



Keytruda[®] (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, maj 2022

Autorzy

[Redacted]

Konsultacje projektu

[Redacted]

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

MSD Polska Sp. z o. o.

Ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Informacje dodatkowe

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

Bibliografia..... 58



Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BIA	analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	łączny pozytywny wynik (ang. <i>combined positive score</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor ligand 1</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
■	■
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple negative breast cancer</i>)
ToT	czas trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu 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.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (2023-2024). Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią przeprowadzono na tle kosztów samej chemioterapii. Zgodnie z zapisami ChPL, w analizie uwzględniono pembrolizumab stosowany w terapii skojarzonej z chemioterapią. Według opinii ekspertów klinicznych chemioterapia stosowana w połączeniu z pembrolizumabem obejmuje paklitaksel, docetaksel oraz karboplatinę z gemcytabiną. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie kilku alternatywnych źródeł danych tj. wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane literaturowe, oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Dane kosztowe wykorzystane w analizie wpływu na budżet pochodzą bezpośrednio z arkusza kalkulacyjnego modelu ekonomicznego wykorzystanego w analizie CUA. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji docelowej oraz stopniem przejścia rynku przez wnioskowaną technologię. W analizie przedstawiono wariant, w którym pembrolizumab jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego

Wyniki



Wnioski



Należy jednocześnie podkreślić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla pembrolizumabu wpłynie na poszerzenie możliwości terapeutycznych w przypadku dorosłych pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, 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. Pembrolizumab jest pierwszą immunoterapią o znaczącym wydłużeniu przeżycia całkowitego (niemal o połowę) oraz przeżycia wolnego od progresji (prawie dwukrotnie) skierowaną do pacjentów z TNBC, którzy stanowią grupę pacjentów z niezaspokojoną potrzebą medyczną.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu 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. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią) przeprowadzono na tle kosztów samej chemioterapii.

2 Metodyka

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

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

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

2.1 Populacja

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

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

- Czerniak:
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
 - u osób dorosłych 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 lenwatinibem 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 docelowych dla poszczególnych wskazań rejestracyjnych oparto o dane raportowane we wcześniejszych analizach dla preparatu Keytruda® weryfikowanych przez AOTMiT.

[Redacted table content]

[Redacted text]

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

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

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

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda® brzmi:

- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą nab-paklitaksel, paklitaksel, gemcytabinę + karboplatynę stosowany w leczeniu 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.

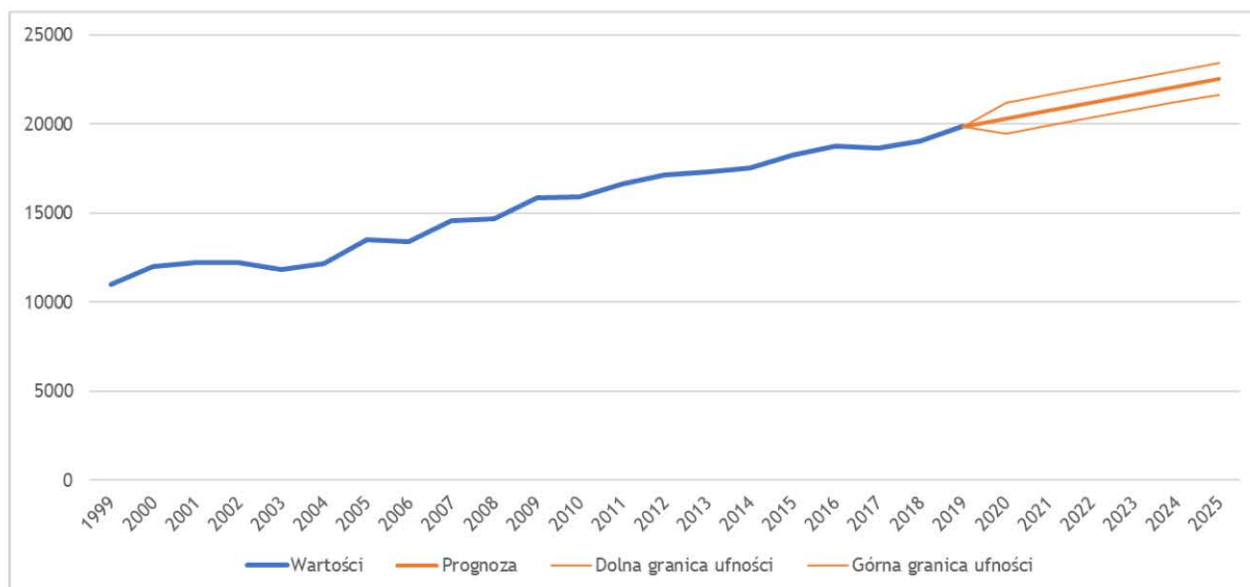
Potrójnie ujemny rak piersi

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące źródła danych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów,
- Opinie 2 ekspertów klinicznych,
- Badanie KEYNOTE-355.

