

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2022

Autorzy**Dane kontaktowe**

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel. +48/ 22 549 51 00
fax +48/ 22 549 51 01
msdpolska@merck.com

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	10
3 Metodyka.....	12
3.1 Populacja.....	12
3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	12
3.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry.....	14
3.1.1.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)	15
3.1.1.3 Klasyczny chłoniak Hodgkina	16
3.1.1.4 Rak urotelialny	17
3.1.1.5 Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi	18
3.1.1.6 Rak nerkowokomórkowy	20
3.1.1.7 Rak jelita grubego	20
3.1.1.8 Rak przetyku	20
3.1.1.9 Potrójnie ujemny rak piersi	25
3.1.1.10 Rak endometrium	27
3.1.1.11 Podsumowanie.....	27
3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	28
3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	29
3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	30
3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	30
3.2 Perspektywa	31
3.3 Horyzont czasowy	31
3.4 Scenariusze porównywane	32
3.5 Analizowane koszty	33
3.6 Podsumowanie założeń i parametrów	36
3.7 Dyskontowanie.....	37
3.8 Analiza wrażliwości	37
3.9 Walidacja modelu	39
4 Wyniki analizy.....	40
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	40
■ ■■■■■	41
4.2.1 Wariant podstawowy	41
4.2.2 Wariant minimalny	43

4.2.3	Wariant maksymalny	44
4.2.4	Analiza wrażliwości	45
■	■	46
4.3.1	Wariant podstawowy	46
4.3.2	Wariant minimalny	48
4.3.3	Wariant maksymalny	49
4.3.4	Analiza wrażliwości	51
■	■	53
6	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	54
7	Aspekty etyczne i społeczne	55
8	Ograniczenia i dyskusja	56
9	Podsumowanie i wnioski końcowe	59
10	Aneks	62
10.1	Badanie ankietowe	62
■	■	69
■	■	69
■	■	71
■	■	72
■	■	72
■	■	73
10.3	Aspekty etyczne	74
10.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	76
11	Spis rysunków	78
12	Spis tabel	79
13	Piśmiennictwo	81

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CET	cetuksymab
mCRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
FOLFIRI	folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + irynotekan (ang. <i>FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, IRI=irinotecan</i>)
FOLFOX	folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + oksaliptyna (ang. <i>FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin</i>)
MAX	wariant maksymalny
MIN	wariant minimalny
mCRC	rak jelita grubego z przerzutami (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
PPS	przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i>)
QxW	x razy w tygodniu
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>)
■	■
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression, TTP</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka jelita grubego, wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, zleceń dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego ocenianych przez AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDACTED]

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) lub program lekowy (PL) leczenia zaawansowanego raka jelita grubego; średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała oraz rzeczywiste dawki leków pochodzą z badania klinicznego KEYNOTE-177.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Finansowanie pembrolizumabu w ramach programu lekowego w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, [REDACTED] dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w ramach istniejącej grupy limitowej wymaga [REDACTED] programu lekowego. [REDACTED] wiąże się z zapewnieniem dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej, dedykowanej chorym z MSI-H/DMMR (wytyczne). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zapisami programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana chorym z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.

Należy zwrócić również uwagę na wartość dodaną pembrolizumabu w związku z jego znacznie rzadszym dawkowaniem (nawet co 6 tygodni) w porównaniu do terapii wchodzących w skład obecnej opieki standardowej (schematy podawane co 2 tyg. a nawet co tydzień; ma to szczególnie istotne znaczenie w dobie pandemii COVID-19) i podawania bez skojarzenia z chemioterapią (mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia).

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania pembrolizumabu (PEM; Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do przeprowadzenia analizy weryfikacyjnej w kontekście wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie finansowania pembrolizumabu poprzez [REDAKTOWANE]

Dodatkowo analizowano potencjalne implikacje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz aspekty etyczne i społeczne związane z uzyskaniem przez pembrolizumabu finansowania ze środków publicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład obecnej opieki standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w Polsce, stanowiącej komparator dla pembrolizumabu.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest refundacji pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami z MSI-H/dMMR oraz scenariusza nowego zakładającego refundację pembrolizumabu w ramach programu lekowego.

Dokładną strukturę scenariusza istniejącego i nowego (tj. stosowane schematy terapeutyczne i ich udziały) określono na podstawie badania ankietowego i Obwieszczenia MZ (patrz rozdz. 3.4 i 10.1).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii
Komparator (C)	Opieka standardowa, w której skład wchodzi chemioterapia +/- lek z programu lekowego: [*] <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab • FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab • FOLFIRI + bewacyzumab[*]
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	brak finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego - finansowanie FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab i FOLFIRI + bewacyzumab (w oparciu o badanie ankietowe i Obwieszczenie MZ) [*]
Scenariusz nowy	finansowanie pembrolizumabu w ramach programu lekowego
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab i FOLFIRI + bewacyzumab w ramach scenariusza istniejącego i pembrolizumabu w ramach scenariusza nowego oraz dodatkowe obciążenia budżetowe lub oszczędności budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych • aspekty etyczne i społeczne

^{*} leki rozpatrywane łącznie jako opieka standardowa; FOLFIRI - folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + irynotekan (ang. *FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, IRI=irinotecan*); FOLFOX - folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + oksaliptyna (ang. *FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w leczeniu nie drobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) w ramach **grupy limitowej 1143.0 Pembrolizumab** (Obwieszczenie MZ), w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej nie będzie konieczne.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDACTED] wskazanie refundacyjne: pembrolizumab w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)..

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności „bezpłatnie” (Ustawa refundacyjna 2021).

W związku z powyższym, pembrolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

3 Metodyka

3.1 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Rozporządzenie MZ 2021), analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- 1) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.1.1),
- 2) docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2),
- 3) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.1.3).

oraz szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (patrz rozdz. 3.1.4).

3.1.1 Populacja obejmująca 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-żołądkowego 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.

3.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry

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 2019-2024). W kolejnym kroku populację ograniczono zgodnie z danymi raportowanymi w BIA Keytruda 2020 – patrz poniższa tabela.

Tab. 4. Liczebność populacji z czerniakiem.

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Liczba nowych zachorowań na czerniaka	-	4 295	4 414	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2024
Zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub z przerzutami)				
Pacjenci z chorobą w stadium III, rak nieoperacyjny	15%	644	662	BIA Keytruda 2020

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Pacjenci z chorobą w stadium IV, rak nieoperacyjny	5%	215	221	
Pacjenci z progresją choroby z niższych stadiów do stopnia III lub IV, kwalifikujący się do leczenia farmakologicznego	10%	301	441	
SUMA	-	1 160	1 324	
Czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji				
Pacjenci w III stadium operacyjnym	10%	429	441	BIA Keytruda 2020
Pacjenci z progresją choroby z niższych stadiów do stopnia III	11%	345	355	
Pacjenci z progresją choroby z niższych stadiów do stopnia III, kwalifikujący się do leczenia operacyjnego	40%	138	142	
SUMA	-	568	583	-

BIA – analiza wpływu na budżet; KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z czerniakiem złośliwym skóry obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na 1 727 i 1 908 chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

3.1.1.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca (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 2019-2024). W kolejnym kroku populację ograniczono zgodnie z danymi raportowanymi w BIA Keytruda 2020 – patrz poniższa tabela.

Tab. 5. Liczebność populacji z NDRP kwalifikująca się do kolejnej linii leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka płuca	-	22547	22674	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2024
Pacjenci z NDRP	85,00%	19 165	19 273	BIA Keytruda 2020
I linia leczenia				
Pacjenci z rakiem w IV stadium choroby	60,50%	11 464	11 464	BIA Keytruda 2020
Pacjenci z progresją ze stadium I-III do stadium IV	33,20%	2 513	2 527	
SUMA	-	13 977	13 991	
NDRP z PD-L1\geq50% i brakiem mutacji genu EGFR lub ALK				
Pacjenci bez mutacji EGFR albo bez rearanżacji ALK	85%	11 880	11 89	BIA Keytruda 2020

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥ 50%	28%	3 326	3 330	
Niepłaskonabłonkowy NDRP z brakiem mutacji genu EGFR lub ALK				
Pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym	53,70%	7 506	7 513	BIA Keytruda 2020
Pacjenci bez mutacji EGFR albo bez rearanzacji ALK	85%	6 380	6 386	
Płaskonabłonkowy NDRP				
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	46,30%	6 471	6 478	BIA Keytruda 2020
II linia leczenia, pacjenci z PD-L1 ≥ 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii				
Pacjenci z progresją ze stadium I-IIIa do stadium IIIB/IV	33,20%	1 565	1 574	BIA Keytruda 2020
Pacjenci z rakiem w IIIB/IV stadium choroby	75,40%	14 450	14 532	
SUMA	-	16 015	16 106	
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w I linii	77,90%	12 476	12 546	
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w II linii	36,40%	4 541	4 567	
Pacjenci z ekspresją PDL-1 > 1%	66,00%	2 997	3 014	-

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

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na **19 175 i 19 208 chorych odpowiednio w I i II roku analizy.**

3.1.1.3 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 2023 i 2024 roku, będzie taka sama jak w 2018. W celu dalszego ograniczenia populacji, wykorzystano dane raportowane w AWA dla preparatu Adcetris® (AWA Adcetris 2015) – patrz poniższa tabela.

