



Pembrolizumab (Keytruda[®]) w leczeniu pooperacyjnym raka nerki

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2022

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Perspektywa	7
1.3 Horyzont czasowy i dyskontowanie	7
1.4 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka	8
2 Metodyka analizy	9
2.1 Źródła danych.....	9
2.2 Populacja	9
2.2.1 Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana	10
2.2.2 Populacja docelowa zgodna z wnioskiem	31
2.2.3 Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	31
2.2.4 Populacja docelowa wskazana we wniosku oraz populacja uwzględniona w analizie wpływu na budżet	31
2.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	34
2.3 Scenariusze porównywane	34
2.3.1 Scenariusz istniejący	34
2.3.2 Scenariusz nowy	37
2.4 Analizowane koszty	40
2.4.1 Koszt substancji.....	40
2.4.2 Koszt podania leków w ramach programu.....	41
2.5 Zakres analizy wrażliwości	42
2.5.1 Wariant minimalny	43
2.5.2 Wariant maksymalny	43
2.5.3 Zestawienie parametrów analizy wrażliwości i wariantu podstawowego	43
2.6 Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	43
3 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	45
3.1 Aktualne roczne wydatki NFZ.....	45
3.2 Wariant podstawowy.....	45
3.3 Wariant minimalny	47
3.4 Wariant maksymalny.....	48
3.5 Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet	50
4 Dyskusja wyników i ograniczeń.....	51
5 Wnioski końcowe	53
6 Aneks 1– dane NFZ dotyczące wartości refundacji w 2021 r.	54

I [REDACTED]	59
Spis tabel	64
Bibliografia	66

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>),
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
DF	czas wolny od choroby (ang. <i>disease-free</i>)
DF	wolny od choroby (ang. <i>disease free</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HER-2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HL	chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
■	■
TNBC	potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>)
ToT	czas na terapii (ang. <i>Time on Treatment</i>)
TPS	odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>tumour proportion score</i>)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego pt. „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10; C-64)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

Metodyka

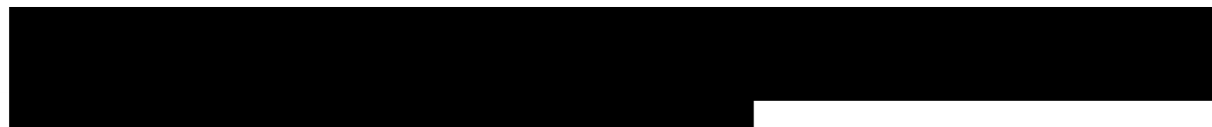
Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego (finansowanie przedmiotowego leku bez dopłaty pacjenta) perspektywy te są tożsame. Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego podyktowanego okresem obowiązywania decyzji o refundacji. W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania oraz koszty leczenia kolejną linią leczenia.

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu; w scenariuszu nowym założono objęcie refundacją preparatu Keytruda® w ramach programu lekowego. Porównując oba scenariusze rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się podejściem do szacowania wielkości populacji.

Wielkość populacji oszacowano wykorzystując dane KRN o liczbie dorosłych nowo diagnozowanych osób z rakiem nerki. Do oszacowania subpopulacji pacjentów z jasnokomórkową komponentą wykorzystano najlepsze dane literaturowe, zaś dane dotyczące subpopulacji z rakiem pierwotnie rozsiałym oraz bez pierwotnego rozsiewu dodatkowo zwalidowano wśród ekspertów. Udział pacjentów z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka oraz pacjentów w stadium M1NED przyjęto na podstawie ankiety eksperckiej i panelu ekspertów



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]

Podsumowanie i wnioski

Objęcie pembrolizumabu refundacją we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED].
 [REDACTED] W decyzji o ewentualnej refundacji należy uwzględnić także dodatkowe korzyści zdrowotne, tj. wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrywać w kontekście korzystnych wyników analizy klinicznej i kosztowej-efektywności. **Według analizy klinicznej ryzyko nawrotu choroby lub zgonu jest o 32% mniejsze w przypadku adjuwantowej terapii z zastosowaniem PEM niż w przypadku placebo [HR=0,68, 95%CI=(0,53; 0,87), p=0,002].** Z kolei w przypadku OS odnotowano niższe o 46% ryzyko zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali PEM w porównaniu z placebo [HR=0,54, 95%CI=(0,30; 0,96)]. [REDACTED] refundacja wnioskowanego leku jest zasadna, gdyż przyczyni się do wprowadzenia opcji terapeutycznej dla pacjentów, którzy obecnie nie mają zagwarantowanego żadnego leczenia mogącego wpłynąć na odsunięcie w czasie nawrotu choroby. Jednocześnie umożliwi wcześniejsze podjęcie leczenia i opóźni wprowadzanie kolejnych linii terapii już po nawrocie. Dodatkowo jest to pierwsza okołooperacyjna terapia raka nerki stosowana z intencją całkowitego wyleczenia.

Na podstawie AKL możemy stwierdzić, że u części pacjentów progresja w ogóle nie wystąpi, co (szczególnie w dłuższym horyzoncie czasowym) będzie stanowiło znaczące źródło oszczędności oraz korzyści klinicznej. W analizie BIA ta duża korzyść jest niemożliwa do uchwycenia, lecz trzeba odczytywać jej wyniki w tym kontekście.

Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu finansowaniem leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki:

- z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki,
- u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

Szacowano wpływ wydania pozytywnej decyzji o objęciu finansowaniem leku Keytruda® w ramach programu lekowego B.10 pt. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wydatki wspólne – płatnika publicznego i pacjentów (czyli wpływu na budżet).

W niniejszej analizie, analogicznie do analizy ekonomicznej, uwzględniono finansowanie następującej prezentacji leku:

- Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126.

1.2 Perspektywa

Analizę wpływu na budżet, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania wnioskowanej terapii w ramach programu lekowego, współpłacenie ze strony świadczeniobiorcy jest znikome. Z tego względu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako obowiązujące także dla perspektywy wspólnej.

1.3 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Analizę, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, podyktowanego okresem obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji. Analiza w tak krótkim horyzoncie nie obejmuje jednak utrzymujących się wiele lat korzyści zdrowotnych ze stosowania pembrolizumabu. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ analiza wpływu na budżet ma na celu przedstawienie przepływu środków finansowych w czasie, a nie obliczenie ich bieżącej wartości.

1.4 Cena przedmiotowej technologii [REDACTED]

Szczegółowy opis ceny przedmiotowej technologii [REDACTED]
[REDACTED] analizy ekonomicznej [AE Keytruda 2020]. Poniżej
przedstawiono najważniejsze tabelaryczne zestawienie [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] (por.
Tab. 3).

[REDACTED]

[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 Metodyka analizy

2.1 Źródła danych

Wielkość badanej populacji oszacowano wykorzystując dane KRN o liczbie dorosłych nowo diagnozowanych osób z rakiem nerki. Do oszacowania subpopulacji pacjentów z jasnokomórkową komponentą wykorzystano najlepsze dane literaturowe, zaś dane dotyczące subpopulacji z rakiem pierwotnie rozsianym oraz bez pierwotnego rozsiewu dodatkowo zwalidowano na podstawie ankiety eksperckiej i panelu ekspertów. Udział pacjentów z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka oraz pacjentów w stadium M1NED przyjęto na podstawie ankiety eksperckiej i panelu ekspertów. Aktualne udziały w rynku uwzględnianych schematów leczenia szacowano na podstawie liczby dorosłych pacjentów objętych programem lekowym leczenia raka nerki (B.10) [Sprawozdanie NFZ 2021], badania RCT KEYNOTE-564 [Choueiri 2021] ankiety eksperckiej i panelu ekspertów, omówionego w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Keytruda 2022].

Koszty pojedynczych opakowań leków [REDACTED] ustalono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ] obowiązującego od 1 maja 2022 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [REDACTED]

[REDACTED]

Dane do wyznaczenia innych kosztów, uwzględnionych w niniejszej analizie, zaczerpnięto z zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [zarządzenie Prezesa NFZ].

2.2 Populacja

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ 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 [Rozporządzenie MZ 2021], oprócz oszacowania wpływu finansowania analizowanej technologii na wydatki płatnika i pacjenta, należy oszacować liczbę:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,
- docelowej, wskazanej we wniosku,
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana,

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

Poniżej przedstawiono odpowiednie obliczenia.

2.2.1 Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Keytruda], produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) zarejestrowany jest do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych,
- u osób dorosłych w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji,
- w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, ang. *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 w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP 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 nabpaklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych,
- w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
- w monoterapii 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 z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,
- w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka

płatkonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których łączny wynik pozytywny (CPS, ang. *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,

- w monoterapii w leczeniu płatkonabłonkowego 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,
- w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
- w skojarzeniu z lenwatynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych,
- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR),
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego 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 ,
- w skojarzeniu z chemioterapią 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,
- w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie
- w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany 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,
- w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,

- w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:
 - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny;
 - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby 3- podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
 - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.

W celu oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania wg ChPL Keytruda) skorzystano z oszacowań przeprowadzonych dla pembrolizumabu w poprzednim wniosku refundacyjnym [BIA Keytruda 2020]. Oszacowania te zostały zaktualizowane na rok 2022 i przedstawione w kolejnych podrozdziałach.

2.2.1.1 Czerniak złośliwy skóry

Liczbę zdiagnozowanych osób z czerniakiem skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2019 [KRN]. Ze względu na sposób raportowania danych w analizie konserwatywnie uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Dodatkowo założenie to, że względu na wyższą zapadalność w starszym wieku, nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry w latach 2020-2021 (por. Tab. 4).

Tab. 4. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
1999	1 602	dane KRN
2000	1 729	
2001	1 753	
2002	1 828	
2003	1 982	
2004	1 926	
2005	2 188	
2006	2 096	
2007	2 194	
2008	2 285	
2009	2 562	
2010	2 544	
2011	2 641	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2012	3 081	
2013	3 027	
2014	3 102	
2015	3 597	
2016	3 666	
2017	3 777	
2018	3 698	
2019	3 689	
2020	3 913	
2021	4 031	obliczenia własne

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

Pierwszą subpopulacją pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry, u której wnioskowana technologia może być zastosowana, stanowią pacjenci w zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) stadium choroby. Rozkład pacjentów ze względu na stopień zaawansowania w momencie rozpoznania zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [Ługowska 2012], w której raportowano, że 15% nowo zdiagnozowanych pacjentów to pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym), natomiast 5% osób to pacjenci w stopniu IV choroby. Oszacowanie liczby pacjentów z progresją z niższych stanów czerniaka skóry przeprowadzono analogicznie do BIA Keytruda 2018, tj. odsetek pacjentów, z progresją choroby z niższych stadiów do stopnia III (nieoperacyjnego) lub stopnia IV, kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego przyjęto na poziomie 10%, a wartość tego odsetka odniesiono do liczby pacjentów zdiagnozowanych w roku poprzednim. Tym samym oszacowano, że populacja pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoperacyjnym) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów w roku 2021, obejmowała 1120 osób (tj. $(15\% + 5\%) * 4031 + 10\% * (100\% - (15\% + 5\%)) * 3913$).