Liczebność populacji pacjentów z rakiem piersi oszacowano w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50), do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na lata 2019-2024 - patrz Rys. 1.

Rys. 1. Prognoza zachorowań na raka piersi w latach 2020-2024 na podstawie danych KRN.



Na tej podstawie obliczono liczbę nowych zachorowań w horyzoncie analizy (2023 i 2024 r.) w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym, mieszczącą się w zakresie ok. 21 tys.- 23 tys. - patrz Tab. 2. Dane te wykorzystywane do obliczeń liczebności populacji w wariantach średnim, minimalnym oraz maksymalnym.

Tab. 2. Prognoza zachorowań na raka piersi w latach 2023-2024 na podstawie danych KRN.

Rok	I (01.2023-12.2023)	II (01.2024-12.2024)
Najbardziej prawdopodobny	21433	21882
Minimalny	20215	20589
Maksymalny	22650	23174

Według ekspertów odsetek pacjentów z TNBC wśród wszystkich pacjentów z rakiem piersi wynosi 10% lub 15%. Dane te uśredniono do 12,5%, a wartości graniczne uznano za wartości minimalną i maksymalną - patrz Tab. 3. Wartość ta jest spójna z danymi publikowanymi w piśmiennictwie.[Howard 2021].

Wykorzystując prognozy na podstawie danych KRN oraz odsetki pacjentów z TNBC, wyznaczono liczbę pacjentów z TNBC w kolejnych latach horyzontu analizy. Wyniki te zostały wyrażone w wariantach średnim, minimalnym oraz maksymalnym i wynosiły od ok. 2078 do ok. 3446 - patrz Tab. 3.

Tab. 3. Liczba pacjentów z TNBC w horyzoncie analizy.

Wariant analizy	Odsetek pacjentów z TNBC spośród pacjentów z rakiem piersi	Rok 1 (01.2023-12.2023)	Rok 2 (01.2024-12.2024)
Najbardziej prawdopodobny	12,5%	2706	2762
Minimalny	10%	2078	2122
Maksymalny	15%	3378	3446

Kolejnym etapem w wyznaczaniu populacji docelowej było oszacowanie liczebności pacjentów z TNBC w poszczególnych stopniach zaawansowania. W tym celu wykorzystano dane od ekspertów (średnia z dwóch odsetków podanych przez ekspertów) - patrz Tab. 4.

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych NFZ za IV 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 2021 roku, pembrolizumabem leczonych było 3062 pacjentów. Liczebność populacji leczonej w ramach wymienionych programów lekowych podsumowano w Tab. 9.

Tab. 9. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”	2335	Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2021
B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”	727	
SUMA	3062	

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja – analiza ekonomiczna [AE Keytruda]). Analogicznie do modelu ekonomicznego przyjęto cykl analizy trwający 7 dni – właściwy horyzont modelu zamyka się w 104 cyklach tj. 2 latach. W BIA, w zakresie danych kosztowych wykorzystano dane z modelu ekonomicznego tj. koszty w kolejnych cyklach skopiowano z arkuszy kalkulacyjnych modelu ekonomicznego. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych –szczegółowe informacje patrz rozdział 2.5.

[Redacted content]



2.3 Perspektywa analizy

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

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

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata: 2023 – 2024.

2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt I linii leczenia,
 - koszt samego pembrolizumabu,
 - koszt podania leczenia,
 - koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
 - koszt substancji czynnych stosowanych w kolejnych liniach leczenia,
 - koszt monitorowania leczenia przed progresją choroby,
 - koszt monitorowania leczenia po progresji choroby,
 - koszt testów PD-L1,
 - koszt opieki terminalnej.
-

2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Uzasadnienie kategorii odpłatności

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych pembrolizumabu o leczenie 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.

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

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

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

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

Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych pembrolizumabu, przy utrzymaniu wyceny pembrolizumabu na dotychczasowym poziomie, tj. cenie hurtowej brutto za opakowanie równej 14 786,77 PLN.