Tab. 6. Liczebność populacji z chłoniakiem Hodgkina kwalifikująca się do kolejnej leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Liczba nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina	-	659	659	Dane KRN, przyjęto dane dla 2018 roku

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Pacjenci nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina	28,00%	185	185	AWA Adcetris 2015
Pacjenci po wystąpieniu oporności kwalifikujący się do ASCT	50,00%	92	92	
Nawrót choroby lub oporność na ASCT	56,00%	52	52	
Pacjenci kwalifikujący się do innej terapii niż ASCT (leczenie ratunkowe)	50,00%	92	92	
Nawrót choroby lub oporność na leczenie ratunkowe	100%	92	92	
Łączna liczba pacjentów	-	144	144	

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

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na **144 chorych w I i II roku analizy**.

3.1.1.4 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 poniższa tabela.

Tab. 7. Liczebność populacji z rakiem urotelialnym.

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Liczba zgonów na raka urotelialnego	-	4 593	4 685	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2024
Pacjenci leczeni w I linii CTH	75,00%	3 445	3 514	AWA Keytruda 2019
Pacjenci u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny				
Pacjenci leczeni w I linii platyną	72,21%	2 487	2 537	AWA Keytruda 2019
Pacjenci, którzy nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę z PD-L1 $\geq 10\%$.				

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Pacjenci, u których nie można zastosować cisplatyny	57,00%	1 964	2 003	BIA Keytruda 2020
Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$	31,18%	612	624	KEYNOTE-045

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

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na **3 100 i 3 162 chorych odpowiednio w I i II roku analizy.**

3.1.1.5 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).

Tab. 8. Liczebność populacji z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (nawrotowym z przerzutami lub nieoperacyjnym), u pacjentów z PD-L1 ≥ 1 .

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Liczba zachorowań na raka głowy i szyi	-	5 976	6 045	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2024
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 i chemioterapię na bazie platyny w 1L	■	■	■	
Populacja z rakiem przerzutowym lub nawrotowym				

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
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	42,30%	■	■	BIA Keytruda 2021
Odsetek pacjentów z CPS ≥20	43,20%	■	■	
Podsumowanie				
SUMA	-	■	■	-

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; 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 ≥50%, liczebność populacji oszacowano w oparciu o dane raportowane w BIA Keytruda 2021 (patrz dane z Tab. 8) oraz dane raportowane w BIA Keytruda 2020 – patrz poniższa tabela.

Tab. 9. 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 ≥50%.

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Pacjenci z HNSCC nawrotowym lub z przerzutami, kwalifikujący się do leczenia chemioterapią opartą na platynie	■	■	■	Patrz Tab. 8
Progresja podczas stosowania chemioterapii	82,61%	■	■	BIA Keytruda 2020
PD-L1 ≥50%	21,50%	■	■	

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

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na [REDAKTOWANE] **chorych odpowiednio w I i II roku analizy.**

3.1.1.6 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 poniższa tabela.

Tab. 10. Liczebność populacji z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Liczba zachorowań na raka nerkowokomórkowego	-	5 826	5 932	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2021
Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby	25,00%	1 456	1 483	BIA Keytruda 2021

BIA – analiza wpływu na budżet; KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem nerkowokomórkowym obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na **1 456 i 1 483 chorych odpowiednio w I i II roku analizy.**

3.1.1.7 Rak jelita grubego

Populacje wszystkich pacjentów z rakiem jelita grubego, u których wnioskowana technologia może być stosowana, przedstawiono w rozdz. 3.1.2.

3.1.1.8 Rak przelyku

Nowotwór złośliwy przelyku ma kod ICD-10: C.15, natomiast rak połączenia przelykowo-żołądkowego występuje pod kodem C.16.0 (rak zlokalizowany w okolicy wpustu żołądka). W celu oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowania, wykorzystano dane raportowane w KRN (KRN), tj. oddzielnie oszacowano subpopulację pacjentów z rakiem przelyku i oddzielnie oszacowano subpopulację pacjentów z rakiem przelykowo-żołądkowym.

Rak przelyku

W pierwszej kolejności oszacowano roczną zachorowalność na raka przelyku w horyzoncie analizy. W tym celu wykorzystano dane dotyczące liczby nowych zachorowań na raka przelyku raportowane dla lat 1999-2018 (dane KRN) oraz wykonano prognozę rocznej liczby zachorowań w latach 2020-2024.

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. 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.

Tab. 11. 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, populację ograniczono do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem nieoperacyjnym uzyskano dla brytyjskich pacjentów [cancerresearchuk.org] – patrz poniższa tabela.

Tab. 12. 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%
Wartość wykorzystana w analizie (średnia wartość)		67,65%

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 poniższa tabela.

Parametr	I rok	II rok	Źródło

Rak połączenia przelykowego - żołądkowego

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.

Rak połączenia przelykowo-żołądkowego należy do raka zlokalizowanego w okolicy wpustu żołądka.

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.

Następnie 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, Bernads 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 poniższej tabeli.

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

Badanie	Wartość
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (stadium IIB-IIIIC)	
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 ze wskazaniem rejestracyjnym, populację ograniczono do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem nieoperacyjnym uzyskano dla brytyjskich pacjentów [cancerresearchuk.org] – patrz poniższa tabela.

Tab. 17. 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%

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, 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. [REDACTED]

W poniższej tabeli podsumowano oszacowanie liczebności chorych rakiem połączeniu przełykowo-żołądkowego zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla pembrolizumabu w horyzoncie analizy.

Tab. 18. Roczna liczba pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka przełyku	5 027	5 010	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2021
Liczba nowych zachorowań na raka połączenia przełykowo-żołądkowego	[REDACTED]	[REDACTED]	liczba nowych zachorowań na raka żołądka + ograniczenie populacji do pacjentów z rakiem wpustu żołądka, tj. [REDACTED]

Tab. 19. Liczebność populacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi.

n.d. – nie dotyczy, TNBC – potrójnie ujemny rak piersi.

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano [REDACTED]

3.1.1.10 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 2019-2024, 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. 20.

Tab. 20. Liczebność populacji z rakiem endometrium.

Parametr	Odsetek	I rok	II rok	Źródło
Liczba zachorowań na raka trzonu macicy	-	7 232	7 395	Dane KRN + prognoza liniowa na lata 2019-2024
Zaawansowany lub nawrotowy rak trzonu macicy	15,8%	1 143	1 168	Kornafel 2013
Pacjenci u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii	35%	400	409	Thigpen 1989

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

Roczną liczebność populacji dorosłych chorych z rakiem endometrium wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na **400 i 4009 chorych odpowiednio w I i II roku analizy.**

3.1.1.11 Podsumowanie

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [REDACTED] i [REDACTED] **pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy** (łącznie z populacją docelową, wskazaną we wniosku - patrz rozdz. 3.1.2).