Druga subpopulacja pacjentów, u której wnioskowana technologia może być zastosowana, to pacjenci z czerniakiem stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji, leczeni adjuwantowo. Zgodnie z publikacją Ługowska 2012, 25% pacjentów nowo zdiagnozowanych to pacjenci w III stadium choroby, natomiast 70% to pacjenci w I-II stadium czerniaka skóry. Wyliczenia populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w stadium III przeprowadzono analogicznie do BIA Keytruda 2020. Tym samym, oprócz chorych w III stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania ($(25\% - 15\%) * 4031$), uwzględniono również pacjentów w niższych stadiach (tj. I-II), u których nastąpi progresja choroby do stadium III (utożsamionych z pacjentami, u których przeprowadzono biopsję węzła wartowniczego w wyniku której stwierdzono obecność przerzutów do węzła wartowniczego). Odsetek pacjentów, u których przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego przyjęto, zgodnie z BIA Keytruda 2018 i badaniem Donizy 2015 [Donizy 2015], na poziomie 57,7%. Natomiast odsetek pacjentów, u których potwierdzono obecność przerzutów do węzła wartowniczego w wyniku biopsji, przyjęto na poziomie 19,9% [BIA Keytruda 2020]. Ponadto zgodnie z badaniem Ługowska 2012 przyjęto, że wśród pacjentów ze zdiagnozowanym III stadium czerniaka, 40% ma postać operacyjną. W ten sposób liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego

pembrolizumabem w stadium III choroby oszacowano na 533 osób (tj. $40\% * 19,9\% * 57,7\% * 70\% * 4031 + (25\% - 15\%) * 4031$).

2.2.1.2 NDRP

Liczebność populacji osób z rakiem płuca (ICD-10: C34) oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2020-2021.

Oszacowanie aktualnej liczebności populacji pacjentów z NDRP kwalifikujących się do leczenia I rzutu przeprowadzono na podstawie metodyki oraz źródeł danych przedstawionych w BIA Keytruda 2018. Odsetki poszczególnych grup pacjentów przyjęto analogicznie do wariantu podstawowego analizy BIA Keytruda 2018 [BIA Keytruda 2018]. Wyniki niniejszych oszacowań przedstawiono w tabeli Tab. 5.

Tab. 5. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2021 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem płuca	n.d.	22 340
Pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym	85,00%	18 989
Pacjenci z rakiem w IV stadium choroby	60,50%	11 488
Pacjenci z rakiem w IIIB/IV stadium choroby	75,40%	14 318
Pacjenci z progresją ze stadium I-III do stadium IV	33,20%	2 490
Pacjenci z progresją ze stadium I-IIIa do stadium IIIB/IV	33,20%	1 551
Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem płuca	46,30%	6 470
Pacjenci z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca	53,70%	7 508
Pacjenci bez mutacji EGFR lub rearanzacji ALK	85,00%	11 881
Pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 50%	28,00%	3 327
Pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 1%	66,00%	2 970
Pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 50% wśród pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym	30,00%	1 915
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w I linii	77,90%	12 362
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w II linii	36,40%	4 500
Pacjenci z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca bez mutacji EGFR lub rearanzacji ALK	85,00%	6 382

n.d. – nie dotyczy.

2.2.1.3 Chłoniak Hodgkina

Zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.77. „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+” do leczenia brentuksymabem z wedotyną kwalifikują się pacjenci:

- z nawrotowym lub opornym na leczenie HL **po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach**, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie

stanowi opcji leczenia, albo chory po ASCT ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby.

Zgodnie ze wskazaniem z ChPL, pembrolizumab zarejestrowany jest między innymi do stosowania u pacjentów:

- z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym HL **po niepowodzeniu ASCT, lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach**, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Ze względu, że kryteria Programu Lekowego B.77. pokrywają się z we wskazaniem z ChPL dla pembrolizumabu, liczbę pacjentów z HL oszacowano na podstawie liczby pacjentów, które były leczone w kolejnych latach brentuksymabem z wedotyną. Założono, że wszyscy pacjenci z rozważanej populacji kwalifikujący się do leczenia brentuksymabem z wedotyną otrzymali to leczenie. Liczbę pacjentów oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.77, pt. „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+”. Zgodnie z tymi danymi w I półroczu 2021 roku 151 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę brentuksymabu z wedotyną [Sprawozdanie NFZ 2021]. W obliczeniach przyjęto, że w całym roku 2021 liczba pacjentów leczonych brentuksymabu z wedotyną wzrosła o 62% (analogiczny wzrost jak w roku 2020 – w I półroczu 2020 odnotowano 108 pacjentów zaś pod koniec roku 175 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę brentuksymabu z wedotyną [Sprawozdanie NFZ 2020]) co oznacza, że całkowita liczba pacjentów w roku 2021 leczonych brentuksymabem z wedotyną wynosi 245 osób. Tym samym oszacowano, że liczba pacjentów z HL, kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem w 2021 roku wynosi 245 pacjentów.

2.2.1.4 Rak urotelialny

Ze względu na stopień zaawansowania choroby (nowotwór miejscowo zaawansowany lub z przerzutami), za punkt wyjściowy do oszacowania liczby pacjentów przyjęto dane odnośnie liczby zgonów pacjentów z nowotworem złośliwym układu moczowego [BIA Keytruda 2018]. Oszacowanie populacji pacjentów z rakiem urotelialnym przeprowadzono analogicznie do raportu BIA Keytruda 2018. Liczebność populacji pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, oszacowano na podstawie danych KRN. Do danych odnoszących się do liczby zgonów pacjentów z nowotworem złośliwym układu moczowego (kody ICD-10: C65, C66, C67, C68) dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę na lata 2020-2021. Oszacowano w ten sposób, że liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2021 roku wyniosła 4459.

Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia oraz odsetek pacjentów, którzy w I linii otrzymują pochodne platyny przyjęto analogicznie do BIA Keytruda 2018, odpowiednio na poziomie 75,00% oraz 72,21%. Oszacowano, że populacja pacjentów z rakiem urotelialnym po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi 2 415 osoby (tj. $72,21\% * 75\% * 4\ 459$).

Odsetek pacjentów, u których niemożliwe było zastosowanie chemioterapii zawierającej cisplatynę przyjęto analogicznie do BIA Keytruda 2018 na poziomie 57%. Na tej podstawie wielkość populacji pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę oszacowano na 1906 osoby (tj. $57\% * 75\% * 4\ 459$).

Wśród wymienionych pacjentów, 33,8% stanowią chorzy z PD-L1 z TPS $\geq 10\%$ [Bellmunt 2017], więc populacja pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowane do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatinę oraz PD-L1 $\geq 10\%$ wynosi 644 osoby (34% * 1906).

2.2.1.5 Rak głowy i szyi

Do nowotworów szyi i głowy zalicza się ponad 20 różnych lokalizacji anatomicznych, wg klasyfikacji ICD-10 są to kody: C00-C15, C30-C33, C69 oraz C73 [Program Polityki Zdrowotnej]. Liczebność populacji osób z rakiem szyi i głowy oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2020-2021.

Odsetki niezbędne do oszacowania liczby pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym 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 zaczerpnięto z BIA Keytruda 2018 (por. Tab. 6). Oszacowana tym samym populacja pacjentów z rakiem głowy i szyi kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi 89 osób (por. Tab. 6).

Populację pacjentów z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 określono na podstawie publikacji Ferris 2016 [Ferris 2016]. Odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 1 oceniono na 57%, co pozwoliło na oszacowanie populacji na 237 osób (57% * 415).

Tab. 6. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2021 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem głowy i szyi	n.d.	13 109
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	92,13%	12 077
Pacjenci z rakiem przerzutowym (IV stadium)	23,77%	2 871
Pacjenci otrzymujący chemioterapię	24,20%	695
Pacjenci otrzymujący chemioterapię na bazie platyny	72,22%	502
Pacjenci z progresją choroby	82,61%	415
Pacjenci z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$	21,50%	89
Pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 1\%$	57%	237

n.d. – nie dotyczy; TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej.

2.2.1.6 Rak przełyku oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego

Liczebność populacji osób z rakiem przełyku (ICD-10: C15) oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując

prognozę na lata 2020-2021. W dalszych oszacowaniach przyjęto łączną liczbę pacjentów z rakiem przełyku równą 1444.

W kolejnym kroku wyznaczono liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku (stadium IIB-IIIIC, 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. Dane wykorzystane w analizie podsumowano w Tab. 7.

Tab. 7. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.

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

Dodatkowo, w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo-zaawansowanym, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, populację ograniczono do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem nieoperacyjnym uzyskano dla brytyjskich pacjentów [cancerresearchuk.org] – patrz Tab. 8.

Tab. 8. 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%

Wnioskowaną populację stanowią pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią, tj. pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny. W związku z powyższym, w kolejnym kroku populację pacjentów

ograniczono do pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią – dane uzyskane dla pacjentów z Wielkiej Brytanii [cancerresearchuk.org] – patrz Tab. 9.

Tab. 9. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii.

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów u których stosuje się chemioterapię
II	57,60%
III	63,90%
IV	44,90%
Wartość wykorzystana w analizie (średnia wartość)	55,47%

Ponadto zgodnie z brzmieniem wnioskowanego wskazania, docelową populację stanowią pacjenci, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Dane dotyczące odsetka pacjentów z PD-L1 ≥ 10 przejęto zgodnie z informacjami raportowanymi w badaniu KEYNOTE-590. W przypadku raka przetyku do badania włączano zarówno pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jak i rakiem gruczołowym (również w ramach wnioskowanego wskazania, populacji pacjentów z rakiem przetyku nie ograniczono pod względem typu histologicznego nowotworu). W związku z powyższym odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 10 przyjęto jako średnią wartość odsetków obu ramion badania raportowaną zarówno dla płaskonabłonkowego raka przetyku jak i raka gruczołowego. Wartość wykorzystana w analizie stanowi sumę średnich odsetków populacji z płaskonabłonkowym rakiem przetyku oraz z rakiem gruczołowym – patrz Tab. 10.

Tab. 10. Odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 10 .

Typ nowotworu	Pembrolizumab + chemioterapia	Placebo + chemioterapia	Średni odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 10
Płaskonabłonkowy rak przetyku	38,34%	38,03%	38,18%
Rak gruczołowy	11,53%	14,36%	12,94%
Suma (oba typu nowotworu)	49,87%	52,39%	51,13%

W Tab. 12 podsumowano docelową liczebność populacji pacjentów z rakiem przetyku, natomiast w Tab. 11 wartości wykorzystane do jej oszacowania.

Tab. 11. Szacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem przetyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem - podsumowanie wykorzystanych wartości.

Parametr	Odsetek	Źródło
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku (stadium IIB-IIIC)	31,67%	Berry 2014, Zhang 2013, Siegel 2021
Pacjenci z przerzutowym rakiem przetyku (stadium IV)	41,33%	Berry 2014, Zhang 2013, Siegel 2021
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem	67,65%	cancerresearchuk.org

Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii	55,47%	cancerresearchuk.org
Odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 10	51,13%	KEYNOTE-590

Tab. 12 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Wielkość populacji, 2021 r.
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem	309
Pacjenci z przerzutowym rakiem	597
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem + pacjenci z przerzutowym rakiem	906
Docelowa liczebność populacji pacjentów z rakiem przetyku.	257

W celu oszacowania populacji osób z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego (ICD-10: C16), oszacowano liczebność zachorowań pacjentów z rakiem żołądka na podstawie danych KRN w populacji osób dorosłych (15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2020-2021. W dalszych oszacowaniach przyjęto łączną liczbę pacjentów z rakiem żołądka równą 5147.

