIA).

W przypadku ramienia chemioterapii dane kosztowe obejmują mieszany schemat czterech wariantów chemioterapii stosowanych w Polsce w ramach I linii leczenia raka przetyku, tj. cisplatyna + 5-FU, paklitaxel + karboplatyna, schemat FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU) oraz schemat XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina). [AE Keytruda].

Tab. 35. Udział poszczególnych schematów chemioterapii – dane przekazane przez eksperta.

Schemat chemioterapii	Udział danego schematu
Cisplatyna + 5-FU	■
FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU)	■
XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina)	■

Tab. 36. Dane kosztowe wykorzystane w przypadku ramienia pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią (dane ważone).













































Lp	Koszt		Koszt		Koszt	Koszt	Koszt	Koszt	Koszt	Koszt	Koszt	Koszt
	1	2	3	4								
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												
96												
97												
98												
99												
100												

No	Nama		Alamat		No. Telp	No. HP	No. Email	No. Fax	No. Faksimile	No. Telepon
	1	2	3	4						
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33										
34										
35										
36										
37										
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										
53										
54										
55										
56										
57										
58										
59										
60										
61										
62										
63										
64										
65										
66										
67										
68										
69										
70										
71										
72										
73										
74										
75										
76										
77										
78										
79										
80										
81										
82										
83										
84										
85										
86										
87										
88										
89										
90										
91										
92										
93										
94										
95										
96										
97										
98										
99										
100										

No	Nama		Alamat		No. Telp	No. HP	No. Email	No. Fax	No. Faksimile	No. Telepon
	1	2	3	4						
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33										
34										
35										
36										
37										
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										
53										
54										
55										
56										
57										
58										
59										
60										
61										
62										
63										
64										
65										
66										
67										
68										
69										
70										
71										
72										
73										
74										
75										
76										
77										
78										
79										
80										
81										
82										
83										
84										
85										
86										
87										
88										
89										
90										
91										
92										
93										
94										
95										
96										
97										
98										
99										
100										

No	Nama		Alamat		No. Telp	No. HP	No. Email	No. Fax	No. Faksimili	No. Telepon
	1	2	3	4						
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33										
34										
35										
36										
37										
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										
47										
48										
49										
50										
51										
52										
53										
54										
55										
56										
57										
58										
59										
60										
61										
62										
63										
64										
65										
66										
67										
68										
69										
70										
71										
72										
73										
74										
75										
76										
77										
78										
79										
80										
81										
82										
83										
84										
85										
86										
87										
88										
89										
90										
91										
92										
93										
94										
95										
96										
97										
98										
99										
100										

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

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

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

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie pembrolizumabem, a jedynie stosowana jest chemioterapia.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- liczebność populacji docelowej.

Powyższy parametr posłużył do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza istniejącego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 38. Szczegółowe uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (2.1).

Tab. 38. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie parametryzacji
Liczebność populacji docelowej	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	Patrz rozdział 2.1.2
Udział pembrolizumabu w rynku	0%			Założenie o braku refundacji pembrolizumabu

2.6.2 Scenariusze nowe

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

Scenariusz nowy zdefiniowano w niniejszej analizie jako wprowadzenie preparatu Keytruda do refundacji.

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- liczebność populacji docelowej.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza nowego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 39. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (rozdział 2.1.4).

Tab. 39. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie parametryzacji
Liczebność populacji docelowej	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	Patrz rozdział 2.1.2
Udział technologii opcjonalnej (chemioterapii) w rynku	██████			Przejęcie rynku na podstawie opinii eksperta, Patrz rozdział 2.1.4
Udział w rynku pembrolizumabu	██████			
Liczebność populacji stosującej pembrolizumab	██████ ██████	██████ ██████	██████ ██████	


3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są zbliżone do kosztów obliczonych dla 1-go roku scenariusza istniejącego (patrz rozdziały 3.2-3.4) i wynoszą od około [REDACTED]. W ramach scenariuszy istniejących, uwzględniono, że pacjenci stosują chemioterapię opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie, tj. postępowanie zgodne z aktualnie stosowanym u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.

Koszt refundacji terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 PLN.

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data is not visible.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

3.3 Wariant minimalny

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data is obscured.


Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 41. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.