Tab. 21. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	I rok	II rok
Czerniak	1 727	1 908
NDRP	19 175	19 208
Chłoniak Hodgkina	144	144
Rak urotelialny	3 100	3 162
Rak głowy i szyi	[REDACTED]	[REDACTED]
Rak nerki	1 456	1 483
Rak jelita grubego	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	I rok	II rok
Rak przetyku i rak połączenia przetykowo-żołądkowego	■	■
Rak piersi	■	■
Rak endometrium	400	409
Łącznie	■	■

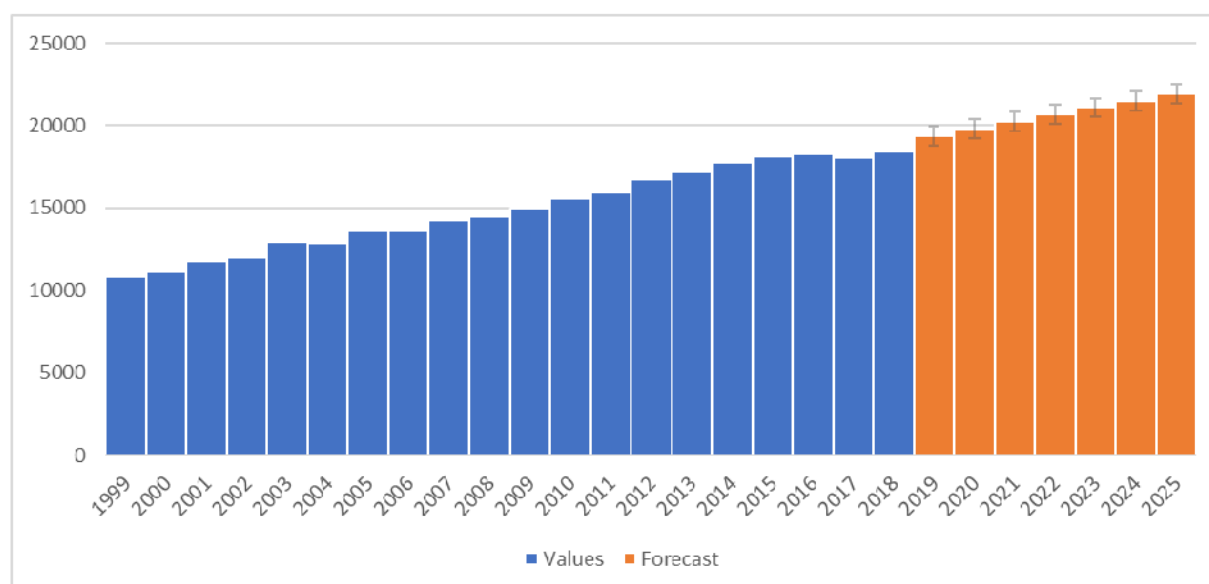
3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. Populacja ta jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla pembrolizumabu w raku jelita grubego (ChPL Keytruda).

Wielkość populacji wskazanej we wniosku została określona na podstawie danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN raporty), raportu „Proces leczenia w Polsce - analizy i modele, tom I: onkologia” (wykorzystującego dane KRN i NFZ; Więckowska 2015) i publikacji zagranicznych [redacted]

W oparciu o dane KRN na lata 1999-2018 (KRN raporty) 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 20 230 w 2022 r. (stan aktualny), 21 088 w 2023 r. (prognozowany I rok refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego) i 21 517 w 2024 r. (II rok refundacji).

Rys. 1. Liczba zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w latach 1999-2018 (KRN raporty) oraz przewidywana liczba zachorowań w latach 2019-2025 w Polsce (ekstrapolacja*).



* przy zastosowaniu narzędzia Prognozy w MS Excel.

Na podstawie raportu „Proces leczenia w Polsce - analizy i modele, tom I: onkologia” (wykorzystującego dane KRN i NFZ; Więckowska 2015) przyjęto, że odsetek chorych z

zaawansowanym rakiem jelita grubego wynosi 33%¹. Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu lekowego B.4 oszacowano na 54% w oparciu również o wspomniany wyżej raport (na podstawie chorych leczonych chemioterapią w IV stadium zaawansowania nowotworu; Więckowska 2015). Z kolei odsetek chorych z MSI-H/dMMR w zaawansowanym raku jelita grubego przyjęto w oparciu o publikacje [redacted]

[redacted] Sposób szacowania i liczebność populacji docelowej została zweryfikowana w badaniu ankietowym (patrz rozdz. 10.1) przeprowadzonym wśród [redacted] ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii w listopadzie-grudniu 2021 r.

Tab. 22. Liczebności populacji docelowej.

	Obecnie (2022)	I rok (2023)	II rok (2024)	Źródło
Liczba chorych z rakiem jelita grubego (zachorowania)	20 230	21 088	21 517	KRN raporty ekstrapolacja
Odsetek chorych z zaawansowanym RJG (stadium IV)	33%	33%	33%	Więckowska 2015 (rys. 8 str. 236 i rys. 9 str. 239)
Liczba chorych z zaawansowanym RJG (stadium IV)	6 590	6 869	7 009	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z zaawansowanym RJG kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu lekowego B.4	54%	54%	54%	Więckowska 2015 (rys. 8 str. 236 i rys. 9 str. 239)
Liczba chorych z zaawansowanym RJG kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu B.4	3 584	3 736	3 812	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z zaawansowanym RJG i MSI-H/dMMR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego, kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu B.4, z MSI-H/dMMR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

RJG - rak jelita grubego.

3.1.3 Populacja, 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. 23.

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

Tab. 23. 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	-

3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie stanowiska [REDAKTOR] ekspertów w dziedzinie onkologii (patrz rozdz. 10.1) na [REDAKTOR] (nowi pacjenci) od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez pembrolizumab - patrz tabela poniżej.

Ponadto analizowano wariant minimalny i maksymalny analizy.

Tab. 24. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

	I ROK	II ROK	Źródło
Populacja leczona pembrolizumabem w kolejnych latach w związku ze stopniowym przejmowaniem rynku	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	badanie ankietowe (patrz rozdz. 10.1) - BC wartości średnie, MIN minimalne, MAX maksymalne
	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	

BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny analizy wpływu na budżet MIN - wariant minimalny analizy wpływu na budżet.

3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 25. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla pembrolizumabu.

Populacja	I rok	II rok	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	3.1.1
populacja docelowa wskazana we wniosku	[REDAKTOR]	[REDAKTOR]	3.1.2

Populacja	I rok	II rok	Rozdział
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 033		3.1.3
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji			3.1.4

* BC (MIN-MAX).

3.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że leki wchodzące w skład ramienia komparatora finansowane są w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Wyjątek stanowią koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych, jednakże koszty te są znikome w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. W związku z powyższym analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta rozpatrywana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości.

Nie uwzględniono kosztów niemedyceńskich i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na raka jelita grubego występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu KEYNOTE-177 wyniosła 63 lata w grupie PEM (62,5 lat w grupie SoC; Andre 2020).

3.3 Horyzont czasowy

Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją, wynosi 2 lata (Art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy refundacyjnej; Ustawa refundacyjna), w związku z czym wszystkie dalsze oszacowania populacyjne i kosztowe przedstawiono w horyzoncie pierwszych pełnych lat od daty rozpoczęcia finansowania wnioskowanej interwencji. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej i zakontraktowania programu, jako realistyczny termin wprowadzenia pembrolizumabu do refundacji we wnioskowanym wskazaniu przyjęto 2023 rok. Rozważany horyzont obejmuje zatem lata 2023 i 2024.

Ze względu na zaawansowaną postać choroby, krótki (2-letni) horyzont czasowy będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku zmiany sposobu finansowania leku ze środków publicznych.

Horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie jest zgodny z minimalnymi wymaganiami MZ oraz Wytycznymi AOTM (Rozporządzenie MZ 2021, AOTMiT 2016).

3.4 Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak finansowania pembrolizumabu w monoterapii w ramach programu lekowego w populacji docelowej (brak kosztów dla NFZ lub pacjenta);²
- scenariusza nowego - finansowanie pembrolizumabu w monoterapii w ramach [REDAKTOWANE] programu lekowego.³

Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, oszacowano [REDAKTOWANE] (patrz rozdz. 3.1.2). W związku z kryteriami włączenia do programu lekowego i dostępnością innych refundowanych schematów leczenia RJG leczenie pembrolizumabem byłoby dedykowane grupie [REDAKTOWANE]. Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, określono na [REDAKTOWANE] (nowi pacjenci) od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez pembrolizumab (patrz rozdz. 3.1.4).

Strukturę obecną leczenia tych [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku i [REDAKTOWANE] pacjentów w II roku od wprowadzenia do programu lekowego pembrolizumabu, którzy byłiby w przyszłości leczeni pembrolizumabem, określono na podstawie stanowiska [REDAKTOWANE] ekspertów w dziedzinie onkologii (patrz rozdz. 10.1) - patrz tabela poniżej. W kolejnej tabeli przedstawiono liczbę chorych leczonych poszczególnymi terapiami uwzględniając przyjętą strukturę.

Tab. 26. Struktura terapii w ramach SoC (odsetki) - scenariusz istniejący*.

Leczenie	Odsetek** (opinie ekspertów, tj. praktyka kliniczna w Polsce)
FOLFOX	[REDAKTOWANE]
FOLFIRI	[REDAKTOWANE]
FOLFOX + cetuksymab	[REDAKTOWANE]

² Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę 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.

³ Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę 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.