Rak połączenia przetykowo-żołądkowego należy do raka zlokalizowanego w okolicy wpustu żołądka. Na podstawie danych przekazanych przez eksperta klinicznego pacjenci z rakiem żołądka zlokalizowanym w obrębie wpustu stanowią 25-30% pacjentów z rakiem żołądka. Średnią z powyższych wartości, tj. 27,5% odniesiono do rocznej liczby zachorowań na raka żołądka, dzięki czemu uzyskano liczebność pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego – patrz Tab. 13.

Tab. 13. Roczna liczba zachorowań na raka połączenia przetykowo-żołądkowego.

Populacja	Liczebność populacji	Źródło
Najbardziej prawdopodobny	1415	łączna liczba pacjentów = 5147 + ograniczenie populacji do pacjentów z rakiem wpustu żołądka, tj. 27,5%.

W kolejnym kroku, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, liczebność pacjentów ograniczono do pacjentów z typem gruczolowym, tj. 100% (dane przekazane przez eksperta klinicznego) oraz do pacjentów z HER-2 ujemnym rakiem, tj. 67,00% [Siebenhüner 2021]. W Siebenhüner 2021 raportowano, że około 33% wszystkich gruczolakoraków połączenia przetykowo-żołądkowego stanowią raki HER-2 dodatnie. Na tej podstawie oszacowano liczbę pacjentów z rakiem HER-2 ujemnym na 948.

W kolejnym kroku wyznaczono liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego (stadium IIB-IIIC, tj. pacjenci z lokalnymi przerzutami) lub z przerzutami (stadium IV, tj. pacjenci z odległymi przerzutami). Wartość odsetka pacjentów znajdujących się w stadium choroby IIB-IIIC przyjęto na podstawie publikacji Jim 2017. Odsetek pacjentów znajdujących się w IV stadium choroby przyjęto zgodnie z informacjami

raportowanymi w trzech zidentyfikowanych publikacjach (Zhang 2020, Jim 2017, Bernards 2013) – w analizie uwzględniono wartość średnią.

Publikacja Bernards 2013 dotyczyła pacjentów z Holandii. Pozostałe publikacje, tj. Zhang 2020 oraz Jim 2017 dotyczyły pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (nie zidentyfikowano specyficznych danych dla pacjentów z Polski czy też dla pacjentów z Europy). Dane wykorzystane w analizie podsumowano w Tab. 14.

Tab. 14. 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 z wnioskowanym wskazaniem, populację ograniczono do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem nieoperacyjnym uzyskano dla brytyjskich pacjentów [cancerresearchuk.org] – patrz Tab. 15.

Tab. 15. 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%

Przy wykorzystaniu powyższych wartości ustalono roczną liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego na 148, natomiast liczbę pacjentów z przerzutowym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego na 341.

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

W ostatnim kroku populację pacjentów ograniczono do pacjentów z PD-L1 ≥ 10 , tj. zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-590: 13% pacjentów z rakiem gruczołowym ma PD-L1 ≥ 10 (por. Tab. 10). W odróżnieniu od wskazania dotyczącego raka przełyku, w którym nie zawarto ograniczenia pod względem typu histologicznego nowotworu, w przypadku raka

połączenia przetykowo-żołądkowego wskazanie ograniczono do gruczolaka. W związku z powyższym w przypadku raka połączenia przetykowo-żołądkowego przyjęto dedykowany odsetek dla tego typu nowotworu.

Tym sposobem liczbę pacjentów gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego oszacowano na 51.

Łączną liczbę pacjentów z rakiem przetyku oraz rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego oszacowano na 308 pacjentów.

2.2.1.7 Rak nerkowokomórkowy

Populacja dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową

Liczbę nowo diagnozowanych osób z rakiem nerki zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2019. Ze względu na sposób raportowania danych w analizie uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Jest to założenie konserwatywne (tj. nieco przeszacowuje faktyczną populację), gdyż zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego leczeniem objęte zostaną jedynie osoby dorosłe. Jednocześnie przeszacowanie jest niewielkie, ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku (większość zachorowań na nowotwory złośliwe nerki (80%) występuje po 55 roku życia [KRN]).



Tab. 16. Liczba nowych zachorowań na raka nerki w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
1999	3459	dane KRN
2000	3580	
2001	3526	
2002	3594	
2003	3753	
2004	3600	
2005	3689	
2006	3726	
2007	3844	
2008	4111	
2009	4553	
2010	4607	
2011	4471	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (por. [REDACTED]).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.1.8 Rak jelita grubego

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

W oparciu o dane KRN na lata 1999-2018 ekstrapolowano liczbę zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w Polsce na kolejne lata – patrz wykres poniżej. Liczba zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w Polsce wyniesie 20 659 w 2021 r.

Na podstawie raportu „Proces leczenia w Polsce - analizy i modele, tom I: onkologia” [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). Z kolei odsetek chorych z MSI-H/dMMR w zaawansowanym raku jelita grubego przyjęto w oparciu o publikacje Battaglin 2018, Oliveira 2019 na 4,5%. Liczebność populacji chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego, kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu B.4, z MSI-H/dMMR oszacowano na 162 chorych – patrz tabela poniżej (Tab. 19).

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

Tab. 19. Liczebności populacji z rakiem jelita grubego.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2021 roku	Źródło
Liczba chorych z rakiem jelita grubego (zachorowania)	n.d.	20 207	Dane KRN
Liczba chorych z zaawansowanym RJG (stadium IV)	33%	6 668	Więckowska 2015
Liczba chorych z zaawansowanym RJG kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu lekowego B.4	54%	3 601	Więckowska 2015
Odsetek chorych z zaawansowanym RJG i MSI-H/dMMR	4,5%	162	Battaglin 2018, Oliveira 2019

RJG - rak jelita grubego.

2.2.1.9 Rak piersi

Liczebność populacji pacjentów z nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym 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 zaprezentowano zgodnie z udostępnionymi przez Wnioskodawcę oszacowaniami pochodzącymi z równoległe toczącego się procesu refundacyjnego dla preparatu Keytruda w raku piersi [BIA Keytruda 2022 w raku piersi].



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.2.1.10 Rak endometrium

Liczebność populacji osób z rakiem endometrium (trzonu macicy) (ICD-10: C54) oszacowano na podstawie danych KRN [KRN] dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2020-2021.

Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium wynosi 33% [Seer 2021]. Wymnażając oszacowaną populację pacjentów oszacowaną na rok 2021 (6 793) przez odsetek pacjentów z rakiem trzonu macicy (33%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium na 2 242 osób (tj. $6\,793 * 33,3\%$). Wśród opisanej populacji, 50% stanowią pacjenci leczeni pochodnymi platyny [Johnstone 2014], co pozwoliło na oszacowanie populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem trzonu macicy leczonych pochodnymi platyny na 1 121 osób ($50\% * 2\,242$). 45,3% pacjentów nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii [Syeda 2020], a więc populacja pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium leczonych pochodnymi platyny, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego wynosi 508 osób ($45,3\% * 1\,121$). Wyniki niniejszych oszacowań przedstawiono w tabeli Tab. 26.

Tab. 26. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2021 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem endometrium	n.d	6 793
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium	33%	2 242
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium, leczenia pochodnymi platyny	50%	1121
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium, leczenia pochodnymi platyny, nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii	45,3%	508

2.2.1.11 Rak szyjki macicy

Liczbę nowych chorych na raka szyjki macicy w roku przyjęto na podstawie AWA do Zlecenia nr 147/2020 (tabela 8). Wykorzystano średnią wszystkich opinii ekspertów (2600, 2723, 2500 oraz 2000) równą 2456. Na liczbę wszystkich chorych nałożono odsetek pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym równy 32,5% wg jednej z opinii z tego samego opracowania. oraz odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 równy 34,4% według publikacji Reddy 2017. Tym samym liczbę pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 przyjęto równą 275.

2.2.1.12 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych

Rak żołądka

Liczebność wszystkich pacjentów z rakiem żołądka (C16) przyjęto równą 5147 na podstawie danych KRN oraz ich ekstrapolacji do roku 2021.

Odsetek pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami przyjęto na podstawie publikacji Dicken 2005 równy 50%. Przyjęto, według publikacji Cotes Sanchis 2020, że wśród wszystkich pacjentów z rakiem żołądka jest 89,3% pacjentów z progresją po leczeniu I rzutu. Na podstawie zaś publikacji Guan 2021 przyjęto, że 16,5% (8-25%) jest chorych z MSI-H/dMMR. Na tej podstawie oszacowano liczbę pacjentów w populacji docelowej równą 379.

Rak jelita cienkiego

Liczebność wszystkich pacjentów z rakiem jelita cienkiego (C17) przyjęto równą 321 na podstawie danych KRN oraz ich ekstrapolacji do roku 2021.

Odsetek pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami przyjęto na podstawie publikacji Neugut 2001 równy 47,5%. W następnym kroku na podstawie badania Negoi 2015 założono, że chorych z progresją jest 100%, ponieważ PFS po chemioterapii nie przekracza 12 miesięcy. Dodatkowo przyjęto odsetek pacjentów z MSI-H/dMMR równy 20% na podstawie opracowania CADTH PEM.

Wykorzystując powyższe informacje oszacowano liczbę pacjentów z rakiem jelita cienkiego, którzy mogą przyjmować pembrolizumab na 31 osób.

Rak dróg żółciowych

Liczebność wszystkich pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C24) przyjęto równą 789 na podstawie danych KRN oraz ich ekstrapolacji do roku 2021.

Odsetek pacjentów z rakiem nieresekcyjnym przyjęto na podstawie publikacji AOTMiT 2020 równy 70% (50-90%). W następnym kroku na podstawie opracowania AOTMiT 2020 założono, że chorych z progresją jest 100%, ponieważ śmiertelność w ciągu 12 mies. Od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%. Dodatkowo przyjęto odsetek pacjentów z MSI-H/dMMR równy 3% (1-5%) na podstawie opracowania Yu 2021.

Wykorzystując powyższe informacje oszacowano liczbę pacjentów z rakiem dróg żółciowych, którzy mogą przyjmować pembrolizumab na 17 osób.

Łączną liczbę pacjentów we wskazaniu docelowym z rakiem żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych oszacowano na 427.

2.2.1.13 Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana to około [REDACTED] pacjentów (por. Tab. 27).

Tab. 27. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2021 r.
1	dorośli pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem	1 120
2	dorośli pacjenci z leczonym adjuwantowo czerniakiem stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji	533
3	dorośli pacjenci z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	3 327
4	dorośli pacjenci z niepłatkonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 382
5	dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami	11 488
6	w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS \geq 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	2 970
7	dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia	245
8	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	2 415
9	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane	644

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2021 r.
	do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	
10	dorośli pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym w monoterapii w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu, u których ekspresja PD-L1 wynosi ≥ 1	237
11	pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym 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	89
12	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową	■
14	w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)	162
15	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-1 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 leczeni chemioterapią	308
16	dorośli pacjenci z potrójnie ujemnym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 10 , którzy wcześniej otrzymywali chemioterapii powiązanej z przerzutami	■
17	dorośli pacjenci z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny, i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii	508
18	leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu	■
19	leczenie pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, z MSI-H lub dMMR, u których nastąpiła progresja choroby 3- podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;	275
20	leczenie pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych, z MSI-H lub dMMR, u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.	427
RAZEM		■

* w obliczeniach uwzględniono, że część populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej (1 903 osoby) jest uwzględniona w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanzacja w genie ALK w tkance nowotworowej, a druga część (1 404 osoby) jest uwzględniona w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami

ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; dMMR – zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania; MSI-H – niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia; NDPR – niedrobnokomórkowy rak płuca; TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej.