	Wariant 1		Wariant 2		Wariant 3	
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2
Wariant 1						
Wariant 2						
Wariant 3						
Wariant 4						
Wariant 5						
Wariant 6						
Wariant 7						
Wariant 8						
Wariant 9						
Wariant 10						
Wariant 11						
Wariant 12						
Wariant 13						
Wariant 14						
Wariant 15						
Wariant 16						
Wariant 17						
Wariant 18						
Wariant 19						
Wariant 20						
Wariant 21						
Wariant 22						

[Redacted line of text]

3.4 Wariant maksymalny

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data is obscured.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 42. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (07.2022-06.2024). Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie) przeprowadzono na tle kosztów chemioterapii opartej na związkach platyny i fluoropirymidynie. W przypadku ramienia pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią uwzględniono ważne dane kosztowe dla trzech wariantów chemioterapii stosowanej z pembrolizumabem, tj. cisplatyny + 5-FU, schematu FOLFOX (oksalipłaty + 5-FU) i schematu XELOX (oksalipłaty + kapecytabiny). W przypadku ramienia chemioterapii uwzględniono dane kosztowe obejmujące mieszany schemat czterech wariantów chemioterapii stosowanych w Polsce w ramach I linii leczenia raka przetyku, tj. cisplatyny + 5-FU, paklitakselu + karboplatyny, FOLFOX (oksalipłaty + 5-FU) oraz XELOX (oksalipłaty + kapecytabiny). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie kilku alternatywnych źródeł danych tj. wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane literaturowe oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. W analizie uwzględniono koszty substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia, koszty podania leczenia, koszty testów PD-L1, koszty monitorowania leczenia przed progresją choroby, koszty monitorowania leczenia po progresji choroby, koszty substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia, koszty opieki terminalnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji docelowej. W analizie przedstawiono wariant, w którym pembrolizumab jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

[Redacted text block]



W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej. Do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane KRN, dane podane przez eksperta klinicznego, dane literaturowe. W przypadku braku danych dla populacji polskiej, dane literaturowe weryfikowano poprzez opinię eksperta klinicznego. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym;
- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Dane dotyczące przejęcia przez pembrolizumab rynku oparto o opinię eksperta klinicznego.

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

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

6 Wnioski

Analiza wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu Keytruda® (pembrolizumab) będzie wiązać się [REDACTED]

[REDACTED] Należy jednocześnie podkreślić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla pembrolizumabu wpłynie na poszerzenie możliwości terapeutycznych w przypadku dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

7 Analiza racjonalizacyjna

7.1 Założenia analizy

Analiza racjonalizacyjna przedkładana jest w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

W zakresie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, można zidentyfikować następujące rozwiązania.

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych:
 - a. wycofanie z listy leków refundowanych ze środków publicznych leków stanowiących grupę limitową;
 - b. wycofanie z listy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowanych ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiących grupę limitową;
 - c. wycofanie z listy wyrobów medycznych refundowanych ze środków publicznych wyrobów medycznych stanowiących grupę limitową.
2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych w zakresie:
 - a. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) skutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który stanowi podstawę limitu w danej grupie limitowej na lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny o niższej cenie (w konsekwencji – redukcja limitu detalicznego);
 - b. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) nieskutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej (brak redukcji limitu detalicznego);
 - c. utworzenia nowej grupy limitowej, w skład której weszłyby leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne przyporządkowane w chwili obecnej do co najmniej dwóch odrębnych grup limitowych, skutkujące obniżeniem limitu detalicznego dla co najmniej jednej dotychczasowej grupy limitowej.
3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej, stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
5. Zmiana poziomu odpłatności dla pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie:

- pacjentów;
- podmiotów odpowiedzialnych;
- obu wymienionych wyżej grup.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów należą rozwiązania opisane w punktach 1 i 5. Również rozwiązanie opisane w punkcie 2c niesie ze sobą znaczne ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta. Należy podkreślić, że Art. 11, Ust. 11 pkt. 1a, 1b Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowi, że:

Minister właściwy do spraw zdrowia odmawia wydania decyzji, o której mowa w ust. 10 (tj. skrócenie okresu obowiązywania decyzji dot. refundacji - przyp. autorów), jeżeli:

- 1) jej wydanie spowodowałoby:
 - a) istotne ograniczenie dostępności świadczeniobiorców do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych,
 - b) znaczny wzrost odpłatności lub dopłat świadczeniobiorców (...)