Leczenie	Odsetek** (opinie ekspertów, tj. praktyka kliniczna w Polsce)
FOLFIRI + cetuksymab	■
FOLFIRI + bewacyzumab	■
FOLFOX + panitumumab	■
FOLFIRI + panitumumab	■

* w scenariuszu nowym wszyscy chorzy będą leczeni pembrolizumabem; ** taki sam niezależnie od roku analizy.

Tab. 27. Struktura terapii w ramach SoC (liczby chorych) - scenariusz istniejący*.

Leczenie	I rok	II rok
FOLFOX	■	■
FOLFIRI	■	■
FOLFOX + cetuksymab	■	■
FOLFIRI + cetuksymab	■	■
FOLFIRI + bewacyzumab	■	■
FOLFOX + panitumumab	■	■
FOLFIRI + panitumumab	■	■
SUMA	■	■

w tabeli dla poszczególnych schematów podano wartości zaokrąglone stąd mogą nie sumować się do sumy podanej w tabeli; * w scenariuszu nowym wszyscy chorzy będą leczeni pembrolizumabem; ** taki sam niezależnie od roku analizy.

3.5 Analizowane koszty

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) – wzrost kosztów związany z leczeniem chorych w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano na podstawie wyników kosztów dla odpowiednich schematów w I i II roku modelu ekonomicznego przy założeniu braku dyskontowania. Takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych – koszty nabycia leków pierwszego rzutu i koszty ich podania, leczenia zdarzeń niepożądanych, standardowego monitorowania, kolejnych linii (po progresji), opieki terminalnej (tzw. opieka końca życia).

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych – większość zachorowań na raka jelita grubego występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu KEYNOTE-177 wyniosła 63 lata w grupie pembrolizumabu (62,5 roku w grupie SoC; Andre 2020).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka jelita grubego, wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, zleceń dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego ocenianych przez AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) lub program lekowy (PL) leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego KEYNOTE-177. Uwzględniono rzeczywiste dawki przyjętych leków w oparciu o badanie KEYNOTE-177.

Wszystkie koszty są podawane w PLN i są aktualne na luty 2022 r. i uwzględniają obowiązujące od 1 stycznia 2022 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków w Polsce (Obwieszczenie MZ) oraz dane sprzedażowe NFZ za listopad 2021 r. (Komunikaty DGL, Komunikaty DGL sprzedaż).

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

Tab. 28. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.

Charakterystyka	Populacja	Źródło
Średni (SD) wiek, lata		
Średnia (SD) powierzchnia ciała, m ²		
Średnia (SD) masa ciała, kg		
Kobiety, %	50,2%	KN177 (Andre 2020)
RDI PEM/SoC		

* w analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości masy i powierzchni ciała w oparciu o Zlecenie 84/2020 dla cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego - 1,84 m² i 74,67 kg (AOTMiT BIP).

Szczegółowy opis danych kosztowych przedstawiono w analizie ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) w rozdziałach:

- 4.4.8.1 Koszty nabycia leków przed progresją (struktura SoC przyjęta w analizie patrz rozdz. 3.4)
- 4.4.8.2 Koszty podania leków przed progresją
- 4.4.8.3 Koszt monitorowania
- 4.4.8.4 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
- 4.4.8.5 Koszt leczenia po progresji
- 4.4.8.6 Koszty opieki terminalnej

W poniższych tabelach zestawiono podsumowanie poszczególnych kosztów uwzględnionych w analizie.

Koszty nabycia leków przed progresją

Tab. 29. Koszty leków na podanie.*

Terapia	Koszt tygodniowy w PLN i częstość uwzględniania w modelu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
SA - różne warianty	
BC (z CET Q1W, mFOLFOX6)	[REDACTED]
SA (z CET Q2W, mFOLFOX6)	[REDACTED]
SA (z CET Q1W, FOLFOX-4)	[REDACTED]

* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; ** bez CET; *** CET.

Koszty podania leków przed progresją

Tab. 30. Koszty podania leków.*

Terapia	Koszt w PLN i częstość podania
PEM BC (Q3W) / PEM SA (Q6W)	[REDACTED]
SoC BC (z CET Q1W) / SA (z CET Q2W)	[REDACTED]

* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; ** bez CET; *** CET.

Koszt monitorowania

Tab. 31. Koszty monitorowania przyjęte w modelu - miesięczne/ tygodniowe.*

	Ramię PEM	Ramię SoC
Przed progresją	298,29/ 68,60	287,41/ 66,10
Po progresji	274,65/ 63,16	269,81/ 62,05

* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Tab. 32. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - perspektywa NFZ/perspektywa łączna NFZ i pacjenta.

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Koszt na tydzień*	Mediana czasu leczenia, mies.**	Koszt jednorazowy do modelu***
Pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* iloczyn liczby poszczególnych zdarzeń niepożądanych na tydzień oraz kosztów jednostkowych ZN; ** z KN177 (dane wewnętrzne Wnioskodawcy); *** 0,00 PLN w SA.

Koszt leczenia po progresji

Tab. 33. Koszty łączne leczenia kolejnych linii.*

Terapie	Po PEM**		Po SoC (BC)**		Po SoC (SA)***		Po PANI (SA)	
	Koszt nabycia terapii, PLN	Koszt podania terapii, PLN	Koszt nabycia terapii, PLN	Koszt podania terapii, PLN	Koszt nabycia terapii, PLN	Koszt podania terapii, PLN	Koszt nabycia terapii, PLN	Koszt podania terapii, PLN
FOLFOX	■	■	■	■	■	■	■	■
FOLFIRI	■	■	■	■	■	■	■	■
Aflibercept+FOLFIRI	■	■	■	■	■	■	■	■
Bewacyzumab + FOLFOX-4	■	■	■	■	■	■	■	■
Cetuksymab w monoterapii	■	■	■	■	■	■	■	■
Panitumumab w monoterapii	■	■	■	■	■	■	■	■
Trifluridinum + tipiracilum	■	■	■	■	■	■	■	■

* takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; ** w ramach analizy wrażliwości koszty leczenia po progresji odchyłono o $\pm 10\%$; *** przy strukturze SoC jak z badania ankietowego/ jak z KN177.

Koszty opieki terminalnej

Tab. 34. Koszt opieki końca życia.

Koszt jednostkowy, PLN
4 217,35 (BC)/ 0,00 (SA)

* takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy NFZ i pacjenta.

3.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- przyjęto 2-letni horyzont czasowy;
- liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie opublikowanych danych, liczebność chorych w przyszłości leczonych pembrolizumabem (scenariusz nowy) i strukturę obecnego leczenia (scenariusz istniejący) oszacowano na podstawie stanowiska ■ ekspertów w dziedzinie onkologii i Obwieszczenia MZ (patrz rozdz. 10.1, 3.1.1, 3.1.2, i 3.4);
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (co tydzień – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy);
- ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki

(niezdykontowane) analizy ekonomicznej; parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania KEYNOTE-177 dla PEM i SoC;

- zmianę kosztów związaną [REDAKTOWANE] oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia);
- w analizie uwzględniono: koszty nabycia leków i koszty nabycia leków pierwszego rzutu i koszty ich podania, leczenia zdarzeń niepożądanych, standardowego monitorowania, kolejnych linii (po progresji) oraz opieki terminalnej (tzw. opieka końca życia);
- analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (oraz z perspektywy NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości);
- do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród [REDAKTOWANE] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka jelita grubego, wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, zleceń dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego ocenianych przez AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy;
- dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) lub program lekowy (PL) leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego KEYNOTE-177. Uwzględniono rzeczywiste dawki przyjętych leków w oparciu o badanie KEYNOTE-177.

3.7 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.8 Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.1.2). Ponadto analizowano warianty analizy wrażliwości jak w analizie ekonomicznej (z pominięciem wariantów nie mających wpływu na analizę wpływu na budżet płatnika, jak alternatywne wartości użyteczności, dyskontowanie czy horyzont czasowy dłuższy niż 2 lata oraz z pominięciem struktury nieodpowiadającej praktyce klinicznej w Polsce i osobnego porównania z panitumumabem).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.2.4 i 4.3.4.