2.2.2 Populacja docelowa zgodna z wnioskiem

Oszacowania populacji docelowej zgodnie z wnioskiem są identyczne jak te zaprezentowane w rozdziale 2.2.1.7. [REDACTED]

2.2.3 Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [Obwieszczenie MZ] pembrolizumab jest obecnie finansowany w ramach dwóch programów lekowych (B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”). Zgodnie z danymi zawartymi w okresowym sprawozdaniu z działalności NFZ za IV kwartał 2021 roku pembrolizumabem w ramach programów lekowych leczonych było łącznie 3062 pacjentów (por. Tab. 28) [Sprawozdanie NFZ 2021].

Tab. 28. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Program lekowych	Liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem
B.6	2 335
B.59	727
Łącznie	3 062

2.2.4 Populacja docelowa wskazana we wniosku oraz populacja uwzględniona w analizie wpływu na budżet

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki z pośrednim wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub pacjentów w stadium M1 NED raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

Obecnie adjuwantowa terapia w raku nerki nie jest stosowana. Tym samym objęcie pembrolizumabu wnioskowanym wskazaniem wpłynie na zmianę dostępności do leczenia oraz na zmianę liczebności populacji objętej leczeniem. Jednocześnie należy wspomnieć, że objęcie leku refundacją nie powinno wpłynąć na częstość rozpoznawania choroby (tym bardziej – na częstość jej występowania).

Do oszacowania populacji docelowej uwzględnionej w analizie wpływu na budżet wykorzystano oszacowania populacji zgodnej z wnioskiem z rozdz. 2.2.1.7 i 2.2.2. [REDACTED]

W analizie założono jednak, że nie wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą przyjmować pembrolizumab. Aby zatem ustalić ostateczną populację pacjentów, którzy będą otrzymywali lek w pierwszych dwóch latach po objęciu refundacją wykorzystano opinie ekspertów zebrane w trakcie ankiety eksperckiej i panelu ekspertów. Zgodnie z nimi

w pierwszym roku po objęciu pembrolizumabu 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]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

2.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.2.2-2.2.4 zestawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Podsumowanie szacunków rocznej wielkości populacji.

Populacja	Wielkość populacji	Odnosnik do rozdziału
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		rozdział 2.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	3 062	rozdział 2.2.3
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	I rok	rozdział 2.2.4
	II rok	

2.3 Scenariusze porównywane

W ramach analizy przedstawiono dwa scenariusze: scenariusz przedstawiający aktualną sytuację (brak finansowania przedmiotowego leku) – scenariusz istniejący, oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu finansowania nowej technologii – scenariusz nowy.

Opis poszczególnych scenariuszy przedstawiono poniżej.

2.3.1 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 pozytywnej decyzji o objęciu finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego pt. „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10; C-64)”.

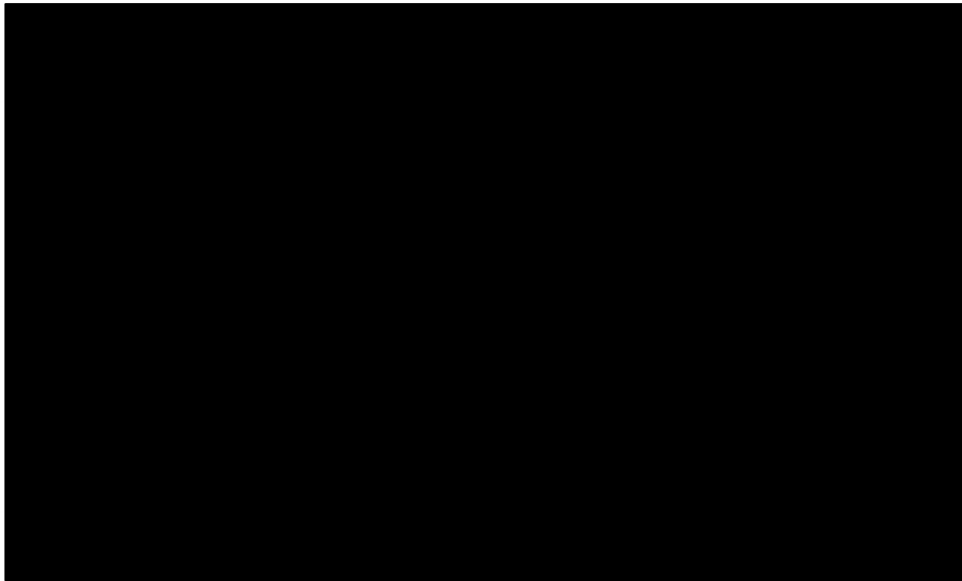
Wielkość populacji docelowej, uwzględnionej w niniejszej analizie określono zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 2.2.4.

W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci objęci analizą z początku nie są leczeni (brak jest w Polsce odpowiedniej terapii). Może jednak dojść u nich do progresji

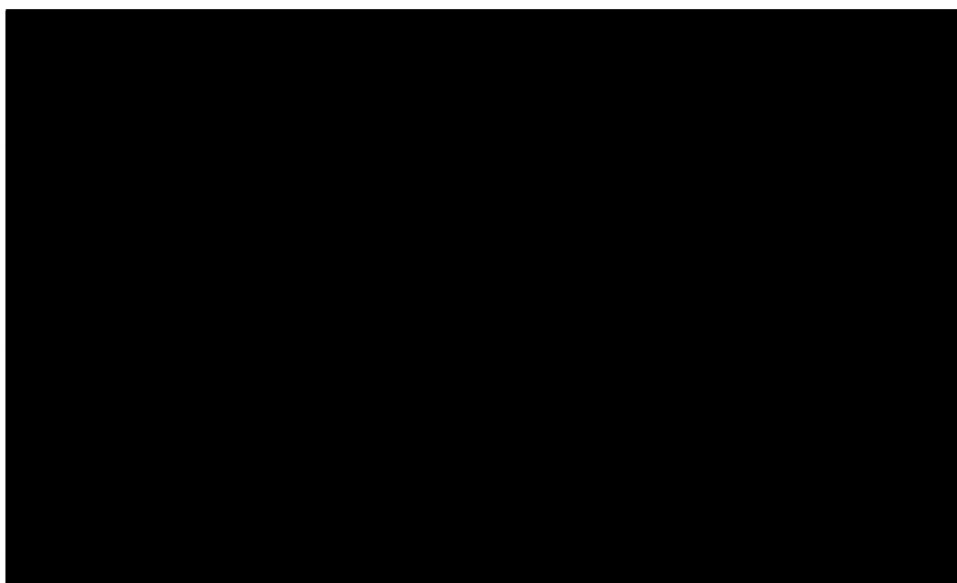
choroby, po której stosuje się I linię leczenia. Strukturę czasową przejścia na I linię leczenia, tj. krzywą Kaplana-Meiera opisującą czas przeżycia bez progresji, zaczerpnięto z badania. Ponieważ krzywa ta zawiera także informacje o zgonach, uwzględniono dodatkową krzywą K-M przeżycia całkowitego. Różnica między tymi krzywymi przedstawia (zmieniający się w czasie) odsetek pacjentów żyjących po progresji, którzy - wg założeń przyjętych w analizie -w całości stosują I linię leczenia.

Pacjenci nie wchodzą do modelu jednocześnie na początku okresu objętego obserwacją. Przyjęto, że w każdym kolejnym tygodniowym cyklu do modelu wchodzi jednakowa liczba pacjentów, która w całym roku będzie sumowała się do oszacowanej populacji. W modelu uwzględniono możliwość przechodzenia do kolejnej linii leczenia w każdym miesięcznym cyklu modelu. Liczbę pacjentów wymagających rozpoczęcia terapii I linii obliczono na podstawie krzywej Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od choroby (DF, ang. *disease-free*) z badania KEYNOTE-564 dla populacji pacjentów otrzymujących standardową praktykę kliniczną. Przejście do terapii I linii było możliwe w każdym cyklu i było sparametryzowane krzywą DF (por. Rys. 2), na którą nałożono krzywą przeżycia całkowitego (por. Rys. 3).

Rys. 2. Pacjenci bez progresji w populacji pacjentów otrzymujących standardową praktykę kliniczną.



Rys. 3. Przeżycie całkowite w populacji pacjentów otrzymujących standardową praktykę kliniczną.



Nie analizowano kolejnych linii leczenia pacjentów po niepowodzeniu leczeniem I rzutu ponieważ przyjęto, że w ciągu dwóch lat odsetek pacjentów, którzy przejdą na terapię II linią będzie znikomy. Znikomy będzie również udział tej linii w wynikach końcowych analizy. Wejście na II linię wymaga wcześniej dwóch zdarzeń: przejścia na I i progresji na II linię. Jedynie mała część pacjentów analizowanych w ramach BIA wchodzi do analizy w pierwszych miesiącach – większość wchodzi w drugim roku analizy, co zostawia bardzo mało czasu na przejście do II linii, więc odsetek pacjentów, którzy w ramach dwuletniego horyzontu weszliby do II linii jest znikomy i może być pominięty jedynie z minimalnym wpływem na analizy. Dodatkowo przejście do II linii leczenia zachodziłoby w obu grupach, więc na wyniki wpływałby jedynie różnica wielkości przedmiotowych grup pacjentów. Założenie to jest dodatkowo konserwatywne ze względu na wyższą skuteczność pembrolizumabu nad standardową praktyką kliniczną w zakresie długości czasu bez progresji (im mniej osób doświadcza progresji, lub w późniejszym czasie tym bardziej się odsuwa konieczność terapii II rzędowej w czasie, lub mniej jest osób, które będą musiały ją przyjmować).

Na podstawie danych z przeprowadzonej ankiety eksperckiej określono również strukturę leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki po standardowej praktyce klinicznej (por. Tab. 34).

Tab. 34. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki po standardowej praktyce klinicznej – dane ankietowe.

Terapia I rzutu	Pacjenci na odpowiedniej terapii
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██

Terapia I rzutu	Pacjenci na odpowiedniej terapii

W Tab. 35 przedstawiono informacje o założonym dawkowaniu leków uwzględnionych w scenariuszu istniejącym. Wszystkie te leki są refundowane w ramach obecnie istniejącego programu lekowego leczenia RCC. Przyjęte założenia dotyczące schematów dawkowania poszczególnych leków zaczerpnięto z programu lekowego B.10, pt. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” [Program lekowy B.10] oraz z Charakterystyk Produktów Leczniczym analizowanych preparatów [ChPL Afinitor, ChPL Cabometyx, ChPL Torisel, ChPL Opdivo, ChPL Inlyta, ChPL Sutent, ChPL Votrient].

Tab. 35. Sposób dawkowania podanych substancji.

Substancja czynna	Dawkowanie
kabozantynib	200 mg co 3 tyg.
niwolumab + ipilimumab	Ipilimumab 1 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, 4 dawki niwolumab 3 mg/kg mc co 3 tygodnie, 4 dawki razem z ipilimumabem następnie niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie
sunitynib	50 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy
pazopanib	800 mg raz na dobę
temsylolimus	25 mg raz w tygodniu
sorafenib	2x 400 mg na dobę

Ze względu na fakt, że dawkowanie niektórych substancji (np. sunitynib) uwzględnionych w niniejszej analizie odbywa się w cyklach obliczono uśredniony tygodniowy koszt terapii poszczególnymi substancjami (por. Tab. 38), biorąc pod uwagę wielkość dawki oraz długość cyklu.