2.5.1.3 Koszt pembrolizumabu

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

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

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

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

Wnioskowana jest refundacja pembrolizumabu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) o populację dorosłych pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, 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 – pierwsza linia leczenia.

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych przy utrzymaniu dotychczasowego poziomu finansowania.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.5.2 Podsumowanie danych kosztowych wykorzystanych w modelu

Dane kosztowe wykorzystane w analizie wpływu na budżet pochodzą bezpośrednio z arkusza kalkulacyjnego modelu ekonomicznego wykorzystanego w analizie CUA. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]








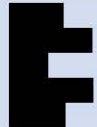




































No.	Date		Time		Location	Activity	Duration	Frequency	Intensity	Notes	Remarks
	Day	Month	Start	End							
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15						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

A	B		C		D	E	F	G	H	I	J
	B1	B2	C1	C2							
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											
53											
54											
55											
56											
57											
58											
59											
60											
61											
62											
63											
64											
65											
66											
67											
68											
69											
70											
71											
72											
73											
74											
75											
76											
77											
78											
79											
80											
81											
82											
83											
84											
85											
86											
87											
88											
89											
90											
91											
92											
93											
94											
95											
96											
97											
98											
99											
100											

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

□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
■					■		■			■
■			■		■		■			■
■			■		■		■			■
■					■		■	■		■
■	■		■		■		■			■
■					■		■			■
■			■		■		■			■
■			■		■		■			■
■					■		■			■
■	■		■		■		■	■		■
■					■		■	■		■
■			■		■		■			■
■					■		■			■
■	■		■		■		■	■		■
■					■		■			■
■					■		■			■
■			■		■		■			■
■	■		■		■		■			■
■					■		■			■
■			■		■		■			■
■					■		■			■
■			■		■		■			■
■			■		■		■			■
■					■		■			■
■	■		■		■		■			■
■					■		■			■
■			■		■		■			■
■			■		■		■			■

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

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

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

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

W scenariuszu istniejącym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- liczebność populacji docelowej.

Powyższy parametr posłużył do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza istniejącego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 16. Szczegółowe uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (2.1).

Tab. 16. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.

2.6.2 Scenariusze nowe

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

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

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak:

- liczebność populacji docelowej
- liczebność populacji stosującej pembrolizumab.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza nowego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 17. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (rozdział 2.1.4).

Tab. 17. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano przy przyjęciu założenia, że 100% oszacowanej populacji docelowej leczonych jest chemioterapią. Koszty te odpowiadają w przybliżeniu szacunkom kosztów prowadzenia leczenia przedstawionego w wariantcie najbardziej prawdopodobnym scenariusza obecnego tj. około 12,5 mln PLN. Koszt refundacji terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 PLN.

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no data is visible.

3.3 Wariant minimalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.4 Wariant maksymalny

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu 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. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (2023-2024). Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią przeprowadzono na tle kosztów samej chemioterapii. Zgodnie z zapisami ChPL, w analizie uwzględniono pembrolizumab stosowany w terapii skojarzonej z chemioterapią. Według opinii ekspertów klinicznych chemioterapia stosowana w połączeniu z pembrolizumabem obejmuje paklitaksel, docetaksel oraz karboplatynę z gemcytabiną. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie kilku alternatywnych źródeł danych tj. wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane literaturowe, oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Dane kosztowe wykorzystane w analizie wpływu na budżet pochodzą bezpośrednio z arkusza kalkulacyjnego modelu ekonomicznego wykorzystanego w analizie CUA. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji docelowej oraz stopniem przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. W analizie przedstawiono wariant, w którym pembrolizumab jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.



W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej. Do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane KRN, dane podane przez ekspertów klinicznych oraz dane literaturowe. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym;
- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Dane dotyczące przejęcia przez pembrolizumab rynku oparto o opinie dwóch ekspertów klinicznych, którzy różnili się w ocenie przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym.

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

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń. Pembrolizumab jest pierwszą immunoterapią o znaczącym wydłużeniu przeżycia całkowitego (niemal o połowę) oraz przeżycia wolnego od progresji (prawie dwukrotnie) skierowaną do pacjentów z TNBC, którzy stanowią grupę pacjentów z niezaspokojoną potrzebą medyczną.