Tab. 35. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
MIN	Liczebność populacji docelowej dla PEM - wariant minimalny			3.1.4 BIA
MAX	Liczebność populacji docelowej dla PEM - wariant maksymalny			
SA 1	schemat FOLFOX	mFOLFOX6 (jak w KEYNOTE-177, brak wskazania w programie lekowym i PTOK 2020)	FOLOFX-4* (PTOK 2015)	4.4.1 i 4.4..8.1 AE
SA 2	dawkowanie CET	CET Q1W (pierwszy wymieniony w programie lekowym)	CET Q2W (drugi wymieniony w programie lekowym)	4.4.1 i 4.4..8.1 AE
SA 3	powierzchnia i masa ciała		1,84 m ² i 74,67 kg (Zlecenie 84/2020)	3.5 BIA / 4.4.3 AE
SA 4	RDI	uwzględnienie RDI (zgodnie z KEYNOTE-177)	pełne dawkowanie (założenie)	3.5 BIA / 4.4.8.1 AE
SA 5	dawkowanie PEM	PEM Q3W (jak w KEYNOTE-177 i ChPL)	PEM Q6W (alternatywne dawkowanie z ChPL)	4.4.1 AE
SA 6	perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	3.2 BIA
SA 7	koszty po progresji	wg szacunków (w oparciu o wyniki badania ankietowego)	zwiększone o 10% (założenie arbitralne)	3.5 BIA / 4.4.8.5 AE
SA 8			zmniejszone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 9	koszty leczenia ZN	wg zleceń w RJG (AOTMiT BIP) skorygowanych o inflację (GUS inflacja)	brak (założenie)	3.5 BIA / 4.4.6.5 AE
SA 10	koszty opieki terminalnej	wg zleceń w RJG (AOTMiT BIP) skorygowanych o inflację (GUS inflacja)	brak (założenie)	3.5 BIA / 4.4.6.6 AE
SA 11	rozkład TTP	Wykładniczy (najlepiej dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	Weibulla (drugi dobrze dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	4.4.4.1 AE
SA 12	rozkład PFS	Wykładniczy (najlepiej dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	Weibulla (drugi dobrze dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	4.4.4.2 AE
SA 13	rozkład PPS	Weibulla (najlepiej dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	Logarytmiczno-normalny (drugi dobrze dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	4.4.4.3 AE

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 14	struktura modelu	przebieg między stanami (najbardziej odpowiedni w polskich warunkach)	przeżycia podzielonego (alternatywna równie powszechna struktura w tego typu analizach)	wyjaśnienie wyboru patrz rozdz. 4.4.2 AE

AE - analiza ekonomiczna; BIA - analiza wpływu na budżet; * nie dotyczy schematu bewacyzumab + FOLFOX-4 w kolejnych liniach leczenia (wyraźnie wskazany schemat w tym przypadku w programie lekowym).

3.9 Walidacja modelu

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

4 Wyniki analizy

W rozdz. 4.1 przedstawiono aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite [REDAKTOWANO] związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. [REDAKTOWANO]

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania 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 (Rozporządzenie MZ).

Wnioskowane jest finansowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.

W ramach szacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ liczebność docelowej populacji chorych i strukturę leczenia w kolejnych latach analizy przyjęto jak dla scenariusza istniejącego (założenie).

Aktualne roczne wydatki NFZ odpowiadają zatem kosztom oszacowanym dla scenariusza istniejącego – patrz tabela poniżej. Obecnie pembrolizumab nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, stąd brak jest składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii. Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ i pacjenta.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano [REDAKTOWANO] – patrz tabela poniżej.

Tab. 36. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Kategoria kosztu	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków (leczenie I rzutu)*	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Koszty podania leków (przed progresją)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Koszty monitorowania	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Koszty kolejnych linii (po progresji)	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Koszty opieki końca życia	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Kategoria kosztu	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Łączne koszty				

* brak kosztu pembrolizumabu.

[Redacted]

4.2.1 Wariant podstawowy

W **wariancie podstawowym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, oszacowano na [Redacted], leczonych w scenariuszu istniejącym schematami FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab a w scenariuszu nowym pembrolizumabem w monoterapii.

[Redacted]

[Redacted]

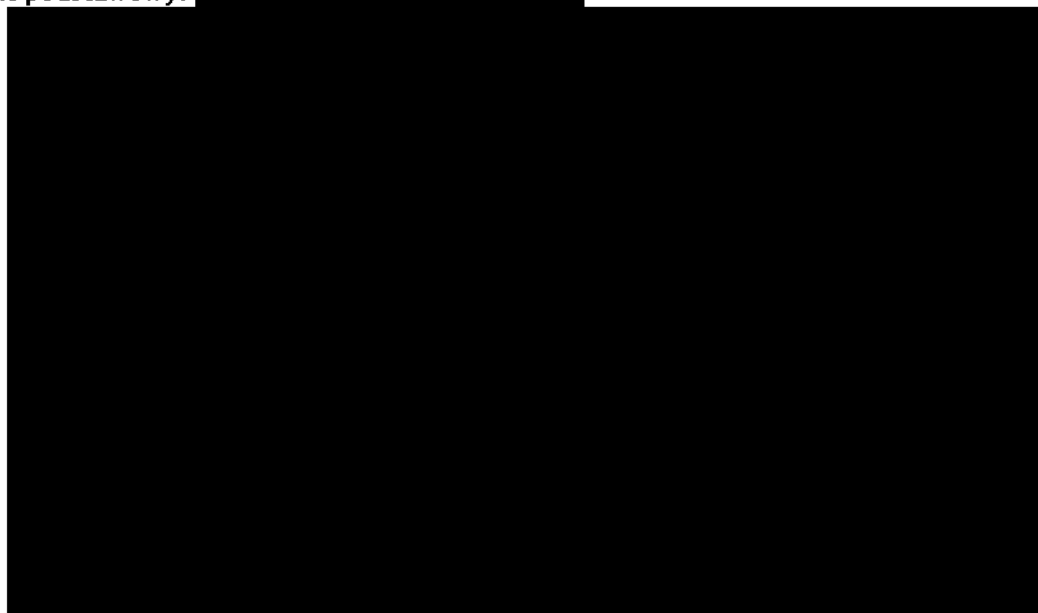
[Redacted]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 37. Prognozowane [REDAKTOWANE] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. [REDAKTOWANE]

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków (przed progresją)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
- w tym koszt zakupu pembrolizumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania leków (przed progresją)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty kolejnych linii (po progresji)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty opieki końca życia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Łącznie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Ryc. 1. Prognozowane [REDAKTOWANE] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. [REDAKTOWANE]



4.2.2 Wariant minimalny

W wariacie minimalnym analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, oszacowano na [redacted], leczonych w scenariuszu istniejącym schematami FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab a w scenariuszu nowym pembrolizumabem w monoterapii.

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

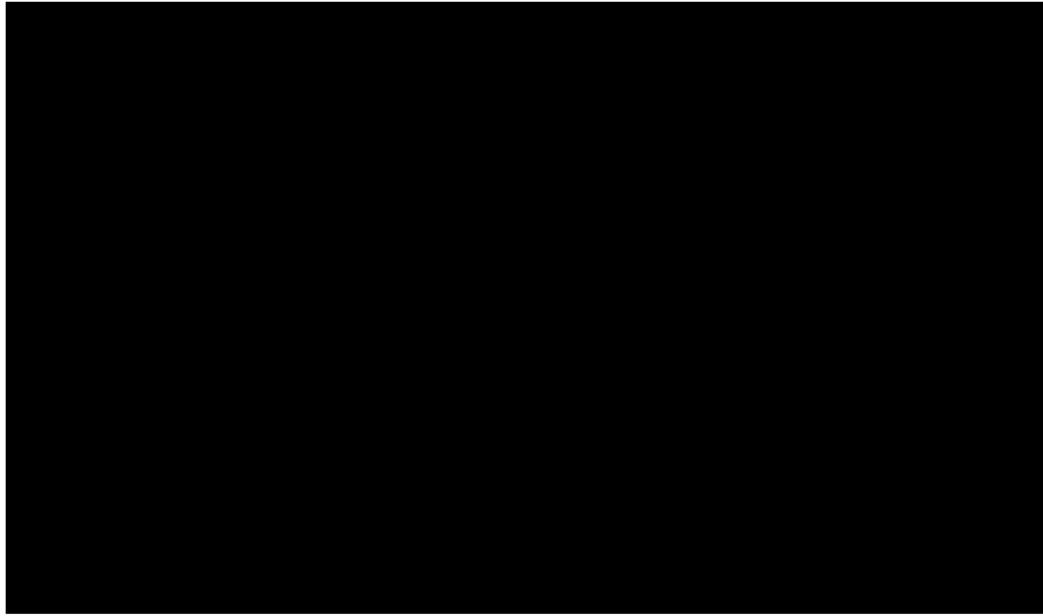
[redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 38. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. [redacted]

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków (przed progresją)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt zakupu pembrolizumabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków (przed progresją)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kolejnych linii (po progresji)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ryc. 2. Prognozowane [REDAKED] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. [REDAKED]



4.2.3 Wariant maksymalny

W **wariacie maksymalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, oszacowano [REDAKED], leczonych w scenariuszu istniejącym schematami FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab a w scenariuszu nowym pembrolizumabem w monoterapii.