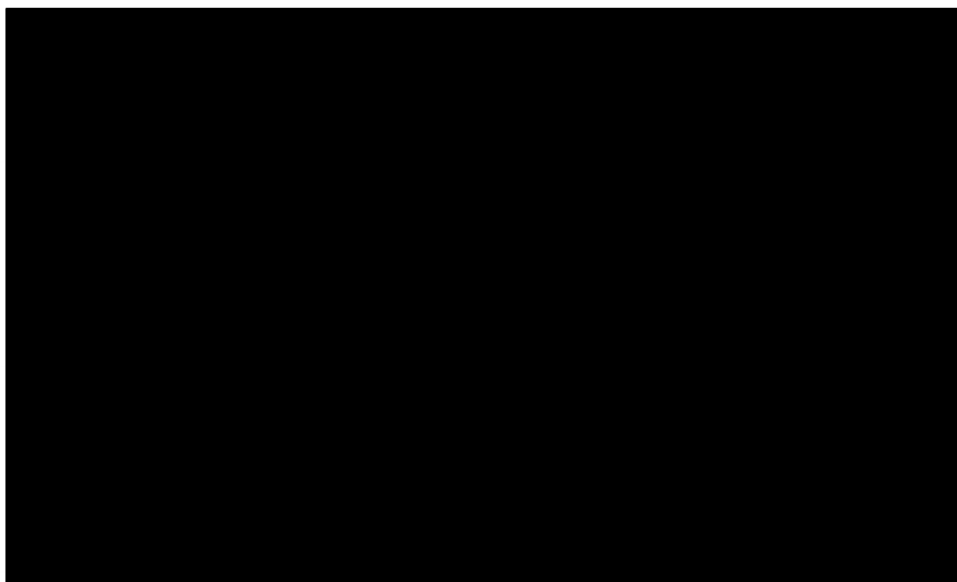
2.3.2 Scenariusz nowy

Scenariusz nowy 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 wydana zostanie pozytywna decyzja o refundacji prezentacji preparatu Keytruda® w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10; C-64)”.

W scenariuszu nowym przyjęto, że wprowadzenie refundacji pembrolizumabu nie zmieni liczebności populacji docelowej, uwzględnionej w niniejszej analizie. Przyjęto, że pembrolizumab będzie stosowany u części pacjentów z populacji docelowej zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 2.2.4.

W analizie uwzględniono fakt, że stosowanie pembrolizumabu wiąże się z poprawą rokowania rozumianego jako przeżycie bez choroby (dlatego progresja, a zatem włączenie terapii I linii nastąpi później niż u pacjentów przyjmujących standardową praktykę kliniczną). W kalkulatorze kolejno liczono populację pacjentów, którzy przyjmują pembrolizumab oraz populację pacjentów, którzy rozpoczęli terapię I rzutu. Dla określenia liczby pacjentów otrzymujących pembrolizumab, założono, jak w przypadku scenariusza istniejącego, że w każdym miesiącu do leczenia włączana jest jednakowa liczba pacjentów, aby na koniec roku łączna liczba włączonych pacjentów do leczenia [REDACTED] (odpowiednio zrobiono w przypadku wariantów minimalnego i maksymalnego). Aby oszacować liczbę pacjentów otrzymujących pembrolizumab, na liczbę wszystkich pacjentów wchodzących do modelu nałożono krzywą Kaplana-Meiera czasu na terapii (ToT, ang. *Time on Treatment*) (por. Rys. 4) z badania KEYNOTE-564.

Rys. 4. Czas na terapii adjuwantowej pembrolizumabem z badania KEYNOTE-564.



Z pacjentami w kolejnych miesiącach od wejścia do modelu BIA i rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem mogą stać się trzy rzeczy:

- a) mogą pozostawać jeszcze na leczeniu pembrolizumabem,
- b) mogą nie stosować już pembrolizumabu, ale nie otrzymywać terapii I linii,
- c) mogą rozpocząć leczenie I linii,
- d) może wystąpić zgon.

Odsetki pacjentów zmieniają się w czasie i oszacowano je na podstawie krzywych z badania w następujący sposób:

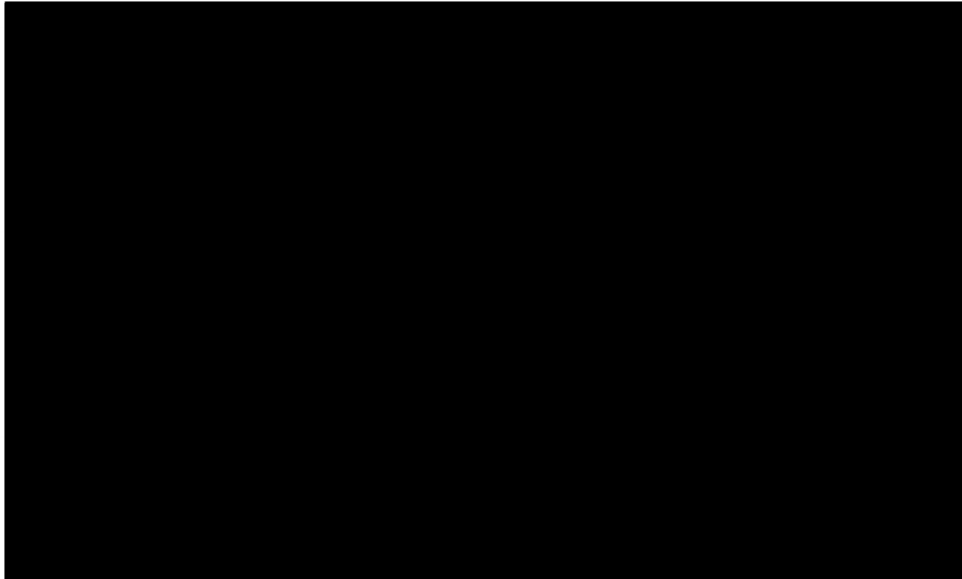
- a) $a = \text{ToT}$
- b) $b = \text{DF} - \text{ToT}$

c) $c = OS - DF$

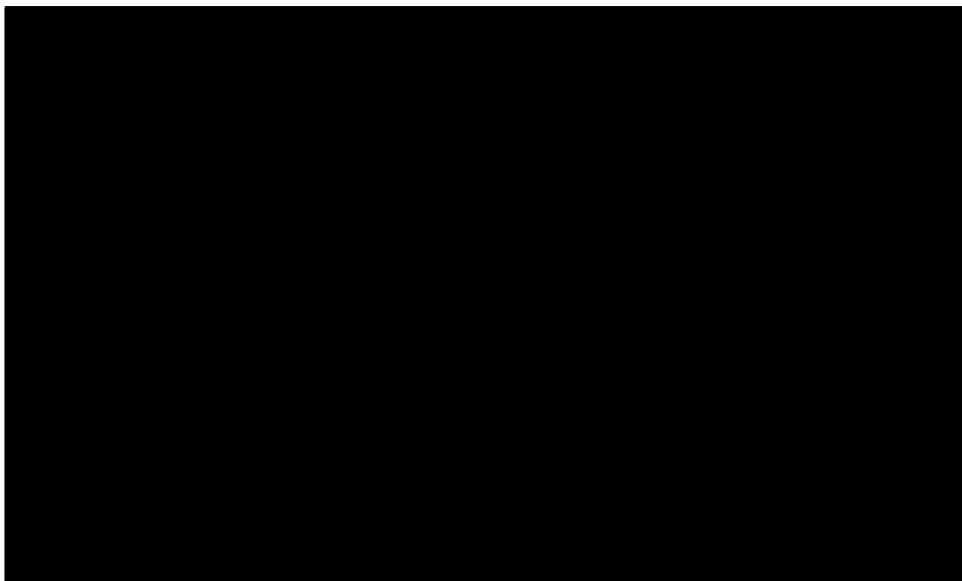
d) $d = 1 - OS$

Aby oszacować zatem liczbę pacjentów otrzymujących terapię I linii, podobnie jak w przypadku scenariusza istniejącego, na łączną liczbę pacjentów w modelu nałożono krzywą DF dla pacjentów otrzymujących pembrolizumab (por. Rys. 5) oraz analogiczną krzywą przeżycia z badania KEYNOTE-564 (por. Rys. 6).

Rys. 5. Pacjenci wolni od choroby, przyjmujący terapię adjuwantowa pembrolizumabem.



Rys. 6. Przeżycie całkowite pacjentów przyjmujących pembrolizumab w badaniu KEYNOTE-564



(por. Tab. 36).

Tab. 36. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki po stosowania pembrolizumabu – dane ankietowe.

Terapia I rzutu	Pacjenci na odpowiedniej terapii

Dawkowanie poszczególnych substancji I rzutu przyjęto jednakowe jak w scenariuszu istniejącym (por. Tab. 35).

2.4 Analizowane koszty

W celu pokazania całkowitych kosztów leków w kontekście ogólnych wydatków, w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono koszty podania leków w ramach programu lekowego oraz koszty leczenia kolejną linią terapeutyczną.

2.4.1 Koszt substancji

Oprócz kosztów wnioskowanej terapii pembrolizumabem, w modelu uwzględniono również koszty leków stosowanych w I linii leczenia RCC. W tej linii stosowane są następujące substancje czynne:

- kabozantynib,
- terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem,
- sunitynib,
- pazopanib.

W modelu uwzględniono średnie tygodniowe koszty stosowania poszczególnych substancji ze względu na zastosowaną długość cyklu oraz na fakt, że substancje te są stosowane często w sposób cykliczny.

Dla uproszczenia w ramach I rzutu leczenia, przyjęto jedynie koszty substancji, zakładając, że będą to główne koszty różniące.

[REDACTED]

Tab. 37. Koszty za miligram substancji uwzględnionych w niniejszej analizie.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ipilimumab	bezpłatny	286,08	185,25
kabozantynib	bezpłatny	30,21	10,68
niwolumab	bezpłatny	67,08	36,34
pazopanib	bezpłatny	0,39	0,33
sunitynib	bezpłatny	4,70	4,70

PLN – polski złoty; [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
kabozantynib	12 690,22	4 484,16
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem	7 673,11	4 191,22
pazopanib	2 190,89	1 840,34
sunitynib	1 096,20	1 096,20

PLN – polski złoty; [REDACTED]

2.4.2 Koszt podania leków w ramach programu

W modelu konserwatywnie uwzględniono jedynie koszt podania leku dla terapii adjuwantowej. W I linii leczenia uwzględniono już jedynie koszt substancji, ponieważ ustalono, że on będzie głównym kosztem różniącym.

W przypadku terapii podawanych we wlewie dożylnym (a zatem w terapii pembrolizumabem), przyjęto, że podanie leków odbywa się w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lekowego”. Koszty związane z podaniem leków wyznaczono na podstawie aktualnego Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [zarządzenie Prezesa NFZ].

Tab. 39. Koszty podania leków.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,00	486,72

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

2.5 Zakres analizy wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano wpływ danych wejściowych obarczonych największą niepewnością oszacowań na wyniki analizy. Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na niepewność dotyczącą wielkości populacji uwzględnionej w niniejszej analizie oraz stopień przejęcia udziału w rynku. Każdy z analizowanych wariantów niniejszej analizy przeprowadzono uwzględniając dwa warianty cenowe: nieuwzględniający oraz uwzględniający mechanizm dzielenia ryzyka.