6 Wnioski

Należy jednocześnie podkreślić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla pembrolizumabu wpłynie na poszerzenie możliwości terapeutycznych w przypadku dorosłych pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, 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. Pembrolizumab jest pierwszą immunoterapią o znaczącym wydłużeniu przeżycia całkowitego (niemal o połowę) oraz przeżycia wolnego od progresji (prawie dwukrotnie) skierowaną do pacjentów z TNBC, którzy stanowią grupę pacjentów z niezaspokojoną potrzebą medyczną.

7 Analiza racjonalizacyjna

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Spis rysunków

	13
--	----

Spis tabel

[REDACTED] 11

[REDACTED] 13

[REDACTED] 14

[REDACTED] 14

[REDACTED] 14

[REDACTED] 15

[REDACTED] 15

[REDACTED] 16

[REDACTED] 16

[REDACTED] 17

[REDACTED] 17

[REDACTED] 21

[REDACTED] 22

[REDACTED] 23

[REDACTED] 27

[REDACTED] 32

[REDACTED] 33

[REDACTED] 35

[REDACTED] 39

[REDACTED] 43

[REDACTED] 54

[REDACTED] 54

[REDACTED] 55

Bibliografia

AE Keytruda	Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
Arnold 2020	Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut. 2020 Sep;69(9):1564-1571.
AWA Adcetris 2015	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4137-114-2015-zlc , dostęp online: 2021.10.19.
AWA Adcetris 2019	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/167/AWA/167_OT.4331.43.2019_Adcetris_[brentuksymab_vedotin]_HL_BIP.pdf
AWA Keytruda 2019 - Czerniak	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/AWA/121_AWA_OT.4331.32.2019_Keytruda_adjuwant_czerniak_25.07_BIP.pdf
AWA Keytruda 2019 - Rak urotelialny	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AWA/111_AWA_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_[pembrolizumab]_mUC_2019.07.18_BIP.pdf
AOTMiT Keytruda NDRP 2020	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/131/RPT/131_OT.422.66.2020_Keytruda_[pembrolizumab]_C34_BIP.pdf
AWA Keytruda 2020 - Rak nerkowokomórkowy	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/159/AWA/159_OT.4331.30.2020_Keytruda_rak_nerki_2020.09.17_BIP.pdf
AWA Keytruda 2021 - Rak płaskonabłonkowy szyi	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/AWA/62_AWA_OT.4231.19.2021_Keytruda_11.06.2021_BIP_REOPTR.pdf
AWA Keytruda 2022 - Rak przelyku	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/AWA/16_AWA_OT.4231.7.2022_Keytruda_13042022_BIP_REOPTR.pdf
Battaglin 2018	Battaglin F, Naseem M, Lenz H-J, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. Clin Adv Hematol Oncol. 2018 Nov;16(11):735-745.
Bernards 2013	Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GAP, et al. No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. Ann Oncol. 2013;24(12):3056-60.
Berry 2014	Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. J Thorac Dis. 2014;6 Suppl 3(Suppl 3):S289-S297.
BIA Keytruda 2021	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/016/AWA/16_AWA_OT.4231.7.2022_Keytruda_BIA_AR.pdf
Biller 2021	Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. JAMA. 2021 Feb 16;325(7):669-685.
cancerresearchuk.org	https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type .
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. <i>Lancet</i> . 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. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2019 Nov;69(6):438-451.
Howard 2021	Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. <i>Cancer J</i> . 2021 Jan-Feb 01;27(1):8-16.
Jim 2017	Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, Espey DK, Wiggins CL, Weir HK. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. <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, Fountzilas 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.
Kornafel 2013	Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak A, Tacikowska M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.
KRN	http://onkologia.org.pl/raporty/ , dostęp online: 2021.10.19.
Oliveira 2019	Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. <i>Front Oncol</i> . 2019 May 14;9:396. doi: 10.3389/fonc.2019.00396. eCollection 2019.
Pogoda 2019	Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Gruszfeld A, Siedlecki J, Nowecki Z. Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. <i>J Oncol</i> . 2020 Jan 27;2020:8545643.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
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.
Sinicrope 2010	Sinicrope FA. DNA mismatch repair and adjuvant chemotherapy in sporadic colon cancer. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> . 2010;7(3):174-177.
Thigpen 1989	Thigpen JT, Blessing JA, Homesley H, Creasman WT, Sutton G. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent

	endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. <i>Gynecol Oncol.</i> 1989 Apr;33(1):68-70.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
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