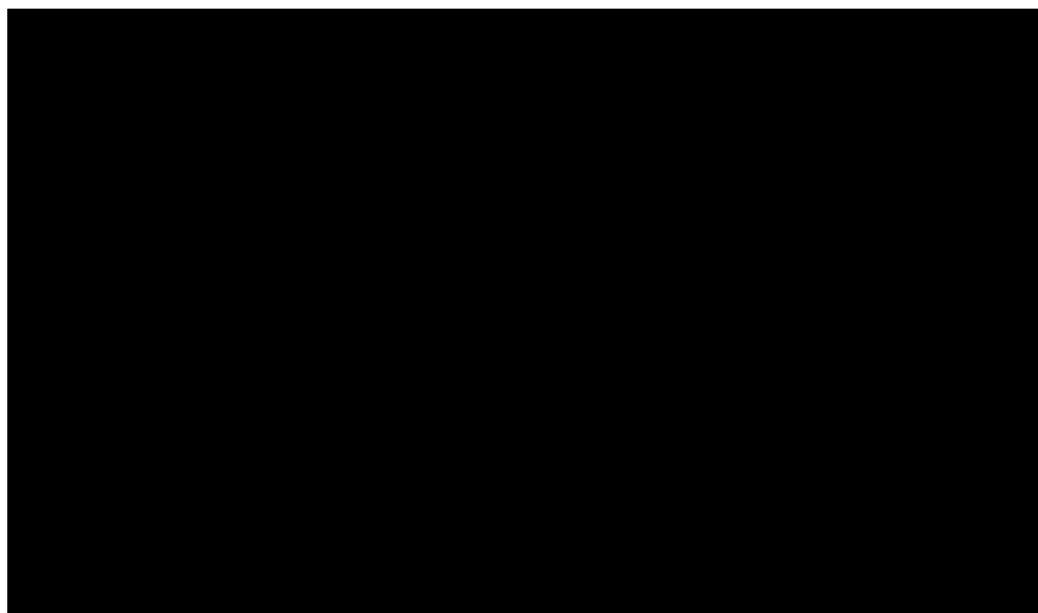
[REDAKED TABLE CONTENT]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 39. Prognozowane [REDAKTOWANE] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. [REDAKTOWANE]

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków (przed progresją)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
- w tym koszt zakupu pembrolizumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania leków (przed progresją)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty kolejnych linii (po progresji)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty opieki końca życia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Łącznie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Ryc. 3. Prognozowane [REDAKTOWANE] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. [REDAKTOWANE]



4.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Pozostałe scenariusze (patrz rozdz. 3.8) mają niewielki lub znikomy wpływ na wyniki analizy.

Tab. 40. Prognozowane [redacted] w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. [redacted]

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MIN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MAX	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.3.1 Wariant podstawowy

W **wariancie podstawowym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, oszacowano na [redacted], leczonych w scenariuszu istniejącym schematami FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab a w scenariuszu nowym pembrolizumabem w monoterapii.

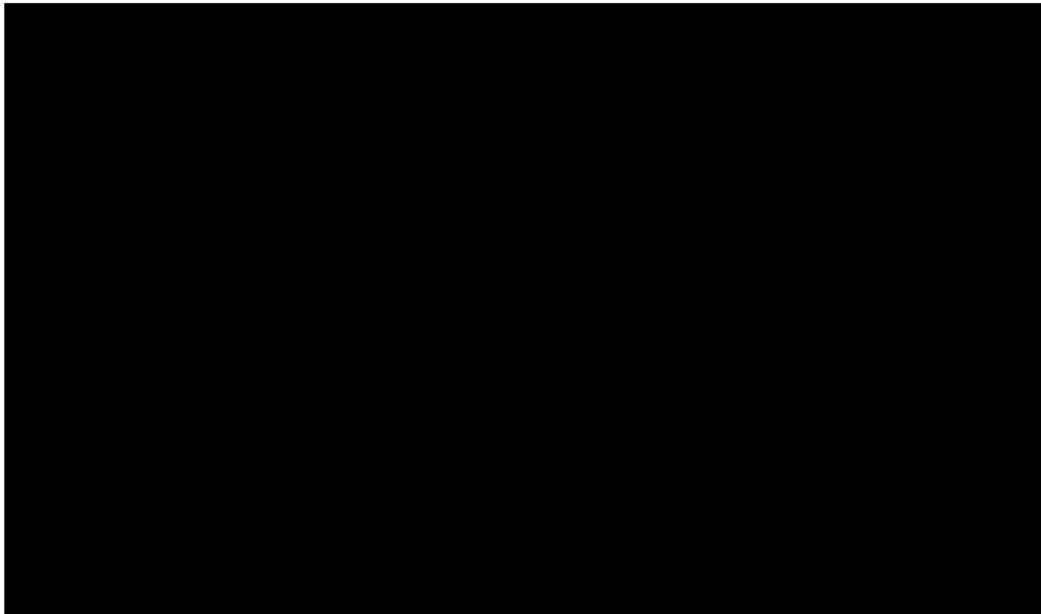
[Redacted text block]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 41. Prognozowane [Redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. [Redacted]

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków (przed progresją)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
- w tym koszt zakupu pembrolizumabu	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty podania leków (przed progresją)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty monitorowania	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty kolejnych linii (po progresji)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty opieki końca życia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Łącznie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 4. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. [redacted]



4.3.2 Wariant minimalny

W **wariancie minimalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, oszacowano na [redacted], leczonych w scenariuszu istniejącym schematami FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab a w scenariuszu nowym pembrolizumabem w monoterapii.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

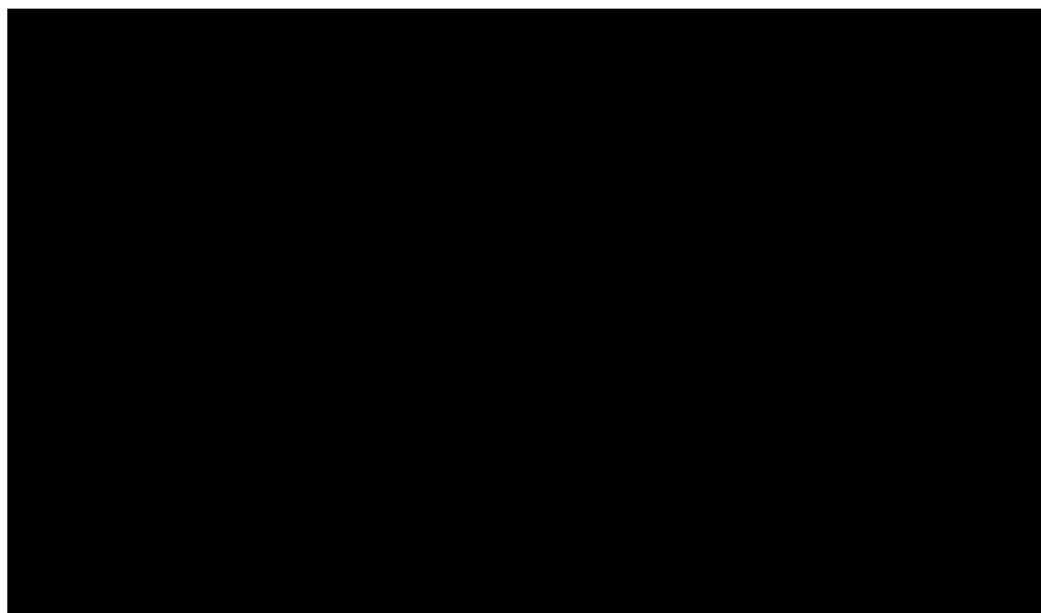
[redacted]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 42. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. [redacted]

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków (przed progresją)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt zakupu pembrolizumabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków (przed progresją)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kolejnych linii (po progresji)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ryc. 5. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. [redacted]



4.3.3 Wariant maksymalny

W **wariacie maksymalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, oszacowano na [redacted], leczonych

w scenariuszu istniejącym schematami FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab a w scenariuszu nowym pembrolizumabem w monoterapii.

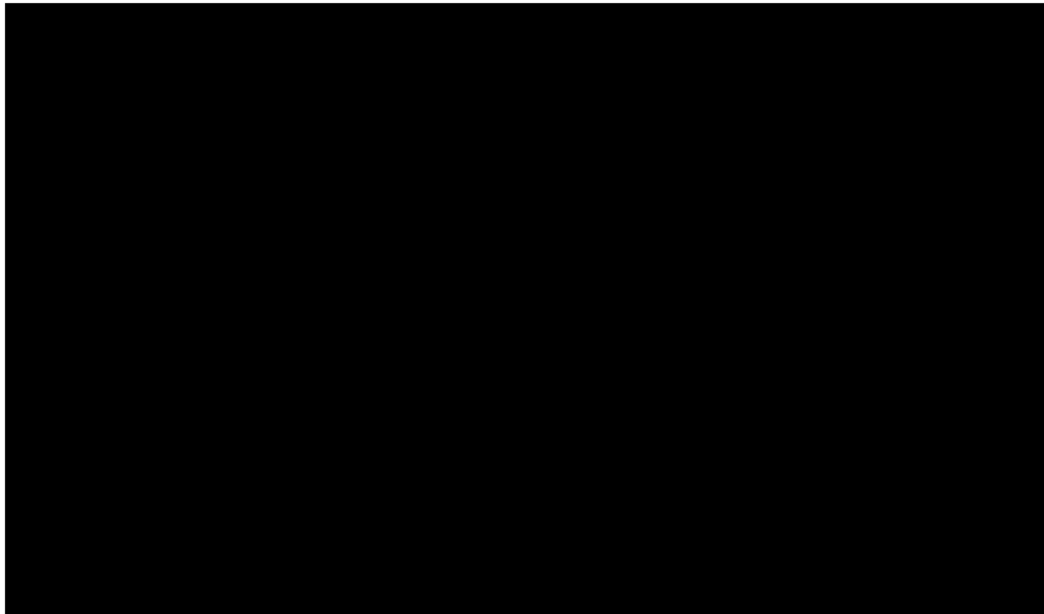
[Redacted content]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 43. Prognozowane [Redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. [Redacted]

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt zakupu leków (przed progresją)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
- w tym koszt zakupu pembrolizumabu	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty podania leków (przed progresją)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty monitorowania	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty kolejnych linii (po progresji)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty opieki końca życia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Łącznie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 6. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. [redacted]



4.3.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Pozostałe scenariusze (patrz rozdz. 3.8) mają niewielki lub znikomy wpływ na wyniki analizy.

Tab. 44. Prognozowane [redacted] w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. [redacted]

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MIN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
MAX	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza wpływu na budżet

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
SA 5	██████████	██████	██████████	██████
SA 6	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 7	██████████	██████	██████████	██████████
SA 8	██████████	██████	██████████	██████████
SA 9	██████████	██████	██████████	██████
SA 10	██████████	██████████	██████████	██████
SA 11	██████████	██████	██████████	██████████
SA 12	██████████	██████████	██████████	██████
SA 13	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 14	██████████	██████	██████████	██████

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Zwiększy się dostępność analizowanej interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia i na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie [REDAKTOWANE]
programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem pomalidomidu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

7 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia pembrolizumabem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Keytruda).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia pembrolizumab nie jest obecnie refundowany w ramach leczenia mCRC.



Pembrolizumab będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (Obwieszczenie MZ).

Nie zidentyfikowano żadnych innych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*) opcji terapeutycznej, stanowiącej opcję dedykowaną chorym z MSI-H/dMMR. W leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka jelita grubego refundowane są obecnie inne opcje terapeutyczne, ale żadna z nich nie jest dedykowana MSI-H/dMMR.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji pembrolizumabu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; patrz rozdz. 10.3).

8 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania pembrolizumabu (PEM; Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład obecnej opieki standardowej w Polsce, stanowiącej komparator dla pembrolizumabu.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

██████████ z wprowadzeniem pembrolizumabu do programu lekowego oszacowano zatem na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz Analiza ekonomiczna; ograniczenia analizy ekonomicznej patrz rozdz. 6 w osobnym dokumencie: ██████████ *Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia). Parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania KEYNOTE-177.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (stosowanie FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab zgodnie z udziałami określonymi na podstawie stanowiska ████████ ekspertów w dziedzinie onkologii) oraz scenariusza nowego (stosowanie pembrolizumabu).

Liczebność populacji docelowej, tj. liczbę chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego, kwalifikujących się do leczenia w I rzutu w ramach programu leczenia raka jelita grubego z przerzutami, z MSI-H/dMMR oszacowano na ██████████

Koszty związane ze stosowaniem pembrolizumabu szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzą do programu lekowego w danym roku analizy (co tydzień w każdym roku analizy).

Zmianę kosztów ██████████ oszacowano uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne – koszty nabycia leków pierwszego rzutu i koszty ich podania, leczenia zdarzeń niepożądanych,

standardowego monitorowania, kolejnych linii (po progresji), opieki terminalnej (tzw. opieka końca życia).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 10 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka jelita grubego, wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, zleceń dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego ocenianych przez AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDACTED]

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) lub program lekowy (PL) leczenia zaawansowanego raka jelita grubego; średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała oraz rzeczywiste dawki leków pochodzą z badania klinicznego KEYNOTE-177.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Podsumowując, niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania stosowania pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, jest związane z [REDACTED].

Wprowadzenie do finansowania pembrolizumabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o większej skuteczności od aktualnie stosowanych strategii leczenia, które ponadto nie są dedykowane rakowi jelita grubego z przerzutami (mCRC) z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (MSI-H/dMMR). Stosowanie pembrolizumabu jest zalecane we wszystkich wytycznych zagranicznych (m.in. NICE, NCCN, NCI), odnoszących się do leczenia mCRC z MSI-H/dMMR. W celu osiągnięcia wysokiej skuteczności leczenia mCRC bardzo ważna jest indywidualnie dobrana strategia terapeutyczna, uwzględniająca jak najwięcej czynników - w tym obecności niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia oraz zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, która w wielu przypadkach może okazać się kluczowa dla przeżycia chorego.


W związku z tym, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zapisami programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana chorym z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

9 Podsumowanie i wnioski końcowe

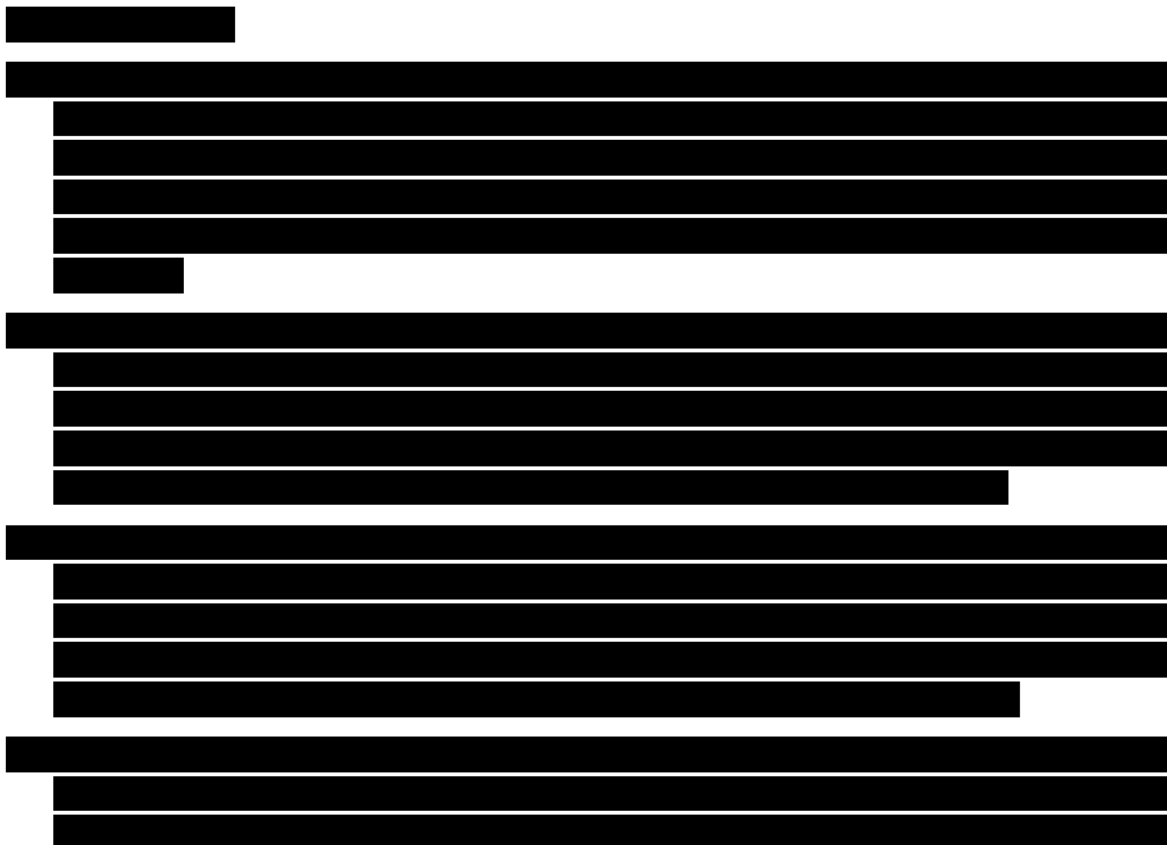
W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w perspektywie 2 kolejnych lat.