W analizie podstawowej założono, że nie wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą przyjmować pembrolizumab. Aby zatem ustalić ostateczną populację pacjentów, którzy będą otrzymywali lek w pierwszych dwóch latach po objęciu refundacją wykorzystano opinie ekspertów zebrane w trakcie ankiety eksperckiej i panelu ekspertów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przebiegu analizy wrażliwości przetestowano wpływ niepewności przyjętych odsetków na wyniki analizy, co zaprezentowano w kolejnych rozdziałach.

2.5.1 Wariant minimalny

W wariancie minimalnym analizy wrażliwości zbadano wpływ dostępności pembrolizumabu na wydatki, przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie [REDACTED].

2.5.2 Wariant maksymalny

W wariancie maksymalnym analizy wrażliwości zbadano wpływ dostępności pembrolizumabu na wydatki, przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie [REDACTED].

2.5.3 Zestawienie parametrów analizy wrażliwości i wariantu podstawowego

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości parametrów dotyczących szacunków przyszłej populacji na szacunki kosztów. W Tab. 40 przedstawiono zmienne testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 40. Założenia analizy wrażliwości i wariantu podstawowego.

Zmienna testowana	Rok analizy	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
wielkość populacji uwzględnionej w niniejszej analizie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6 Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie

W Tab. 41 przedstawiono zestawienie parametrów, wraz z ich źródłami, wykorzystanych w niniejszej analizie.

Tab. 41. Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie.

Parametr	Wartość	Źródło
wariant podstawowy I rok	[REDACTED]	

Parametr			Wartość	Źródło	
Dane populacyjne	Roczna liczba pacjentów włączanych do leczenia pembrolizumabem (I rok analizy; II rok analizy)	wariant minimalny	II rok	■	obliczenia własne
			I rok	■	
			II rok	■	
		wariant maksymalny	I rok	■	
			II rok	■	
			Liczba nowo diagnozowanych osób z rakiem nerki		
	Odsetek pacjentów z nowotworem pierwotnie uogólnionym (rozszanym)		■	Ankieta ekspercka i panel ekspertów, Tomczak 2017	
	Odsetek pacjentów z nowotworem bez pierwotnego rozsiewu		■	Ankieta ekspercka i panel	
	Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową		■	PTOK 2021	
	Odsetek pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu metastazektomii		■	Panel ekspercki	
	Odsetek pacjentów z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 NED raka nerki		■	Ankieta ekspercka i panel	
	Udziały w rynku	I. Rok analizy		■	Ankieta ekspercka i panel
		II. Rok analizy		■	Oszacowania na podstawie danych NFZ
	Udział schematów w I linii leczenia RCC - po BSC	kabozantynib		■	Ankieta ekspercka
		niwolumab + ipilimumab		■	
pazopanib		■			
sunitynib		■			
Udział schematów w I linii leczenia RCC - po pembrolizumabie	kabozantynib		■		
	niwolumab + ipilimumab		■		
	pazopanib		■		
	sunitynib		■		

RCC – rak nerkowokomórkowy.

3 Wyniki analizy wpływu na budżet

3.1 Aktualne roczne wydatki 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 2021].

W celu oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przyjęto łączną populację pacjentów z typem jasno-komórkowym raka nerkowokomórkowego z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub stadium M1NED raka nerki spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Analogicznie do scenariuszy niniejszej analizy, przyjęto równy rozkład włączanych pacjentów w ciągu kolejnych miesięcy analizowanego roku. Przyjęto, że aktualnie na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu ponoszone są koszty jedynie I linii leczenia. Koszty przyjęto analogicznie jak w scenariuszu istniejącym. Poniżej zestawiono wyniki (por. Tab. 42).

Oszacowane aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku [REDACTED]

Tab. 42. Aktualne wydatki NFZ od stycznia do grudnia 2022 r.

Kategoria kosztów	[REDACTED]	[REDACTED]
koszty leku w terapii	[REDACTED]	[REDACTED]
koszty podania leku	[REDACTED]	[REDACTED]
koszty I linii	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; [REDACTED]

Ponieważ preparat Keytruda® nie jest w tej chwili refundowany w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, koszty aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie preparatem Keytruda® pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 0 PLN.

3.2 Wariant podstawowy

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

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

3.3 Wariant minimalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.4Wariant maksymalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (por. [REDACTED]).

[REDACTED]

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

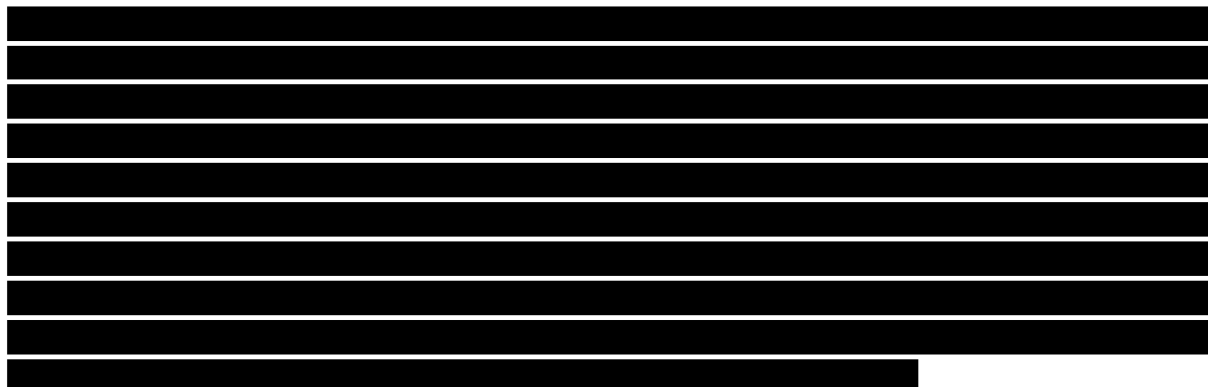
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.5 Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet



Tab. 49. Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych wszystkich wariantów niniejszej analizy.

Wariant	Koszt całkowity		Koszt inkrementalny	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
Wariant 1
Wariant 2
Wariant 3

W decyzji o ewentualnej refundacji należy jednak uwzględnić także dodatkowe korzyści zdrowotne, tj. wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrywać w kontekście korzystnych wyników analizy klinicznej. Stosowanie pembrolizumabu w terapii adjuwantowej wiąże się z poprawą rokowania rozumianego jako przeżycie bez choroby. Według analizy klinicznej ryzyko nawrotu choroby lub zgonu jest o 32% mniejsze w przypadku adjuwantowej terapii z zastosowaniem PEM niż w przypadku placebo [HR=0,68, 95%CI=(0,53; 0,87), p=0,002]. Z kolei w przypadku OS odnotowano niższe o 46% ryzyko zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali PEM w porównaniu z placebo [HR=0,54, 95%CI=(0,30; 0,96)]. Tym samym mniejsza liczba pacjentów przejdzie na I linię leczenia we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo należy zaznaczyć, że objęcie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu umożliwi leczenie pacjentów przed nawrotem, jednocześnie zmniejszając jego ryzyko.

4 Dyskusja wyników i ograniczeń

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu na wydatki płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego pt. „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10; C-64)” w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub w stadium M1 NED raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty leków, ich podania oraz koszty leczenia ponoszone w kolejnym rzucie. Nie uwzględniono kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia, ponieważ są takie same dla wszystkich terapii, a tym samym nie różnicują wyników analizy. Wyniki uwzględniają wpływ leczenia na nawrót choroby i stosowane terapie w kolejnej linii leczenia, a co za tym idzie pełniej wyrażają faktyczne konsekwencje objęcia leku Keytruda® wnioskowanym finansowaniem. Ograniczeniem kalkulacji jest przyjęcie krótkiego horyzontu czasowego, **przez co niemożliwe było uchwycenie korzyści klinicznych, które dodatkowo generowałyby oszczędności w dłuższym czasie.**

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przyjęto brak refundacji pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu, oraz scenariusz nowy, w którym założono objęcie refundacją preparatu Keytruda®. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się wielkością populacji uwzględnionej w niniejszej analizie. [REDAKTOWANE]

Oszacowanie przyszłych udziałów pembrolizumabu w populacji w scenariuszu nowym zostało określone na podstawie opinii zebranych w przebiegu ankiety eksperckiej i panelu ekspertów i są to wartości ograniczone niepewnością. Oszacowania zostały jednak skonsultowane z 7 ekspertami z wiodących krajowych ośrodków w trakcie „panelu ekspertów”, co zwiększa ich wiarygodność.

Dla parametrów tych została przeprowadzona analiza wrażliwości testująca odporność uzyskanych wyników na niepewność dotyczącą przeprowadzonych oszacowań.

Wyniki wszystkich wariantów przeprowadzonej analizy [REDAKTOWANE] dla każdej z analizowanych populacji wskazują, że pozytywna decyzja refundacyjna [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną) (por. Tab. 49).

W decyzji o ewentualnej refundacji należy jednak uwzględnić także dodatkowe korzyści zdrowotne, tj. wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrywać w kontekście korzystnych wyników analizy klinicznej. Stosowanie pembrolizumabu wiąże się z poprawą rokowania rozumianego jako przeżycie bez choroby. Tym samym mniejsza liczba pacjentów przejdzie na I linię leczenia we wnioskowanym wskazaniu. **Według analizy klinicznej ryzyko nawrotu**

choroby lub zgonu jest o 32% mniejsze w przypadku adjuwantowej terapii z zastosowaniem PEM niż w przypadku placebo [HR=0,68, 95%CI=(0,53; 0,87), p=0,002]. Z kolei w przypadku OS odnotowano niższe o 46% ryzyko zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali PEM w porównaniu z placebo [HR=0,54, 95%CI=(0,30; 0,96)].

5 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza wykazała, że pozytywna decyzja o objęciu leku Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego pt. „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10; C-64)” nie będzie [REDACTED] z perspektywy NFZ, zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku analizy w populacji objętej wnioskiem.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stabilność wnioskowania w odniesieniu do uzyskiwanych wyników została potwierdzona we wszystkich wariantach analizy wrażliwości. [REDACTED] refundacja wnioskowanego leku jest zasadna, gdyż przyczyni się do wprowadzenia opcji terapeutycznej już przed standardowym schematem kolejnych linii leczenia.

Jednocześnie umożliwi wcześniejsze podjęcie leczenia i opóźni wprowadzanie kolejnych linii terapii już po nawrocie. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że nowa opcja terapeutyczna, zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej, istotnie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia oraz czasu wolnego od choroby. Dodatkowo, na podstawie AKL możemy stwierdzić, że u części pacjentów nawrót w ogóle nie wystąpi, co (szczególnie w dłuższym horyzoncie czasowym) będzie stanowiło znaczące źródło oszczędności oraz korzyści klinicznej. W analizie BIA ta duża korzyść jest niemożliwa do uchwycenia, lecz trzeba odczytywać jej wyniki w tym kontekście.

6 Aneks 1 – dane NFZ dotyczące wartości refundacji w 2021 r.

Tab. 50. Wartość kwoty refundacji i liczby rozliczonych miligramów poszczególnych substancji w 2021 r. – dane NFZ.

Substancja czynna	Nazwa leku	Kod EAN	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji - łącznie, PLN	Liczba rozliczonych mg	Cena efektywna, PLN
pembroli-zumab	Keytruda	05901549325126	n.d.	n.d.	n.d.	█
	Keytruda	05901549325003				
Axitinibum	Inlyta, tabl. powl., 1 mg	05909991004439	1 059 227,09	5 534 940,64	159 907,00	34,61
	Inlyta, tabl. powl., 5 mg	05909991004460	4 475 713,55			
Cabozanti-nibum	Cabometyx, tabl. powi., 20 mg	03582186003947	5 545 751,11	26 679 464,99	2 498 880,00	10,68
	Cabometyx, tabl. powi., 40 mg	03582186003954	12 241 163,36			
	Cabometyx, tabl. powi., 60 mg	03582186003961	8 892 550,52			
Everolimu-sum	Afinitor, tabl., 10 mg	05909990711598	965 256,71	2 224 555,16	185 110,00	12,02
	Afinitor, tabl., 5 mg	05909990711567	121 318,26			
	Everolimus Accord, tabl., 10 mg	05909991383596	724 352,86			
	Everolimus Accord, tabl., 5 mg	05909991383565	115 937,71			
	Everolimus Stada, tabl., 10 mg	05909991372538	221 423,83			
	Everolimus Stada, tabl., 5 mg	05909991372514	76 265,79			
	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do	05909990872442	9 669 120,98	28 478 722,39	153 735,42	185,25

Substancja czynna	Nazwa leku	Kod EAN	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji - łącznie, PLN	Liczba rozliczonych mg	Cena efektywna, PLN
Ipilimumabum	infuzji (jąłowy koncentrat), 5 mg/ml					
	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jąłowy koncentrat), 5 mg/ml	05909990872459	18 809 601,41			
Nivololumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991220518	212 951 220,14	265 729 538,50	7 311 814,01	36,34
	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991220501	52 778 318,36			
	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml					
Pazopanibum	Votrient, tabl. powł., 200 mg	05909990764877	3 046 201,86	35 045 346,17	106 640 104,44	0,33
	Votrient, tabl. powł., 200 mg	05909990764884	461 266,56			
	Votrient, tabl. powł., 400 mg	05909990764891	12 653 938,46			
	Votrient, tabl. powł., 400 mg	05909990764907	18 883 939,29			
Sorafenibum	Sorafenib Teva, tabl. powł., 200 mg	05909991423711	0,00	11 880 810,54	37 937 840,00	0,31
	Nexavar, tabl. powł., 200 mg	05909990588169	11 826 282,78			
	Sorafenib G.L., tabl. powł., 200 mg	09008732012415	0,00			
	Sorafenib Sandoz, tabl. powł., 200 mg	07613421047009	39 928,00			

Substancja czynna	Nazwa leku	Kod EAN	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji - łącznie, PLN	Liczba rozliczonych mg	Cena efektywna, PLN
Sunitinibum	Sorafenib Zentiva, tabl. powł., 200 mg	05909991440145	14 599,76			
	Klertis, kaps. twarde, 12,5 mg	05995327181592	0,00	69 643 257,71	8 350 886,50	8,34
	Klertis, kaps. twarde, 25 mg	05995327181608	0,00			
	Klertis, kaps. twarde, 50 mg	05995327181615	0,00			
	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 12,5 mg	05055565775707	0,00			
	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 25 mg	05055565775714	0,00			
	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 50 mg	05055565775721	0,00			
	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 12,5 mg	03838989736668	0,00			
	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 25 mg	03838989736675	0,00			
	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 50 mg	03838989736682	0,00			
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 12,5 mg	05909991469580	0,00				
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	05909991469597	0,00				
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 37,5 mg	05909991469603	0,00				
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 50 mg	05909991469610	0,00				

Substancja czynna	Nazwa leku	Kod EAN	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji - łącznie, PLN	Liczba rozliczonych mg	Cena efektywna, PLN
	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 12,5 mg	05907626709261	0,00			
	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 25 mg	05907626709278	0,00			
	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 50 mg	05907626709292	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 12,5 mg	05909991366520	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 25 mg	05909991366575	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 50 mg	05907626709292	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 12,5 mg	05909991366520	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 25 mg	05909991366575	0,00			
	Sunitinib Teva, kaps. twarde, 50 mg	05909991366674	0,00			
	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 12,5 mg	05909991455262	0,00			
	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	05909991455200	0,00			
	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 50 mg	05909991455330	0,00			
	Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 12,5 mg	05909991419301	9 405 053,61			
	Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 25 mg	05909991419349	18 784 026,51			

Substancja czynna	Nazwa leku	Kod EAN	Wartość refundacji, PLN	Wartość refundacji - łącznie, PLN	Liczba rozliczonych mg	Cena efektywna, PLN
	Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 50 mg	05909991419479	41 454 177,59	26 679 464,99	2 498 880,00	10,68
	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	05909990079377	1 484 899,05			
	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	05909990079384	1 059 227,09			
	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	05909990079391	4 475 713,55			
Temsirolimusum	Torisel, koncentrat i roztwór do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg	05909990080663	5 545 751,11			

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

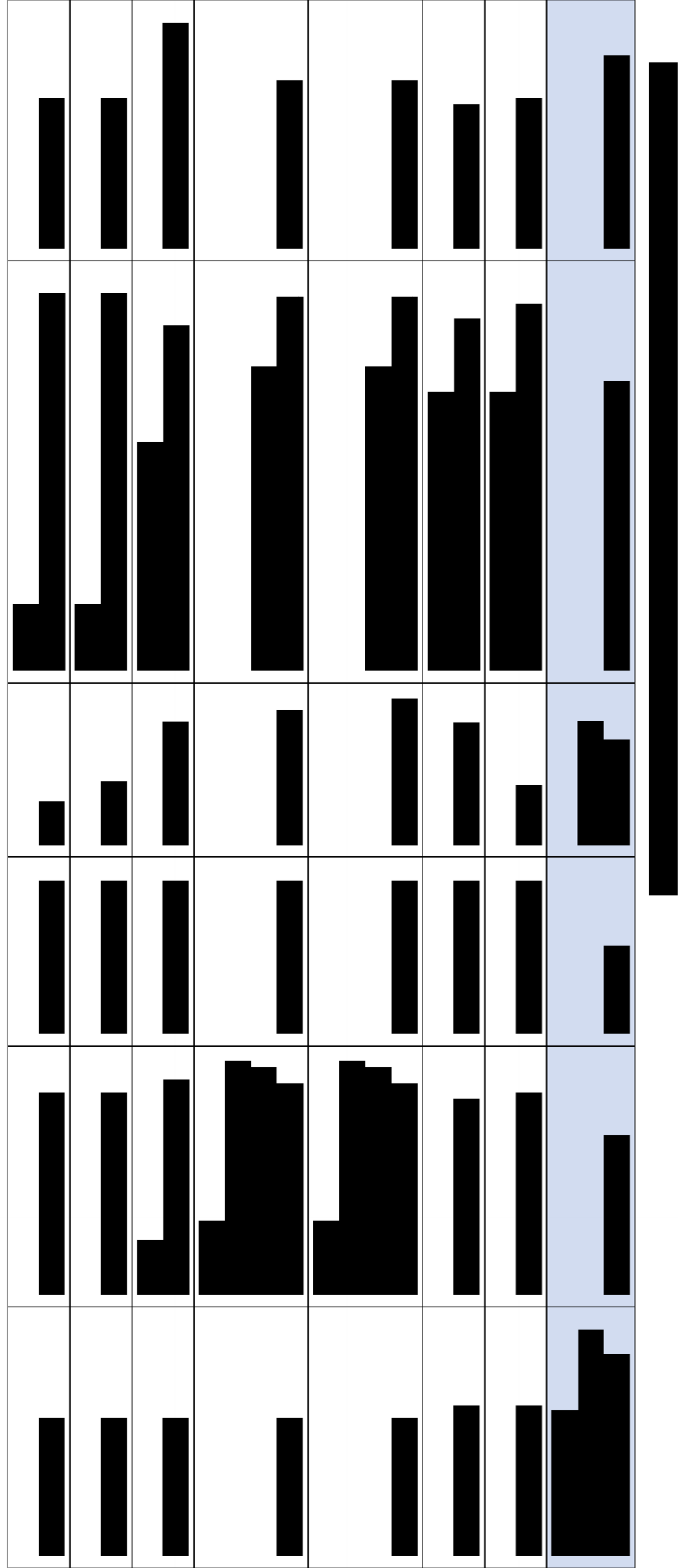
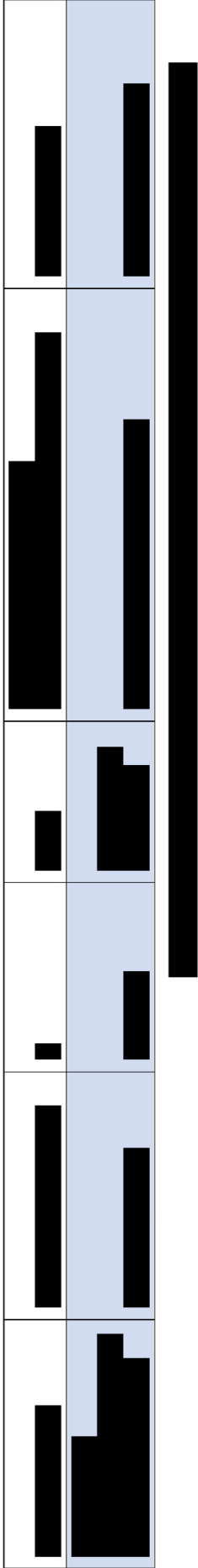
[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

² Dotyczy ostatnich danych dotyczących wielkości refundacji udostępnionych przez NFZ.



[Redacted text block]









[Redacted section header]

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

Spis tabel

.....	6
.....	8
.....	8
Tab. 4. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych (wiek 15+).	12
Tab. 5. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	14
Tab. 6. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	16
Tab. 7. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.	17
Tab. 8. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.	17
Tab. 9. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii.	18
Tab. 10. Odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 10	18
Tab. 11. Szacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem przetyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem - podsumowanie wykorzystanych wartości.	18
Tab. 12. Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	19
Tab. 13. Roczna liczba zachorowań na raka połączenia przetykowo-żołądkowego.	19
Tab. 14. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.	20
Tab. 15. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem.	20
Tab. 16. Liczba nowych zachorowań na raka nerki w populacji osób dorosłych (wiek 15+).	21
.....	22
.....	23
Tab. 19. Liczebności populacji z rakiem jelita grubego.	24
.....	25
.....	25
.....	26
.....	26
.....	27
.....	27
Tab. 26. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	28
Tab. 27. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.	29

Tab. 28. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	31
	32
	33
	33
	34
Tab. 33. Podsumowanie szacunków rocznej wielkości populacji.	34
Tab. 34. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki po standardowej praktyce klinicznej – dane ankietowe.	36
Tab. 35. Sposób dawkowania podanych substancji.	37
Tab. 36. Struktura leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerki po stosowania pembrolizumabu – dane ankietowe.....	40
Tab. 37. Koszty za miligram substancji uwzględnionych w niniejszej analizie.	41
 ...	41
Tab. 39. Koszty podania leków.	42
Tab. 40. Założenia analizy wrażliwości i wariantu podstawowego.	43
Tab. 41. Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	43
Tab. 42. Aktualne wydatki NFZ od stycznia do grudnia 2022 r.....	45
	46
	46
	47
	48
 ...	48
	49
Tab. 49. Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych wszystkich wariantów niniejszej analizy.	50
Tab. 50. Wartość kwoty refundacji i liczby rozliczonych miligramów poszczególnych substancji w 2021 r. – dane NFZ.	54
	60
	61
	61
	63

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016.
- APD
Keytruda
2020** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2020.
- AWB
Cynamza
2015** MAHTA. Cynamza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przetykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny I fluoropirymidynę. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/132/AW/132_AW_OT_4351_20_CYRAMZA_ramucyrumab_BIA_2016.06.30.pdf [dostęp 07.06.2022].
- 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.
- Bellmunt
2017** Joaquim Bellmunt , Ronald de Wit, David J Vaughn, Yves Fradet, Jae-Lyun Lee, Lawrence Fong, Nicholas J Vogelzang, Miguel A Climent, Daniel P Petrylak, Toni K Choueiri, Andrea Necchi, Winald Gerritsen, Howard Gurney, David I Quinn, Stéphane Culine, Cora N Sternberg, Yabing Mai, Christian H Poehlein, Rodolfo F Perini, Dean F Bajorin, KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.
- 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.
- Bharthuar
2012** Bharthuar A. Metastatic renal cell carcinoma: Current scenario and future trends. South Asian J Cancer. 2012;1(1):30-35.
- BIA Keytruda
2018** HTA consulting. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuc o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2018.
- BIA Keytruda
2020** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020.
- BIA Keytruda
2022 w raku
piersi** ██████████ Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi, Analiza wpływu na budżet 2022
- BIA Keytruda
2022 w raku
piersi II** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi, Analiza wpływu na budżet 2022
- cancerresear
chuk.org** <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-One>, dostęp: 2021.10.21.
- ChPL Afinitor** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Afinitor. https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135037/anx_135037_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL
Cabometyx** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cabometyx. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140931/anx_140931_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.

- ChPL Inlyta** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Inlyta. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522137667/anx_137667_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Keytruda** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Keytruda®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Opdivo** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Opdivo. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Sutent** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Sutent. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Torisel** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Torisel. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/torisel-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- ChPL Votrient** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Votrient. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- Cotes Sanchís 2020** Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernandez R, Arrazubi V, Custodio A, Cano JM, Aguado G, Macias I, Lopez C, López F, Visa L, Garrido M, Martínez Lago N, Fernández Montes A, Limón ML, Azkárate A, Pimentel P, Reguera P, Ramchandani A, Cacho JD, Martín Carnicero A, Granja M, Martín Richard M, Hernández Pérez C, Hurtado A, Serra O, Buxo E, Vidal Tocino R, Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. PLoS One. 2020 Jul 31;15(7):e0235848. doi: 10.1371/journal.pone.0235848. PMID: 32735623; PMCID: PMC7394396.
- dane NFZ I-I.2022** Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za I 2022; https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-i-2022ostatni dostęp: 2022.06.29
- dane NFZ I-II.2022** Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za I-II 2022; https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-i-ii-2022, ostatni dostęp: 2022.06.29
- Dicken 2005** Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. Ann Surg. 2005 Jan;241(1):27-39.
- Donizy 2015** Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. (2015) Paucity of tumorinfiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. Anticancer Res. 35(1):351-358.
- Ferris 2016** Ferris Robert, L., George, B., Jerome, F., Joel, G., Dimitrios, C. A., Lisa, L., ... & Saba Nabil, F. (2016). Iglesias Docampo Lara C, Haddad Robert, Rordorf Tamara, Kiyota Naomi, Tahara Makoto, Monga Manish, Lynch Mark, Geese William J, Kopit

- Justin, Shaw James W, Gillison Maura L. *Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck*. *N Engl J Med*, 375(19), 1856-1867.
- GaBI 2017a** GaBi. Biosimilars of palivizumab. Posted 01/12/2017. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-palivizumab>, ostatni dostęp: 2021.05.20
- GaBI 2017b** GaBi. Biosimilars of certolizumab pegol. Posted 21/04/2017. <https://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-certolizumab-pegol>, ostatni dostęp: 2021.05.20
- GaBI 2019a** GaBi. Generics applications under review by EMA - July 2019 Posted 02/08/2019. <http://www.gabionline.net/Generics/General/Generics-applications-under-review-by-EMA-July-2019>, ostatni dostęp: 2021.05.20
- GaBI 2019b** GaBi. Biosimilars of pertuzumab. Posted 05/04/2019. <https://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-pertuzumab>, ostatni dostęp: 2021.05.20
- GABIONLINE 2017** Generics and Biosimilar Initiative. Overview of the patent expiry of (non-)tyrosine kinase inhibitors approved for clinical use in the EU and the US. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)*. 2017;6(2):89-96. <http://gabi-journal.net/overview-of-the-patent-expiry-of-non-tyrosine-kinase-inhibitors-approved-for-clinical-use-in-the-eu-and-usa.html>, ostatni dostęp: 2021.05.20
- GABIONLINE 2018** Generics and Biosimilar Initiative. Patent expiry dates for biologicals: 2017 update. <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2018-update.html>, ostatni dostęp: 2021.05.20
- Guan 2021** Guan WL, Ma Y, Cui YH, Liu TS, Zhang YQ, Zhou ZW, Xu JY, Yang LQ, Li JY, Sun YT, Xu RH, Wang FH, Qiu MZ. The Impact of Mismatch Repair Status on Prognosis of Patients With Gastric Cancer: A Multicenter Analysis. *Front Oncol*. 2021 Nov 25;11:712760.
- Howard 2021** Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J*. 2021 Jan-Feb 01;27(1):8-16.
- Johnstone 2014** Johnstone, T. C., Park, G. Y., & Lippard, S. J. (2014). Understanding and improving platinum anticancer drugs-phenanthriplatin. *Anticancer research*, 34(1), 471-476.
- KEYNOTE-564** Toni K Choueiri, Piotr Tomczak, Se Hoon Park, Balaji Venugopal, Thomas Ferguson, Yen-Hwa Chang, Jaroslav Hajek, Stefan N Symeonides, Jae Lyun Lee, Naveed Sarwar, Antoine Thiery-Vuillemin, Marine Gross-Goupil, Mauricio Mahave, Naomi B Haas, Piotr Sawrycki, Howard Gurney, Christine Chevreau, Bohuslav Melichar, Evgeniy Kopyltsov, Ajjai Alva, John M Burke, Gurjyot Doshi, Delphine Topart, Stephane Oudard, Hans Hammers, Hiroshi Kitamura, Jens Bedke, Rodolfo F Perini, Pingye Zhang, Kentaro Imai, Jaqueline Willemann-Rogério, David I Quinn, Thomas Powles, KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Aug 19;385(8):683-694.
- 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. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):759-771.
- Komunikat o ref 2021** Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-XII 2021. Zestawienie obejmuje kwoty za dany okres oraz porównanie z okresem poprzedzającym i analogicznym okresem w roku poprzednim. 2022-03-11
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <http://onkologia.org.pl/raporty/>, ostatni dostęp: 2022.02.21.

Ługowska 2012	Ługowska I., Szkultecka-Dębek M., Sozańska-Solak A., Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M., Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> . 2012;2:41-47.
NCI NIH	Comprehensive Cancer Information - NCI. https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-kidney-tumors/clear-cell-renal-cell-carcinoma , ostatni dostęp: 17.05.2022r.
Negoi 2015	Negoi I, Paun S, Hostiuc S, Stoica B, Tanase I, Negoi RI, Beuran M. Most small bowel cancers are revealed by a complication. <i>Einstein (Sao Paulo)</i> . 2015 Oct-Dec;13(4):500-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3380. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26676271; PMCID: PMC4878621.
Neugut 2001	Neugut AI, Marvin MR, Chabot JA. Adenocarcinoma of the small bowel. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. <i>Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented</i> . Munich: Zuckschwerdt; 2001. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6933/ [dostęp 07.06.2022].
Obwieszczenie MZ	Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r , ostatni dostęp: 2020.05.17.
Pogoda 2020	Pogoda. Potrójnie ujemne postaci raki piersi, co o nich już wiemy? <i>Akademia Dziennikarzy Medycznych. Kobiety z rakiem piersi w Polsce - jakość życia, jakość leczenia</i> .
Program lekowy B.10	Leczenie pacjentów z rakiem nerki. https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne , ostatni dostęp: 17.05.2022r.
Program Polityki Zdrowotnej	Ogólnopolski program profilaktyki zdrowotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
PTOK 2021	Wysocki P, Chłosta P, Chrzan R, i in. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja, <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ – EDUKACJA 2021</i> , tom 7, nr 4.
Reddy 2017	Reddy OL, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. <i>Diagnostic Pathology</i> 2017;12:45.
Rini 2019	Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, I in. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.
Scognamiglio 2017	Scognamiglio, T., & Chen, Y. T. (2018). Beyond the percentages of PD-L1-positive tumor cells: induced versus constitutive PD-L1 expression in primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. <i>Head and Neck Pathology</i> , 12(2), 221-229.
Seer 2021	Cancer Stat Facts: Uterine Cancer, 2021, https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html , [Ostatni dostep: 28.02.2022]
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.
Sprawozdanie NFZ 2021	Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.

- Syeda 2020** Syeda, S., Chen, L., Hou, J. Y., Tergas, A. I., Khoury-Collado, F., Melamed, A., ... & Wright, J. D. (2019). Chemotherapy, radiation, or combination therapy for stage III uterine cancer. *Obstetrics and gynecology*, 134(1), 17.
- Szylberg 2020** Szylberg, Ł., Antoniewicz, E., Olszewski, W., Kowalewski, A., Zdrenka, M., Dziekan, B., ... & Marszałek, A. (2021). PD-L1 expression in triple-negative breast cancer: a cross-sectional study in a Polish population. *Polish Journal of Pathology*, 71(4), 301-306.
- Tomczak 2017** Tomczak P, Postępy w leczeniu raka nerki, *Onkologia* 2017.
- Więckowska 2015** Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele Tom I: Onkologia. Warszawa 2015 r. <http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf> [dostęp 07.06.2022].
- Wu 2017** Wu, S. G., Zhang, W. W., He, Z. Y., Sun, J. Y., Chen, Y. X., & Guo, L. (2017). Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study. *Cancer management and research*, 9, 781.
- Xu 2020** Xu, W., He, Y., Wang, Y., Li, X., Young, J., Ioannidis, J., ... & Theodoratou, E. (2020). Risk factors and risk prediction models for colorectal cancer metastasis and recurrence: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC medicine*, 18(1), 1-19.
- Yu 2021** Yu J, Zhang X, Huang Q, Tan S, Xiong X, Gou H. Rare DNA Mismatch Repair-Related Protein Loss in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma and Their Response to Immunotherapy. *Cancer Manag Res*. 2021 May 31;13:4283-4290.
- zarządzenie Prezesa NFZ** Zarządzenie Nr 162/2020/DGL - tekst ujednoczony z 30-12-2021r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Tekst ujednoczony zawiera zmiany wprowadzone zarządzeniem Nr 196/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2020 r., zarządzeniem Nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2021 r., zarządzeniem Nr 59/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2021 r., zarządzeniem Nr 102/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 czerwca 2021 r., zarządzeniem Nr 136/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 lipca 2021 r., zarządzeniem Nr 167/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 października 2021 r. oraz zarządzeniem Nr 190/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2021 r., <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednoczony,7471.html>, ostatni dostęp: 2022.05.17.
- Zhang 2013** Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5598-5606.