W związku z powyższym, należy przyjąć, że rozwiązania opisane w punktach 1, 5 oraz 2c, przenoszące bezpośrednio obciążenia na pacjentów są mało prawdopodobne.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie podmiotów odpowiedzialnych należy jedynie rozwiązanie opisane w punkcie 2b, przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku również istnieje ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta (np. w przypadku, w którym pacjenci są przywiązani do leku, który został skreślony z listy refundacyjnej).

Pozostałe zaproponowane rozwiązania (pkt. 2a, 3 i 4) prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej, przy czym konsekwencje (wzrost kosztów, tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie firm farmaceutycznych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierali leki o niższych cenach. W przypadku istnienia innego niż cena mechanizmu wpływającego na preferencje pacjentów, przywiązanie do poszczególnych preparatów, których ceny są wyższe od cen preparatów stanowiących limit w grupie, przy obniżonym limicie będzie skutkowało zwiększeniem kosztów również po stronie pacjenta (dotyczy to szczególnie rozwiązań opisanych w pkt. 2a i 3).

Podsumowując, należy stwierdzić, że opracowanie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków publicznych bez negatywnych konsekwencji dla pacjentów jest stosunkowo trudne. Jedynym mechanizmem, który nie powinien wpływać na wzrost kosztów po stronie pacjentów, jest obniżenie cen wszystkich preparatów refundowanych w obrębie danej grupy limitowej. Należy przy tym podkreślić, że obniżenie cen wszystkich preparatów może nieproporcjonalnie w stosunku do cen detalicznych niektórych preparatów zmniejszyć limit w stopniu skutkującym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Mając na uwadze opisane wyżej mechanizmy dot. uwolnienia środków publicznych, należy podkreślić, że z praktycznego punktu widzenia obniżenie ceny preparatu znajdującego się obecnie na liście refundacyjnej bądź usunięcie go z tej listy jest utrudnione ze względu na obowiązujące przepisy ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W myśl ustawy (art. 33):

1. *Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:*
 - 1) *stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;*
 - 2) *stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;*
 - 3) *podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;*
 - 4) *gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.*

Minister Zdrowia podejmuje również decyzję o skróceniu czasu obowiązywania decyzji o refundacji lub zmianie ceny urzędowej w oparciu o wnioski, do którego złożenia uprawniony jest Wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, wytwórca wyrobów medycznych, jego autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679), a także podmiot działający na rynku spożywczym) - Art. 24 Ustawy:

1. *Wnioskodawca może złożyć do ministra właściwego do spraw zdrowia wnioski o:*
 - 1) *objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;*
 - 2) *podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;*
 - 3) *obniżenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;*
 - 4) *ustalenie albo zmianę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.;*

- 5) *skrócenie okresu obowiązywania decyzji, o której mowa w art. 11 ust. 1 albo ust. 6.*

W związku z powyższym, wykonanie analizy racjonalizacyjnej pokazującej rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych ograniczają przepisy, które warunkują uwolnienie tych środków decyzją wielu podmiotów, na które Wnioskodawca nie ma wpływu.

Kolejnym problemem związanym z wykonaniem analizy racjonalizacyjnej jest ograniczona wielkość rynku, z którego można uwalniać środki publiczne, zarówno w aspekcie całkowitego rynku leków, jak i w aspekcie rynku poszczególnych grup terapeutycznych. W przypadku braku identyfikacji możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku dla wskazania, w którym składany jest wniosek refundacyjny, należy zidentyfikować oszczędności w obrębie rynku innych grup terapeutycznych [Ustawa refundacyjna 2011].

7.2 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

7.3 Metodyka

Analizę pokazującą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, oparto na mechanizmie opisanym w pkt. 3 rozdziału 7.1, tj. założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). W niniejszej analizie wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla dazatynibu i ekulizumabu. Patent dla produktów leczniczych: Sprycel® (dazatynib), Soliris® (ekulizumab) wygasły [GABI 2017a, GABI 2017b] i do tej pory na liście refundacyjnej nie pojawiły się żadne odpowiedniki.

Wszystkie wyżej wymienione substancje są stosowane w programach lekowych i refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie założono, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów.