Koszty związane ze stosowaniem pembrolizumabu szacowano oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz Analiza ekonomiczna) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

Na podstawie stanowiska  ekspertów w dziedzinie onkologii liczebność populacji docelowej oszacowano na 

 wprowadzenia pembrolizumabu do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez pembrolizumab. Strukturę leczenia tych chorych różnymi schematami terapeutycznymi obecnie również przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego i Obwieszczenie MZ. Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzą do programu lekowego w danym roku analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie pembrolizumabu w ramach programu lekowego w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, jest związane z [REDACTED]

[REDACTED] Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w ramach istniejącej grupy limitowej wymaga [REDACTED] programu lekowego. [REDACTED] zapewnieniem dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej, dedykowanej chorym z MSI-H/dMMR (patrz wyniki Analizy klinicznej oraz rekomendacje kliniczne w rozdz. 2.1.7 Analizy problemu decyzyjnego). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zapisami programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana chorym z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Należy zwrócić również uwagę na wartość dodaną pembrolizumabu w związku z jego znacznie rzadszym dawkowaniem (nawet co 6 tygodni) w porównaniu do terapii wchodzących w skład obecnej opieki standardowej (schematy podawane co 2 tyg. a nawet co tydzień; ma to szczególnie istotne znaczenie w dobie pandemii COVID-19) i podawania bez skojarzenia z

chemioterapią (mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia).

10 Aneks

10.1 Badanie ankietowe

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

⁴ André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqi MZH, Marinello P Diaz Jr LA, KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.3 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do leczenia pierwszego rzutu dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami, z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami wcześniej nieleczonym, z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami wcześniej nieleczonym, z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. W leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka jelita grubego refundowane są obecnie inne opcje terapeutyczne, ale żadna z nich nie jest dedykowana MSI-H/dMMR.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

[REDAKTOWANE]

Pembrolizumab będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej. Nie zidentyfikowano innych regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

10.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 46. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	Tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków 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?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę 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?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.1.4, 3.4, 3.5	Tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji	3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?		
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1, 4	Tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	3.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	tak
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

11 Spis rysunków

Ryc. 1. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. [redacted]	42
Ryc. 2. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. [redacted]	44
Ryc. 3. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. [redacted]	45
Ryc. 4. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. [redacted]	48
Ryc. 5. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. [redacted]	49
Ryc. 6. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. [redacted]	51
[redacted]	73

12 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	9
.....	10
.....	11
Tab. 4. Liczebność populacji z czerniakiem.	14
Tab. 5. Liczebność populacji z NDRP kwalifikująca się do kolejnej linii leczenia pembrolizumabem.....	15
Tab. 6. Liczebność populacji z chłoniakiem Hodgkina kwalifikująca się do kolejnej leczenia pembrolizumabem.....	16
Tab. 7. Liczebność populacji z rakiem urotelialnym.....	17
Tab. 8. Liczebność populacji z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (nawrotowym z przerzutami lub nieoperacyjnym), u pacjentów z PD-L1 ≥ 1	18
Tab. 9. 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 $\geq 50\%$	19
Tab. 10. Liczebność populacji z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.	20
Tab. 11. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.	21
Tab. 12. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.	21
Tab. 13. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii.	22
.....	22
Tab. 15. Roczna liczba pacjentów z rakiem przelyku.	22
Tab. 16. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.	24
Tab. 17. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.	24
Tab. 18. Roczna liczba pacjentów z rakiem połączenia przelykowo-żółdkowego.	24
Tab. 19. Liczebność populacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi.	26
Tab. 20. Liczebność populacji z rakiem endometrium.	27
Tab. 21. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana	27
Tab. 22. Liczebności populacji docelowej.....	29
Tab. 23. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	30
Tab. 24. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	30
Tab. 25. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla pembrolizumabu. ...	30
Tab. 26. Struktura terapii w ramach SoC (odsetki) - scenariusz istniejący*.....	32
Tab. 27. Struktura terapii w ramach SoC (liczby chorych) - scenariusz istniejący*.	33
Tab. 28. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.	34
Tab. 29. Koszty leków na podanie.*	35
Tab. 30. Koszty podania leków.*	35

Tab. 31. Koszty monitorowania przyjęte w modelu - miesięczne/ tygodniowe.*.....	35
Tab. 32. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - perspektywa NFZ/perspektywa łączna NFZ i pacjenta.	35
Tab. 33. Koszty łączne leczenia kolejnych linii.*.....	36
Tab. 34. Koszt opieki końca życia.	36
Tab. 35. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	38
Tab. 36. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	40
Tab. 37. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. [redacted]	42
Tab. 38. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. [redacted]	43
Tab. 39. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. [redacted]	45
Tab. 40. Prognozowane [redacted] w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. [redacted]	46
Tab. 41. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. [redacted]	47
Tab. 42. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. [redacted]	49
Tab. 43. Prognozowane [redacted] w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. [redacted]	50
Tab. 44. Prognozowane [redacted] w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. [redacted]	51
[redacted]	73
Tab. 46. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).	76

13 Piśmiennictwo

- Analiza ekonomiczna** [redacted] Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- Analiza kliniczna** [redacted] Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 21.12.2021 r.]
- AWA Adcetris 2015** Adcetris (brentuksymab wedotin). Analiza Weryfikacyjna, 2015. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4137-114-2015-zlc> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- AWA Keytruda 2019** Keytruda (pembrolizumab). Analiza Weryfikacyjna, 2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6082-111-2019-zlc> [dostęp: 19.10.2021 r.]
- 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** Keytruda (pembrolizumab). Analiza wpływu na budżet, 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/159/AW/Keytruda-RCC-BIA.pdf [dostęp online: 18.10.2021 r.]
- BIA Keytruda 2021** Keytruda (pembrolizumab). Analiza wpływu na budżet, 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: 18.10.2021 r.]
- cancerresearch uk.org** <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-One> [dostęp: 21.10.2021 r.]
- 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.

GUS inflacja	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/ (dostęp 21.08.2021 r.).
Informator o umowach NFZ Jim 2017	Informator o umowach NFZ https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search [dostęp: 26.08.2021 r.]. 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. <i>Cancer</i> . 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. <i>N Engl J Med</i> . 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, Oliden 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. <i>Lancet</i> . 2021 Aug 28;398(10302):759-771.
Komunikaty DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp 26.08.2021 r.].
Komunikaty DGL sprzedaż	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-grudzień 2020, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp: 26.08.2021 r.]
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	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 24.12.2021 r.]
NFZ rozliczanie	Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali, Programy lekowe a COVID-19. Komunikat dotyczący realizacji i rozliczania świadczeń w rodzaju Leczenie szpitalne - programy lekowe oraz Leczenie szpitalne - chemioterapia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ [dostęp: 03.01.2022r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-

	grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 13.01.2022 r.].
Pogoda 2019	Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiello-Gruszfeld A, Siedlecki J, Nowecki Z. Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. <i>J Oncol.</i> 2020 Jan 27;2020:8545643.
Przetargi publiczne	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie. Dział zamówień publicznych, https://przetargi.coi.pl/page1.php [dostęp: 13.01.2022 r.].
PTOK 2015	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp 13.01.2022 r.].
PTOK 2020	Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0030. / Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, et al. Rectal cancer (C20). <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042.
Rozporządzenia MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
Ryś-Bednarska 2012	Ryś-Bednarska M, Romanowicz H. Potrójnie ujemny rak piersi – diagnostyka i leczenie. <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 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. <i>Oncol Res Treat.</i> 2021;44(9):485-494.
Siegel 2021	Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. <i>CA Cancer J Clin.</i> 2021 Jan;71(1):7-33.
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. <i>Gynecol Oncol.</i> 1989 Apr;33(1):68-70.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523).
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/onkologia120150210.pdf
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 26.08.2021 r.].
Zhang 2013	Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. <i>World J Gastroenterol.</i> 2013;19(34):5598-5606.