Logicznym następstwem wprowadzenia tańszych odpowiedników jest ograniczenie wydatków szpitali, związanych z zakupem leków, a ze strony NFZ – ograniczenie wydatków

refundacyjnych (w analizie założono, że szpitale nie będą kupowały leku po cenie wyższej niż limit finansowania).

W Tab. 43 przedstawiono koszty ponoszone na refundację obecnych preparatów dazatynibu, ekulizumabu (dane NFZ okres styczeń-wrzesień 2021) oraz prognozę kosztów w skali roku. Założono, że miesięczne koszty refundacji będą stałe w całym analizowanym horyzoncie.

W Tab. 44 przedstawiono prognozę kosztów ponoszonych na refundację odpowiedników preparatów dazatynibu, ekulizumabu przy założeniu 25% redukcji ceny w stosunku do obecnych preparatów. Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego, analogicznego do horyzontu analizy wpływu na budżet.

Tab. 43. Koszt refundacji obecnych preparatów dazatynibu i ekulizumabu – na podstawie danych z DGL.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wartość refundacji w okresie styczeń-wrzesień 2021 [PLN]	Wartość refundacji w skali roku [PLN]
Sprycel, tabl. powł., 100 mg	05909990671601	██████████	██████████
Sprycel, tabl. powł., 140 mg	05909990818655	██████████	██████████
Sprycel, tabl. powł., 20 mg	05909990621323	██████████	██████████
Sprycel, tabl. powł., 50 mg	05909990621354	██████████	██████████
Sprycel, tabl. powł., 80 mg	05909990818631	██████████	██████████
Soliris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	05909990643776	██████████	██████████

Tab. 44. Prognozowany koszt refundacji preparatów dazatynibu i ekulizumabu przy założeniu 25% redukcji ceny w stosunku do obecnych preparatów.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wartość refundacji w skali roku [PLN]
Sprycel, tabl. powł., 100 mg	05909990671601	██████████
Sprycel, tabl. powł., 140 mg	05909990818655	██████████
Sprycel, tabl. powł., 20 mg	05909990621323	██████████
Sprycel, tabl. powł., 50 mg	05909990621354	██████████
Sprycel, tabl. powł., 80 mg	05909990818631	██████████
Soliris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	05909990643776	██████████

7.4 Wyniki analizy

W Tab. 45 przedstawiono szacowane roczne koszty refundacji obecnych preparatów i odpowiedników dazatynibu i ekulizumabu przy założeniu 25% redukcji ceny odpowiedników.

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

Tab. 45. Roczne koszty refundacji odpowiedników dazatynibu i ekulizumabu.

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

Spis rysunków

Rys. 1. Roczna liczba zachorowań na raka przetyku.	22
Rys. 2. Roczna liczba zachorowań na raka żołądka.	26

Spis tabel

Tab. 1. Liczebność populacji z czerniakiem.....	11
Tab. 2. Liczebność populacji z NDRP kwalifikująca się do kolejnej linii leczenia pembrolizumabem.	12
Tab. 3. Liczebność populacji z chłoniakiem Hodgkina kwalifikująca się do kolejnej leczenia pembrolizumabem.	13
Tab. 4. Liczebność populacji z rakiem urotelialnym.....	14
Tab. 5. Liczebność populacji z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (nawrotowym z przerzutami lub nieoperacyjnym), u pacjentów z PD-L1 ≥ 1	15
Tab. 6. Liczebność populacji z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (nawrotowym lub z przerzutami), z progresją w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu, u pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$	17
Tab. 7. Liczebność populacji z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.	17
Tab. 8. Liczebności populacji z rakiem jelita grubego.	18
Tab. 9. Odsetek pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi.	19
Tab. 10. Liczebność populacji z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi.....	19
Tab. 11. Liczebność populacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami.	19
Tab. 12. Liczebność populacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi miejscowo nawrotowym lub z przerzutami.	20
Tab. 13. Liczebność populacji z rakiem endometrium.....	20
Tab. 14. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	21
Tab. 15. Roczna liczba zachorowań na raka przetyku.....	22
Tab. 16. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.....	23
Tab. 17. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.....	23
Tab. 18. Roczna liczba pacjentów z rakiem przetyku we wnioskowanym stadium.	24
Tab. 19. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii.	24
Tab. 20. Odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 10	25
Tab. 21. Docelowa liczebność populacji pacjentów z rakiem przetyku.	25
Tab. 22. Roczna liczba zachorowań na raka żołądka.	26
Tab. 23. Roczna liczba zachorowań na raka połączenia przetykowo-żołądkowego.....	27
Tab. 24. Liczebność populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego typu gruczolowego z HER-2 ujemnym.....	27
Tab. 25. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.	27
Tab. 26. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.	28
Tab. 27. Roczna liczba pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego we wnioskowanym stadium.	28

Tab. 28. Docelowa liczebność populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego.	29
Tab. 29. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.	30
Tab. 30. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	30
Tab. 31. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	31
Tab. 32. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	31
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tab. 35. Udział poszczególnych schematów chemioterapii – dane przekazane przez eksperta.	36
Tab. 36. Dane kosztowe wykorzystane w przypadku ramienia pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią (dane ważone).	37
Tab. 37. Dane kosztowe wykorzystane w przypadku ramienia chemioterapii.	41
Tab. 38. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.	46
Tab. 39. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	47
Tab. 40. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.	49
Tab. 41. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	53
Tab. 42. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.	57
Tab. 43. Koszt refundacji obecnych preparatów dazatynibu i ekulizumabu – na podstawie danych z DGL.	68
Tab. 44. Prognozowany koszt refundacji preparatów dazatynibu i ekulizumabu przy założeniu 25% redukcji ceny w stosunku do obecnych preparatów.	68
Tab. 45. Roczne koszty refundacji odpowiedników dazatynibu i ekulizumabu.	69

Bibliografia

- AE Keytruda** Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Arnold 2020** Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1564-1571.
- AWA Adcetris 2015** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4137-114-2015-zlc>, dostęp online: 2021.10.19.
- Battaglin 2018** Battaglin F, Naseem M, Lenz H-J, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018 Nov;16(11):735-745.
- Bernards 2013** Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GAP, et al. No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3056-60.
- Berry 2014** Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. *J Thorac Dis*. 2014;6 Suppl 3(Suppl 3):S289-S297.
- BIA Keytruda 2020** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/159/AW/Keytruda-RCC-BIA.pdf, dostęp online: 2021.10.18.
- BIA Keytruda 2021** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/AW/62_AW_OT.4231.19.2021_Keytruda_BIA_AR.pdf, dostęp online: 2021.10.18.
- Biller 2021** Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):669-685.
- cancerresearchuk.org** <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-One>, dostęp: 2021.10.21.
- Cortes 2020** Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantza V, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.
- De Santis 2019** DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Nov;69(6):438-451.
- Jim 2017** Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, Espey DK, Wiggins CL, Weir HK. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer*. 2017;123 Suppl 24(Suppl 24):4994-5013.
- KEYNOTE-045** Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.
- KEYNOTE-590** Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilias C, Tsuji A, Oriden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus

- chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):759-771.
- Kornafel 2013** Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak A, Tacikowska M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.
- KRN** <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp online: 2021.10.19.
- Oliveira 2019** Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2019 May 14;9:396. doi: 10.3389/fonc.2019.00396. eCollection 2019.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Pogoda 2019** Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Gruszfeld A, Siedlecki J, Nowecki Z. Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. *J Oncol*. 2020 Jan 27;2020:8545643.
- Ryś-Bednarska 2012** Ryś-Bednarska M, Romanowicz H. Potrójnie ujemny rak piersi – diagnostyka i leczenie. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2012, volume 62, number 6, 450-454.
- Siebenhüner 2021** Siebenhüner AR, De Dosso S, Helbling D, Astaras C, Szturz P, Moosmann P, Pederiva S, Winder T, Von Burg P, Borner M. Advanced Gastric Cancer: Current Treatment Landscape and a Future Outlook for Sequential and Personalized Guide: Swiss Expert Statement Article. *Oncol Res Treat*. 2021;44(9):485-494.
- Siegel 2021** Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7-33.
- Sinicrope 2010** Sinicrope FA. DNA mismatch repair and adjuvant chemotherapy in sporadic colon cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(3):174-177.
- Thigpen 1989** Thigpen JT, Blessing JA, Homesley H, Creasman WT, Sutton G. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1989 Apr;33(1):68-70.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Zhang 2013** Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5598-5606.
- Więckowska 2015** Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele Tom I: Onkologia. Warszawa 2015 r. <http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf>