

# Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) w 1. linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2023

#### Autorzy

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

#### Wkład pracy

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

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Zamawiający

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

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Metodyka.....</b>	<b>8</b>
2.1 Populacja .....	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	9
2.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry .....	12
2.1.1.2 NDRP .....	13
2.1.1.3 Chłoniak Hodgkina .....	15
2.1.1.4 Rak urotelialny .....	15
2.1.1.5 Rak głowy i szyi.....	17
2.1.1.6 Rak nerkowokomórkowy.....	18
2.1.1.7 Rak jelita grubego.....	20
2.1.1.8 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych .....	22
2.1.1.9 Rak przetyku oraz rak połączenia przetykowo-żołądkowego .....	25
2.1.1.10 Rak piersi.....	31
2.1.1.11 Rak endometrium .....	34
2.1.1.12 Rak szyjki macicy .....	35
2.1.1.13 Podsumowanie .....	35
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	37
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	45
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	47
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji .....	53
2.2 Perspektywa analizy .....	53
2.3 Horyzont czasowy analizy .....	54
2.4 Analizowane koszty .....	54
2.4.1 Koszt wnioskowanego leku .....	54
2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku..	54
2.4.1.2 Koszty Keytruda® .....	56
2.4.2 Koszty chemioterapii .....	59
2.4.3 Koszty podania .....	62
2.4.3.1 Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią.....	62
2.4.3.2 Koszty podania chemioterapii .....	62
2.4.4 Koszty monitorowania leczenia .....	62

2.4.4.1	Diagnostyka i monitorowanie w PL .....	63
2.4.4.2	Ocena skuteczności leczenia chemioterapią .....	64
2.4.4.3	Monitorowanie po zakończeniu leczenia .....	64
2.4.5	Koszty kolejnej linii leczenia .....	64
2.4.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	68
2.5	Scenariusze analizy .....	69
2.5.1	Scenariusz istniejący .....	69
2.5.2	Scenariusze nowe .....	69
2.6	Analiza wrażliwości .....	70
2.6.1	Scenariusz A .....	70
2.6.2	Scenariusz B .....	75
2.6.3	Scenariusz C .....	75
2.6.4	Podsumowanie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości .....	75
<b>3</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>76</b>
3.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	76
3.2	Scenariusz najbardziej prawdopodobny .....	76
3.3	Scenariusz minimalny .....	80
3.4	Scenariusz maksymalny .....	84
3.5	Analiza wrażliwości .....	88
<b>4</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>89</b>
<b>5</b>	<b>Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń .....</b>	<b>91</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>92</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>93</b>
7.1	Projekt programu lekowego .....	93
7.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	97
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>99</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>100</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>104</b>



## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków oraz innych środków i produktów wykorzystywanych w medycynie (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	Łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i> )
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICD-9-CM	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych (ang. <i>International Classification System for Surgical, Diagnostic and Therapeutic Procedures</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICO HPV	<i>Information Centre on HPV and Cancer</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand-1</i> )
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLN	Polski złoty
RCT	Randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RSS	Umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SoC	Leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i> )
ToT	Krzywa czasu trwania leczenia (ang. <i>time of treatment</i> )
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )



## Wnioski

Wprowadzenie proponowanego programu lekowego może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej. Schematy skojarzone z lekiem Keytruda® stanowią pierwsze i jedyne schematy immunoonkologiczne, których stosowanie wykazało wysoką skuteczność w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u pacjentek kwalifikujących się i niekwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem. Keytruda® w leczeniu skojarzonym z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez zapewnia znaczącą poprawą w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do leczenia standardowego z bewacyzumabem lub bez u wszystkich pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$ .

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® stosowanym w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub paklitakselem i karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej tj. paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

W Tab. 1 przedstawiono cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

<b>Populacja (P)</b>	Dorośli chorzy z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$ i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową
<b>Interwencja (I)</b>	Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, stosowane zgodnie z ChPL
<b>Komparator (C)</b>	SoC (rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu)
<b>Efekty (O)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego,</li><li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych,</li><li>• aspekty etyczne i społeczne</li></ul>
<b>Perspektywa analizy</b>	perspektywa płatnika publicznego
<b>Horyzont czasowy analizy</b>	2 lata
<b>Porównywane scenariusze</b>	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu

## 2 Metodyka

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

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

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.5).

## 2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień 29.06.2023 r., produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) zarejestrowany jest:

- w leczeniu czerniaka:
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji,
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP):
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej,
  - w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej,
  - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® należy również zastosować terapię celowaną,
- w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*):
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia,



- w leczeniu raka urotelialnego:
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ ,
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*):
  - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU), do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ ,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu,
- w leczeniu raka nerkowokomórkowego (ang. RCC, *renal cell carcinoma*):
  - w skojarzeniu z aksytynibem, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
  - w skojarzeniu z lenwatynibem, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych,
- w leczeniu nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*):
  - w raku jelita grubego (ang. CRC, *colorectal cancer*) w monoterapii, do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:
    - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami,
    - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropiryminy,
  - w nowotworach innych niż rak jelita grubego w monoterapii, do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby 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 leczeniu raka przetyku:
    - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, do stosowania 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  $\geq 10$ ,
  - w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (ang. TNBC, *triple-negative breast cancer*):
    - w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, 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 chemioterapią do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami,
  - w leczeniu raka endometrium (ang. EC, *endometrial carcinoma*):
    - w skojarzeniu z lenwatinibem 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 radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii,
  - w leczeniu raka szyjki macicy:
    - w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, 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  $\geq 1$ .

W celu oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami



do stosowania wg ChPL Keytruda) skorzystano z oszacowań przeprowadzonych dla pembrolizumabu na potrzeby poprzedniego wniosku refundacyjnego (BIA Keytruda 2022). Oszacowania te zostały zaktualizowane i przedstawione w kolejnych podrozdziałach.

### 2.1.1.1 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 2000-2020 (KRN). Ze względu na sposób raportowania danych w analizie uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Dodatkowo założenie to, że względu na wyższą zapadalność w starszym wieku, nie ma istotnego wpływu na wynik oszacowań. Rok 2020 jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na czerniaka złośliwego skóry między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 15,7-procentowy (3 881 vs. 3 272) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się zatem niedoszacowane. Założono, że dane z KRN za 2020 rok obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry w latach 2021-2022 (Tab. 2).

Tab. 2. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	1 903	dane KRN
2001	1 933	
2002	2 056	
2003	2 189	
2004	2 131	
2005	2 416	
2006	2 311	
2007	2 410	
2008	2 491	
2009	2 738	
2010	2 665	
2011	2 783	
2012	3 228	
2013	3 182	
2014	3 274	
2015	3 751	
2016	3 803	
2017	3 937	
2018	3 885	
2019	3 881	
2020	3 272	
2020 z korektą 90%	3 636	obliczenia własne
2021	4 116	
2022	4 228	

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 i wsp. (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 2022, obejmowała 1175 osób (tj.  $(15\% + 5\%) * 4228 + 10\% * (100\% - (15\% + 5\%)) * 4116$ ).

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, kwalifikujących się do leczenia operacyjnego ( $(25\% - 15\%) * 4228$ ), 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 559 osób (tj.  $40\% * 19,9\% * 57,7\% * 70\% * 4228 + (25\% - 15\%) * 4228$ ).

### 2.1.1.2 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+). Rok 2020 jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na raka płuca między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 16,5-procentowy (22 748 vs. 18 995) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się zatem niedoszacowane. Założono, że dane z KRN za 2020 rok obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka płuca w latach 2021-2022 (Tab. 3).

Tab. 3. Liczba nowych zachorowań na raka płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	19 987	dane KRN
2001	20 034	
2002	20 428	
2003	20 931	
2004	21 065	
2005	21 311	
2006	21 405	
2007	21 466	
2008	21 314	
2009	21 726	
2010	21 381	
2011	21 421	
2012	22 433	
2013	22 036	
2014	22 577	
2015	22 638	
2016	23 111	
2017	22 135	
2018	22 015	
2019	22 748	
2020	18 995	
2020 z korektą 90%	21 106	obliczenia własne
2021	22 784	
2022	22 893	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

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 Tab. 4.

Tab. 4. Oszacowane liczebności populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2022 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem płuca	n.d.	22 893
Pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym	85,00%	19 459
Pacjenci z rakiem w IV stadium choroby	60,50%	11 773
Pacjenci z rakiem w IIIB/IV stadium choroby	75,40%	14 672
Pacjenci z progresją ze stadium I-III do stadium IV	33,20%	2 552
Pacjenci z progresją ze stadium I-IIIa do stadium IIIB/IV	33,20%	1 589
Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem płuca	46,30%	6 632
Pacjenci z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca	53,70%	7 693



Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2022 r.
Pacjenci bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK	85,00%	12 176
Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50%	28,00%	3 409
Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1%	66,00%	3 043
Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50% wśród pacjentów z rakiem niepląskonabłonkowym	30,00%	1 962
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w I linii	77,90%	12 667
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w II linii	36,40%	4 611
Pacjenci z niepląskonabłonkowym rakiem płuca bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK	85,00%	6 539

n.d. – nie dotyczy.

### 2.1.1.3 Chłoniak Hodgkina

Zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina” do leczenia brentuksymabem vedotin 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,

z kolei do leczenia niwolumabem pacjenci:

- z nawrotowym lub opornym na leczenie HL **po ASCT oraz po leczeniu brentuksymabem vedotin** albo wykazujący nawrót lub oporność po wcześniejszym leczeniu brentuksymabem vedotin, gdy auto-HSCT nie stanowiło opcji leczenia.

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. dla brentuksymabu vedotin pokrywają się ze wskazaniem z ChPL dla pembrolizumabu, liczbę pacjentów z HL oszacowano na podstawie liczby pacjentów, którzy byli leczeni w kolejnych latach brentuksymabem vedotin. Założono, że wszyscy pacjenci z rozważanej populacji kwalifikujący się do leczenia brentuksymabem vedotin otrzymali to leczenie. Liczbę pacjentów oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin w ramach programu lekowego B.77. Zgodnie z tymi danymi w 2022 roku 248 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę brentuksymabu vedotin (Uchwała Rady NFZ Nr 8/2023/IV). Tym samym przyjęto, że liczba pacjentów z HL, kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem w 2022 roku wyniosła 248 pacjentów.

### 2.1.1.4 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 2021-2022 (Tab. 5). Oszacowano w ten sposób, że liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+) w 2022 roku wyniosła 4583.

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 2 482 osoby (tj.  $72,21\% * 75\% * 4\ 583$ ).

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 zakwalifikowani do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę oszacowano na 1959 osób (tj.  $57\% * 75\% * 4\ 583$ ).

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 zakwalifikowani do leczenia chemioterapią zawierającą cisplatynę oraz PD-L1  $\geq 10\%$  wynosi 666 osób ( $34\% * 1959$ ).

Tab. 5. Liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zgonów	Źródło
2000	2 572	dane KRN
2001	2 592	
2002	2 667	
2003	2 889	
2004	2 887	
2005	2 824	
2006	2 893	
2007	3 087	
2008	3 116	
2009	3 244	
2010	3 226	
2011	3 393	
2012	3 377	
2013	3 585	
2014	3 619	
2015	4 040	
2016	4 099	
2017	4 243	
2018	4 258	
2019	4 472	



Rok	Liczba zgonów	Źródło
2020	4 389	
2021	4 485	obliczenia własne
2022	4 583	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

### 2.1.1.5 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+). Rok 2020 jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na raka głowy i szyi między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 15,9-procentowy (13 159 vs. 11 063) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się zatem niedoszacowane. Założono, że dane z KRN za 2020 rok obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka głowy i szyi w latach 2021-2022 (Tab. 6).

Tab. 6. Liczba nowych zachorowań na raka głowy i szyi w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	9 095	dane KRN
2001	9 198	
2002	9 375	
2003	9 418	
2004	9 434	
2005	9 837	
2006	9 743	
2007	9 818	
2008	10 231	
2009	10 361	
2010	10 126	
2011	10 427	
2012	11 173	
2013	11 131	
2014	11 933	
2015	13 059	
2016	13 345	
2017	12 864	
2018	13 005	
2019	13 159	
2020	11 063	
2020 z korektą 90%	12 292	obliczenia własne
2021	13 406	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2022	13 633	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

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 (Tab. 7). Oszacowana tym samym populacja pacjentów z rakiem głowy i szyi kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi 93 osoby (Tab. 7).

Populację pacjentów z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  określono na podstawie publikacji Ferris 2016 (Ferris 2016). Odsetek pacjentów z PD-L1  $\geq 1$  oceniono na 57%, co pozwoliło na oszacowanie populacji na 246 osób ( $57\% * 431$ ).

Tab. 7. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2022 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem głowy i szyi	n.d.	13 633
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	92,13%	12 560
Pacjenci z rakiem przerzutowym (IV stadium)	23,77%	2 986
Pacjenci otrzymujący chemioterapię	24,20%	723
Pacjenci otrzymujący chemioterapię na bazie platyny	72,22%	522
Pacjenci z progresją choroby	82,61%	431
Pacjenci z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$	21,50%	93
Pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 1\%$	57%	246

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

### 2.1.1.6 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 1999-2020. 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 zarejestrowanym wskazaniem leczeniem objęte mogą być 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)). Rok 2020 jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na raka głowy i szyi między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 16,1-procentowy (5 338 vs. 4 478) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się zatem niedoszacowane. Założono, że dane z KRN za 2020 rok obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka nerki w latach 2021-2022 (Tab. 8).

Tab. 8. Liczba nowych zachorowań na raka nerki w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	3 823	dane KRN
2001	3 890	
2002	4 125	
2003	4 112	
2004	3 982	
2005	4 238	
2006	4 272	
2007	4 374	
2008	4 576	
2009	4 992	
2010	4 824	
2011	4 758	
2012	5 048	
2013	5 296	
2014	5 125	
2015	5 396	
2016	5 363	
2017	5 431	
2018	5 443	
2019	5 338	
2020	4478	obliczenia własne
2020 z korektą 90%	4 976	
2021	5 665	
2022	5 750	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.





[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

### 2.1.1.7 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 2000-2020 ekstrapolowano liczbę zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w Polsce na kolejne lata. Rok 2020 jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na raka jelita grubego między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 15,0-procentowy (18 790 vs. 15 977) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się zatem niedoszacowane. Założono, że dane z KRN za 2020 rok obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań. Z oszacowań wynika, że liczba zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w Polsce wyniosła 20 437 w 2022 r (Tab. 11).

Tab. 11. Liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	11 578	dane KRN
2001	12 602	
2002	12 988	
2003	13 590	
2004	13 761	
2005	14 876	
2006	14 853	
2007	15 589	
2008	15 802	
2009	16 101	
2010	16 090	
2011	16 546	
2012	17 250	
2013	17 656	
2014	18 373	
2015	18 787	
2016	18 817	
2017	18 559	
2018	19 055	
2019	18 790	
2020	15 977	
2020 z korektą 90%	17 752	obliczenia własne
2021	20 081	
2022	20 437	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

Na podstawie raportu „Proces leczenia w Polsce - analizy i modele, tom I: onkologia” (Więtkowska 2015) przyjęto, że odsetek chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego wynosi 33%<sup>1</sup>. 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

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

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, z MSI-H/dMMR oszacowano na 164 chorych – patrz tabela poniżej (Tab. 12).

Tab. 12. Liczebności populacji z rakiem jelita grubego.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji w 2022 roku	Źródło
Liczba chorych z rakiem jelita grubego (zachorowania)	n.d.	20 437	Dane KRN
Liczba chorych z zaawansowanym RJG (stadium IV)	33%	6 744	Więckowska 2015
Liczba chorych z zaawansowanym RJG kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu lekowego B.4	54%	3 642	Więckowska 2015
Odsetek chorych z zaawansowanym RJG i MSI-H/dMMR	4,5%	164	Battaglin 2018, Oliveira 2019

RJG - rak jelita grubego.

## 2.1.1.8 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych

### Rak żołądka

W celu oszacowania populacji osób z rakiem żołądka (C16), oszacowano liczebność zachorowań pacjentów z rakiem żołądka na podstawie danych KRN w populacji osób dorosłych (15+). Rok 2020 jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na raka żołądka między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 13,8-procentowy (5 261 vs. 4 535) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się zatem niedoszacowane. Założono, że dane z KRN za 2020 rok obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań. Z danych KRN wynika, że w ciągu ostatnich raportowanych 6 lat liczba zachorowań na raka żołądka ulegała zmniejszeniu (od 5762 do 5039). Do otrzymanych wartości w latach 2014-2020 dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2022 (Tab. 13). W dalszych oszacowaniach przyjęto łączną liczbę pacjentów z rakiem żołądka równą 4843.

Tab. 13. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	5 921	dane KRN
2001	5 695	
2002	5 728	
2003	5 687	
2004	5 658	
2005	5 580	
2006	5 641	
2007	5 715	
2008	5 581	



Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2009	5 500	
2010	5 450	
2011	5 531	
2012	5 577	
2013	5 528	
2014	5 762	
2015	5 647	
2016	5 560	
2017	5 391	
2018	5 275	
2019	5 261	
2020	4 535	
2020 z korektą 90%	5 039	
2021	4 958	obliczenia własne
2022	4 843	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

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 357.

### Rak jelita cienkiego

Liczebność populacji osób z rakiem jelita cienkiego (C17) oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Rok 2020 jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na raka jelita cienkiego między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 14,7-procentowy (414 vs. 353) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się zatem niedoszacowane. Założono, że dane z KRN za 2020 rok obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka jelita cienkiego w latach 2021-2022 (Tab. 14). W dalszych oszacowaniach przyjęto łączną liczbę pacjentów z rakiem jelita cienkiego równą 445.

Tab. 14. Liczba nowych zachorowań na raka jelita cienkiego w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	139	dane KRN
2001	161	
2002	195	
2003	162	
2004	208	
2005	207	
2006	239	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2007	226	
2008	220	
2009	244	
2010	261	
2011	277	
2012	311	
2013	292	
2014	363	
2015	357	
2016	374	
2017	392	
2018	404	
2019	414	
2020	353	
2020 z korektą 90%	392	
2021	432	obliczenia własne
2022	445	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

Odsetek pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami przyjęto na podstawie publikacji Neugut 2001 równy 47,5%. W następnym kroku na podstawie badania Negoj 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 42 osoby.

### Rak dróg żółciowych

Liczebność pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C24) przyjęto równą 812 na podstawie danych KRN dla kodu ICD-10 C24 (brak danych KRN dla kodu C22.1) oraz ich ekstrapolacji do roku 2022 (Tab. 15).

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

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	526	dane KRN
2001	530	
2002	530	
2003	577	
2004	585	
2005	578	
2006	596	
2007	570	
2008	571	
2009	610	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2010	618	
2011	651	
2012	703	
2013	691	
2014	657	
2015	690	
2016	687	
2017	775	
2018	775	
2019	790	
2020	742	
2020 z korektą 90%	824	
2021	798	
2022	812	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

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 416.

### 2.1.1.9 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+). Rok 2020 jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na raka przełyku między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 11,2-procentowy (1 502 vs. 1 335) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się zatem niedoszacowane. Założono, że dane z KRN za 2020 rok obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań. Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2022 (Tab. 16). W dalszych oszacowaniach przyjęto łączną liczbę pacjentów z rakiem przełyku równą 1506.

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

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	1 270	dane KRN
2001	1 313	
2002	1 311	
2003	1 276	



Rok	Liczba zachorowań	Źródło	
2004	1 395		
2005	1 317		
2006	1 306		
2007	1 339		
2008	1 253		
2009	1 324		
2010	1 204		
2011	1 311		
2012	1 461		
2013	1 372		
2014	1 368		
2015	1 451		
2016	1 535		
2017	1 453		
2018	1 497		
2019	1 502		
2020	1 335		
2020 z korektą 90%	1 483		
2021	1 495		obliczenia własne
2022	1 506		

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

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 2021, 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. 17.

Tab. 17. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby.

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

Badanie	Wartość
Wartość wykorzystana w analizie	41,33%

Dodatkowo, w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo-zaawansowanym, populację ograniczono do pacjentów z rakiem nieoperacyjnym. Dane dotyczące odsetka pacjentów z rakiem nieoperacyjnym uzyskano dla brytyjskich pacjentów (cancerresearchuk.org) – patrz Tab. 18.

Tab. 18. 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%

Zarejestrowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią, tj. pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny. W związku z powyższym, w kolejnym kroku populację pacjentów ograniczono do pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią – dane uzyskane dla pacjentów z Wielkiej Brytanii (cancerresearchuk.org) – patrz Tab. 19.

Tab. 19. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii.

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

Ponadto zgodnie z brzmieniem wskazania rejestracyjnego, populację stanowią pacjenci, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ . Dane dotyczące odsetka pacjentów z PD-L1  $\geq 10$  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. W związku z powyższym odsetek pacjentów z PD-L1  $\geq 10$  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. 20.

Tab. 20. Odsetek pacjentów z PD-L1  $\geq 10$ .

Typ nowotworu	Pembrolizumab + chemioterapia	Placebo + chemioterapia	Średni odsetek pacjentów z PD-L1 $\geq 10$
Płaskonabłonkowy rak przetyku	38,34%	38,03%	38,18%
Rak gruczołowy	11,53%	14,36%	12,94%



Typ nowotworu	Pembrolizumab + chemioterapia	Placebo + chemioterapia	Średni odsetek pacjentów z PD-L1 ≥10
Suma (oba typu nowotworu)	49,87%	52,39%	51,13%

W Tab. 22 podsumowano liczebność populacji pacjentów z rakiem przetyku, natomiast w Tab. 21 wartości wykorzystane do jej oszacowania.

Tab. 21. 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. 22 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Wielkość populacji, 2022 r.
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem	323
Pacjenci z przerzutowym rakiem	622
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem + pacjenci z przerzutowym rakiem	945
Docelowa liczebność populacji pacjentów z rakiem przetyku	268

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+). Rok 2020 jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na raka żołądka między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 13,8-procentowy (5 261 vs. 4 535) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się zatem niedoszacowane. Założono, że dane z KRN za 2020 rok obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań. Z danych KRN wynika, że w ciągu ostatnich raportowanych 6 lat liczba zachorowań na raka żołądka ulegała zmniejszeniu (od 5762 do 5039). Do otrzymanych wartości w latach 2014-2020 dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2022 (Tab. 13). W dalszych oszacowaniach przyjęto łączną liczbę pacjentów z rakiem żołądka równą 4843.

Tab. 23. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	5 921	dane KRN
2001	5 695	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2002	5 728	
2003	5 687	
2004	5 658	
2005	5 580	
2006	5 641	
2007	5 715	
2008	5 581	
2009	5 500	
2010	5 450	
2011	5 531	
2012	5 577	
2013	5 528	
2014	5 762	
2015	5 647	
2016	5 560	
2017	5 391	
2018	5 275	
2019	5 261	
2020	4 535	
2020 z korektą 90%	5 039	
2021	4 958	obliczenia własne
2022	4 843	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

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. 24.

Tab. 24. Roczna liczba zachorowań na raka połączenia przetykowo-żołądkowego.

Populacja	Liczebność populacji	Źródło
Najbardziej prawdopodobny	1332	łącznie liczba pacjentów = 4843 + 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 892.

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 2013, Jim 2017, Bernards 2013) – w analizie uwzględniono wartość średnią.

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

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

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

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

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

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

Przy wykorzystaniu powyższych wartości ustalono roczną liczbę pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego na 139, natomiast liczbę pacjentów z przerzutowym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego na 321.

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  $\geq 10$ , tj. zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-590: 13% pacjentów z rakiem gruczołowym ma PD-L1  $\geq 10$  (por. Tab. 20). 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 gruczolakoraka. W związku z powyższym w przypadku raka połączenia przetykowo-żołądkowego przyjęto dedykowany odsetek dla tego typu nowotworu.

Tym sposobem liczbę pacjentów z gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego oszacowano na 48.

Łączną liczbę pacjentów z rakiem przetyku oraz rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego oszacowano na 316 pacjentów.

### 2.1.1.10 Rak piersi

Liczebność populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium ujemnego raka piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie oraz z nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami zaprezentowano zgodnie z oszacowaniami pochodzącymi z BIA Keytruda 2022 w raku piersi, zaktualizowanymi o nowe dane KRN (BIA Keytruda 2022 w raku piersi).

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące źródła danych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów,

██

██

Liczebność populacji pacjentów z rakiem piersi oszacowano w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50), do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na lata 2021-2022 (Tab. 27).

Tab. 27. Liczba nowych zachorowań na raka piersi w populacji osób dorosłych (wiek 15+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2000	12 663	KRN
2001	13 188	
2002	13 311	
2003	12 746	
2004	13 154	
2005	14 388	
2006	14 307	
2007	15 510	
2008	15 718	
2009	16 389	
2010	16 300	
2011	17 165	
2012	17 697	
2013	17 713	
2014	18 102	
2015	18 945	
2016	19 324	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2017	19 257	
2018	19 620	
2019	20 469	
2020	17 807	
2020 z korektą 90%	19 786	
2021	21 023	obliczenia własne
2022	21 438	

Na tej podstawie obliczono liczbę nowych zachorowań wynoszącą 21 438 w 2022 roku.

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 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 text block]



### 2.1.1.11 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. Rok 2020 jest pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na raka endometrium między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 13,0-procentowy (6 023 vs. 5 238) spadek odnotowywanych zachorowań. Dane z KRN wydają się zatem niedoszacowane. Założono, że dane z KRN za 2020 rok obejmują 90% rzeczywistych przypadków zachorowań. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka endometrium w latach 2021-2022 (Tab. 33).

Tab. 33. Liczba nowych zachorowań na raka endometrium.

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
1999	3 260	dane KRN
2000	3 496	
2001	3 675	
2002	3 796	
2003	3 953	
2004	4 193	
2005	4 196	
2006	4 376	
2007	4 640	
2008	4 820	
2009	5 061	
2010	5 125	
2011	5 251	
2012	5 426	
2013	5 706	
2014	5 944	
2015	6 243	
2016	6 266	
2017	5 984	
2018	6 059	
2019	6 023	
2020	5 238	
2020 z korektą 90%	5 820	obliczenia własne
2021	6 645	
2022	6 790	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

Odsetek pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium wynosi 33% (Seer 2021). Wymnażając oszacowaną populację pacjentów oszacowaną na rok 2022 (6 790) przez odsetek pacjentów z rakiem trzonu macicy (33%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium na 2 261 osób (tj.  $6\,790 \cdot 33,3\%$ ). 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 1 131 osób ( $50\% \cdot 2261$ ). 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 512 osób ( $45,3\% \cdot 1\,131$ ). Wyniki niniejszych oszacowań przedstawiono w tabeli Tab. 34.

Tab. 34. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2022 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem endometrium	n.d	6 790
Pacjenci z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium	33%	2 261
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium, leczeni pochodnymi platyny	50%	1131
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium, leczeni pochodnymi platyny, nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii	45,3%	512

### 2.1.1.12 Rak szyjki macicy

Liczebność populacji dorosłych z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  przyjęto za oszacowaniem populacji docelowej (rozdział 2.1.2). Liczebność populacji docelowej oszacowano na poziomie [REDACTED]

### 2.1.1.13 Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana to około [REDACTED]

Tab. 35. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Lp.	Wskazanie	Wielkość populacji, 2022 r.
1	dorośli i młodzież z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem	1175
2	dorośli i młodzież i z leczonym adjuwantowo czerniakiem stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji	559
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	3 309



4	dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 539
5	dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami	11 425
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	2 954
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	248
8	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemoterapię zawierającą pochodne platyny	2 482
9	pacjenci z rakiem urotelialnym 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 $\geq 10$	666
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 $\geq 1$	246
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	93
12	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową	■
13	w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu lub po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny 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	303
14	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.	416
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 $\geq 10$ leczeni chemioterapią	316
16	dorośli pacjenci z potrójnie ujemnym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 10$ , którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii powiązanej z przerzutami	■
17	leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu	■
18	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	512
19	leczenie dorosłych pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$	■
RAZEM		■

## 2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu wcześniej nieleczonych chemioterapią ogólnoustrojową dorosłych chorych z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ .

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej produktu Keytruda® obejmuje utworzenie programu lekowego leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona kryteriami włączenia do programu lekowego:

- przetrwały, nawrotowy lub z przerzutami rak szyjki macicy,
- kwalifikowanie się do chemioterapii, ale nie kwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej chemioterapii,
- stopień sprawności wg skali ECOG 0-1,
- ekspresja PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej.

Proponowaną treść programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

Poniżej zostaną przedstawione kolejne kroki szacowania wielkości populacji docelowej wskazanej we wniosku.

### Chorzy z rakiem szyjki macicy

Wnioskowane wskazanie dla pembrolizumabu obejmuje dorosłych pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy.

Najnowsze dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2020 rok wskazują, że liczba zachorowań na raka szyjki macicy wyniosła 1920. Rok 2020 był pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło znacząco wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Według danych KRN w 2019 roku w Polsce odnotowano 2407 nowych zachorowań za raka szyjki macicy. Porównując dane epidemiologiczne dotyczące zachorowania na raka szyjki macicy między 2019 a 2020 rokiem odnotowano 20,2-procentowy spadek liczby zachorowań. W raporcie Więckowska i in. analizie poddano najważniejsze pod kątem występowania nowotwory żeńskich narządów płciowych, w tym raka szyjki macicy. W wyniku analizy ustalono, że w 2012 roku w Polsce miało miejsce blisko 4 tysiące zachorowań na raka szyjki macicy, czyli 46% więcej niż zarejestrowano w bazie przekazanej przez KRN (Więckowska 2015). Według powyższych danych niedoszacowanie danych KRN w raku szyjki macicy w Polsce jest na poziomie 46%.

Według najnowszych danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) w 2019 roku zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce była na poziomie 3252 pacjentów, czyli około 25% więcej niż według danych KRN dla tego samego roku (MPZ). Innym źródłem danych epidemiologicznych, które zidentyfikowano jest raport ICO HPV (*Information Centre on HPV and Cancer*). Według danych raportu ICO w 2020 roku odnotowano z kolei 3862 przypadki zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce (ICO 2023).

Dane z MPZ czy ICO są danymi szacunkowymi. Dane z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) opierają się o trwające niespełna 30 lat badanie *Global Burden of Disease* (GBD) prowadzone

przez *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)* Uniwersytetu Waszyngtońskiego w Seattle. Dane epidemiologiczne z MPZ obejmują analizy na podstawie GBD opracowywane przez IHME we współpracy z AOTMiT, która pełni rolę partnera Instytutu i głównego koordynatora procesu adaptacji metodologii GBD w polskim systemie ochrony zdrowia oraz spełnia funkcję Centrum GBD współpracując w tym zakresie z PZH-NIZP oraz DAIS MZ. Z kolei *International Agency for Research on Cancer (IARC)* we współpracy z *Catalan Institute of Oncology (ICO)* prowadzi *HPV Information Centre on HPV and Cancer*, w ramach którego na podstawie publikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz oraz oficjalnych raportów WHO, Banku Światowego, IARC Globocan 2012 oraz *Cancer Incidence in Five Continents*, zbierane są dane statystyczne w zakresie zakażeń HPV oraz zachorowań na powiązane z nim nowotwory na świecie w poszczególnych krajach.

Dane dotyczące zapadalności na raka szyjki macicy w Polsce w latach 2019 i 2020 według trzech przytoczonych wyżej źródeł danych przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Porównanie liczby zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce według danych KRN, MPZ oraz raportu ICO, w 2019 i 2020 roku.



Biorąc pod uwagę wymienione wyżej źródła danych epidemiologicznych wnioskować można o dużej niespójności, a tym samym niepewności danych dotyczących zapadalności na raka szyjki macicy w Polsce. Ponadto, kolejne kroki dotyczące zawężenia populacji docelowej w podejściu opartym o dane zapadalności, również wiążą się z niepewnością oszacowań - odsetki pacjentek w poszczególnych stadiach zaawansowania nowotworu, pozwalające dalej wyznaczyć odsetki pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, według odnalezionych źródeł danych, były także niespójne (patrz rozdział 2.6).

Tym samym w analizie podstawowej oszacowanie wielkości populacji z rakiem szyjki macicy wykonano w oparciu o dane KRN dotyczące zgonów na raka szyjki macicy. Wybór liczby zgonów z powodu raka szyjki macicy jako wartości wyjściowej do obliczenia populacji docelowej wydaje się bardziej wiarygodny w porównaniu z oszacowaniami opartymi o zapadalność na raka szyjki macicy, ponieważ wiąże się z mniejszą liczbą kroków obliczeniowych prowadzących do oszacowania liczby pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy (wnioskowane wskazanie). Założono, że chora aby umrzeć z powodu raka szyjki macicy musi być w jednym ze stanów „zaawansowanych” tzn. musi mieć przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy. Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy jest zatem tożsama z liczbą pacjentek z przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym rakiem



szyjki macicy. Szacowanie populacji docelowej w oparciu o liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy niweluje kolejną niepewność związaną z rozkładem pacjentek między stopnie zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania, a także niepewność związaną z odsetkami pacjentek z nawrotem, wznową lub przerzutami odległymi. Ponadto częstość nawrotu, wznowy czy przerzutów odległych jest zależna od stopnia zaawansowania raka szyjki macicy, przez co szacowanie populacji docelowej wydaje się dwukrotnie złożone, a tym samym wiąże się z większą niepewnością. Innymi słowy wybór liczby zgonów z powodu raka szyjki macicy jako wartości wyjściowej do obliczenia populacji docelowej wydaje się bardziej wiarygodny w porównaniu z oszacowaniami opartymi o zapadalność na raka szyjki macicy, ponieważ wiąże się z mniejszą liczbą kroków obliczeniowych. Ponadto, oszacowanie wielkości populacji z rakiem szyjki macicy w podejściu od liczby zgonów zostało poparte przez klinicystów [redacted]. Dane KRN dotyczące liczby zgonów są wiarygodniejsze od liczby rejestrowanych zachorowań, które mogą być obciążone większym błędem. Szacowanie populacji na podstawie liczby zgonów na raka szyjki macicy jest zatem założeniem konserwatywnym i prowadzi do większej liczby populacji docelowej, niż tej uzyskanej w wyniku zastosowania podejścia od zapadalności.

Szacowanie populacji docelowej w oparciu o dane KRN dotyczące zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce, jako drugie podejście, przedstawiono w ramach analizy wrażliwości (rozdział 2.6).

Liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy w latach 1999-2020 według danych KRN przedstawiono w Tab. 36. Na podstawie przedstawionych danych zaobserwować można tendencję spadkową liczby zgonów na raka szyjki macicy w Polsce. Rok 2020 był pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło znacząco wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Z uwagi na pandemię COVID-19 i dług zdrowotny<sup>2</sup> nie zakłada się więc dalszego spadku umieralności. W dalszych obliczeniach przyjęto zatem liczbę zgonów zarejestrowanych w 2019 roku na poziomie 1569 pacjentów. Tym samym liczba pacjentek z przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy, zgodnie z opisanymi wyżej założeniami, wyniosła 1569.

Tab. 36. Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce w latach 2010-2020 według danych KRN (KRN).

Rok	Liczba zgonów	Źródło
1999	1859	dane KRN
2000	1987	
2001	1826	
2002	1855	
2003	1825	
2004	1819	

<sup>2</sup> Ze względu na pandemię COVID-19 mniej korzystano z opieki zdrowotnej, co za tym idzie mniej diagnoz stawianych było z powodu nowotworów. W czasie pandemii COVID-19 nowotwory diagnozowano na wyższych stadiach zaawansowania, co skutkuje większą liczbą odnotowywanych zgonów (nie zakłada się spadku umieralności z powodu nowotworów).

Rok	Liczba zgonów	Źródło
2005	1796	
2006	1824	
2007	1907	
2008	1745	
2009	1748	
2010	1735	
2011	1656	
2012	1669	
2013	1669	
2014	1628	
2015	1585	
2016	1570	
2017	1609	
2018	1593	
2019	1569	
2020	1511	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

W celu oszacowania rozkładu pacjentek między stopnie zaawansowania raka szyjki macicy wg skali FIGO wykorzystano dane z badania Quinn 2006 za BIA dla leku Avastin, celem zapewnienia spójności w procesach decyzyjnych AOTMiT (BIA Avastin 2020). Wyniki zamieszczono w Tab. 37.

Tab. 37. Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby na podstawie danych z badania Quinn 2006 za BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020, Quinn 2006).

Parametr	Stadium zaawansowania raka szyjki macicy				
	I	II	III	IVA	IVB
Rozkład wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym rakiem szyjki macicy	19,3%	29,3%	35,5%	7,8%	8,1%
	91,9%				8,1%
Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym rakiem szyjki macicy	303	460	557	122	127
	1442				127

### Odsetek pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, ale nie kwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii

W celu oszacowania liczby chorych z przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy, którzy kwalifikują się do chemioterapii, ale nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii wykorzystano dane z analizy wpływu na budżet dla leku Avastin (BIA Avastin 2020), które uzyskane zostały w wyniku przeprowadzonego badania ankietowego obejmującego trzech klinicystów (Tab. 38). Dla zachowania spójności z BIA Avastin odsetek pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I-



IVA przyjęto na poziomie 56,7% oraz w stadium IVB na poziomie 65,0%. Wyniki szacowania przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 38. Odsetek pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym oraz w stadium IVB rakiem szyjki macicy kwalifikujących się do chemioterapii na podstawie opinii ekspertów z BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020, Tab.98).

Ekspert	Odsetek pacjentek z rakiem szyjki macicy kwalifikujących się do chemioterapii	
	Pacjentki z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I-IVA	Pacjentki w stadium IV B
Ekspert 1	60%	70%
Ekspert 2	55%	65%
Ekspert 3	55%	60%
Średnia	56,7%	65,0%

Tab. 39. Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii na podstawie opinii ekspertów z BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020, Tab.98).

Parametr	Stadium zaawansowania raka szyjki macicy	
	I-IVA	IVB
Odsetek pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy kwalifikujących się do chemioterapii	56,7%	65,0%
Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy kwalifikujących się do chemioterapii	818	83

### Odsetek pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-1

Kolejnym warunkiem kwalifikacji do leczenia preparatem Keytruda® ma być stan sprawności według skali ECOG określony na stopień 0-1. W celu oszacowania liczby chorych z przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy w stanie sprawności 0-1 wg skali ECOG wykorzystano dane z analizy wpływu na budżet dla leku Avastin (BIA Avastin 2020), w którym autorzy raportu na podstawie 5 odnalezionych badań (Papadimitriou 2000, Pectasides 2009, Perez-Regadera 2011, Serkies 2006, Tinker 2005) obliczyli średnią i oszacowali ten odsetek na poziomie 75,1% (Tab. 40). Zachowując spójność z BIA dla Avastin odsetek pacjentek w stanie ogólnym ECOG/WHO 0-1 przyjęto na poziomie 75,1%.

Tab. 40. Odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1 na podstawie danych z BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020, Tab.99).

Badanie	Liczebność populacji	Liczba pacjentek ze stanem ogólnym ECOG/WHO 0-1	Odsetek pacjentek ze stanem ogólnym ECOG/WHO 0-1
Tinker 2005	25	17	68,0%
Papadimitriou 2000	27	22	81,5%
Perez-Regadera 2011	112	91	81,3%
Pectasides 2009	51	31	60,8%
Serkies 2006	46	35	76,1%

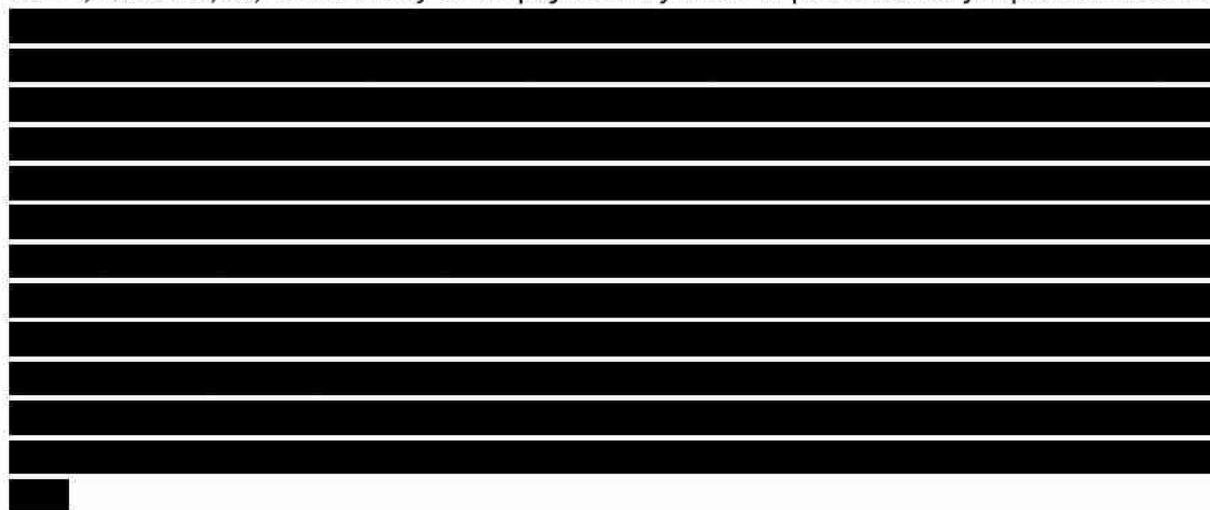




Tab. 42. Odsetki pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z badań epidemiologicznych włączonych do przeglądu systematycznego Hu 2022.

Publikacja	Odsetek pacjentek z ekspresją PD-L1	Liczba pacjentek	Uwagi dotyczące ekspresji PD-L1
Enwere 2017	87,9%	116	≥1% dodatnich komórek nowotworowych
Chen 2020	61,7%	222	≥1% dodatnich komórek nowotworowych
Chung 2019	83,7%	98	łączny wynik pozytywny (CPS) ≥1
Kim 2017	44,4%	27	>1% dodatnich komórek nowotworowych
Tamura 2019	75,0%	20	>1% dodatnich komórek nowotworowych
Tsuchiya 2020	79,2%	72	>1% dodatnich komórek nowotworowych
<b>Średnia arytmetyczna</b>			<b>72,0%</b>
<b>Mediana</b>			<b>77,1%</b>
<b>Badania niespełniające kryterium ekspresji PD-L1 i/lub obejmujące wyłącznie jeden z typów histologicznych raka szyjki macicy</b>			
Reddy 2017	34,4%	93	>0% dodatnich komórek nowotworowych
Feng 2018	32,4%	219	5% dodatnich komórek nowotworowych
Grochot 2019	32,2%	59	ekspresja określona jako "pozytywna"
Karim 2019	19,0%	115	ekspresja określona jako "pozytywna"
Kawachi 2018	12,8%	148	5% dodatnich komórek nowotworowych
Miyasaka 2020	8,5%	71	ekspresja określona jako "pozytywna" przy >1% dodatnich komórek nowotworowych
Wang 2018	57,8%	90	ekspresja określona jako "pozytywna"

Z racji tego, że odsetek pacjentek, u których CPS z ekspresją PD-L1 wyniósł ≥1 raportowano wyłącznie w jednym badaniu (Chung 2019) i wyniósł on 83,7%, zdecydowano się uwzględnić również badania, w których dodatnią ekspresję PD-L1 definiowano jako obecność w ≥1% komórek nowotworowych (pewne uproszczenie na potrzeby niniejszej analizy). Na podstawie wyselekcjonowanych łącznie 6 badań obliczono średnią i medianę odsetka pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją z CPS ≥1/PD-L1 ≥1% na poziomie odpowiednio 72,0% i 77,1%. Zakres odsetków pacjentek z ekspresją z CPS ≥1/PD-L1 ≥1% w omawianych badaniach wyniósł od 44,4% do 87,9%, co świadczy o niespójności wyników w prezentowanym piśmiennictwie.




Tab. 44. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
1.	Liczba zgonów z powodu CC (tożsame z liczbą pacjentek z rakiem szyjki macicy przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym)	1569	1569	KRN 2019
<b>Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania FIGO</b>				
2.	% pacjentek w stadium I-IVA	91,9%		BIA Avastin 2020, Quinn 2006
	Liczba pacjentek	1442	1442	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% pacjentek w stadium IVB	8,1%		BIA Avastin 2020, Quinn 2006
	Liczba pacjentek	127	127	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
<b>Rozkład pacjentek niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, kwalifikujących się do chemioterapii</b>				
4.	% w stadium I-IVA	56,7%		BIA Avastin 2020 (na podstawie opinii ekspertów)
	Liczba pacjentek	818	818	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% w stadium IVB	65,0%		BIA Avastin 2020 (na podstawie opinii ekspertów)
	Liczba pacjentek	83	83	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
5.	Suma pacjentek spełniających wszystkie powyższe warunki	900	900	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
6.	% pacjentek z ECOG 0-1	75,1%		BIA Avastin 2020 (na podstawie przeglądu badań)
	Liczba pacjentek	676	676	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
7.	% pacjentek testowanych pod kątem ekspresji PD-L1			
	Liczba pacjentek			
8.	% raków szyjki macicy z PD-L1 CPS $\geq$ 1			
	Liczba pacjentek			

Tab. 45. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku



Scenariusz	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Podstawowy	■	■	Rozdział 2.1.2; Tab. 44
Minimalny	■	■	Rozdział 2.1.4; Tab. 47
Maksymalny	■	■	Rozdział 2.1.4; Tab. 47

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

Wnioskowana technologia (pembrolizumab - Keytruda®) jest na dzień 29.06.2023 r. refundowana w ramach siedmiu programów lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)” od 01.03.2023 roku we wskazaniu I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w monoterapii;
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” od 01.05.2018 roku we wskazaniu I linii leczenia NDRP w IV stadium, z ekspresją PD-L1 (w  $\geq 50\%$  komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK; od 01.01.2021 wskazany również w I linii NDRP w IV stadium, bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1 z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  komórek guza, w skojarzeniu z pemetreksedem i platyną w przypadku raka niepłaskonabłonkowego oraz w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu raka płaskonabłonkowego; od 01.01.2023 roku pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną wskazany również w raku niedrobnokomórkowym bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified* - NOS) z ekspresją PD-L1  $< 50\%$ ;
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” od 01.11.2023 roku we wskazaniu potrójnie ujemnego raka piersi;
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” od 01.09.2023 roku we wskazaniu leczenia adjuwantowego rak nerki;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” od 01.09.2022 roku we wskazaniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani, z ekspresją CPS  $\geq 1$  w monoterapii w przypadku wolnej progresji oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w przypadku dynamicznej progresji lub nasilonych dolegliwości i objawów zależnych od nowotworu;
- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15 - C16)” od 01.03.2023 roku we wskazaniu zaawansowanego raka przełyku u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (I linia leczenia), z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 10$ , w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyn i fluoropirymidynę;
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” od 01.07.2016 roku we wskazaniu czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; od 01.01.2021 również po całkowitej resekcji.



Wnioskowana technologia we wskazaniu raka szyjki macicy nie jest obecnie stosowana w Polsce (liczebność populacji = 0 pacjentów).

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie następujących danych:

- Uchwały Rady NFZ za 2021 i 2022 rok,
- Statystyki NFZ za 2021 rok,
- Dane KRN i dane literaturowe w przypadku braku danych ze Statystyk NFZ czy Uchwał Rady NFZ (dla refundacji po 01.01.2022 roku).

W oparciu o powyższe źródła można szacować, że wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w Polsce u 4 730 pacjentów.

Tab. 46. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Przetrwały, nawrotowy lub z przerzutami rak szyjki macicy, u dorosłych nieleczonych wcześniej chemioterapią ogólnoustrojową, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$ .	0	Dane wnioskodawcy
Zaawansowany rak jelita grubego w I linii	164	Lek refundowany od 01.03.2023 roku w ramach programu lekowego B.4, KRN, dane literaturowe (rozdział 2.1.1.7)
Niedrobnokomórkowy rak płuca	3182	Lek refundowany od 01.05.2018 roku w ramach programu lekowego B.6. Według Statystyk NFZ za 2021 rok liczba chorych leczonych preparatem Keytruda® w ramach programu B.6 wyniosła 2335. Według danych z Uchwały Rady NFZ liczba pacjentów leczonych preparatem Keytruda® w ramach programu B.6 wyniosła 2335 w 2021 roku i 3182 w 2022 roku.
Potrójnie ujemny rak piersi	■	Lek refundowany od 01.11.2023 roku w ramach programu lekowego B.9. FM, KRN, dane literaturowe (rozdział 2.1.1.10)
Rak nerki	■	Lek refundowany od 01.09.2023 roku w ramach programu lekowego B.10, KRN, dane literaturowe (rozdział 2.1.1.6)
Płaskonabłonkowy rak jamy ustnej, gardła lub krtani	316	Lek refundowany od 01.09.2022 roku w ramach programu lekowego B.52. Według danych z Uchwały Rady NFZ liczba pacjentów leczonych preparatem Keytruda® w ramach programu B.52 wyniosła 79 w ciągu 4 ostatnich miesięcy 2022 roku. Po przemnożeniu liczby pacjentów leczonych w ramach PL B.52 w jednym kwartale przez

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
		cztery, oszacowano liczbę pacjentów leczonych w ciągu roku w ramach PL B.52 na poziomie 316.
Zaawansowany rak przetyku	268	Lek refundowany od 01.03.2023 roku w ramach programu lekowego B.58, KRN, dane literaturowe (rozdział 2.1.1.9)
Czerniak skóry lub błon śluzowych	800	Lek refundowany od 01.07.2016 roku w ramach programu lekowego B.59. Według Statystyk NFZ za 2021 rok liczba chorych leczonych preparatem Keytruda® w ramach programu B.59 wyniosła 727. Według danych z Uchwały Rady NFZ liczba pacjentów leczonych preparatem Keytruda® w ramach programu B.59 wyniosła 727 w 2021 roku i 800 w 2022 roku.
RAZEM		

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

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją będzie tożsama z populacją docelową.

W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto oszacowanie liczebności populacji docelowej zamieszczone w podrozdziale 2.1.2. [REDACTED]

[REDACTED]

Na potrzeby przygotowania scenariusza minimalnego i maksymalnego oszacowań analizy wpływu na budżet testowano różne prognozy przebiegu liczby zgonów w kolejnych latach refundacji oraz wartości odsetków zawężających populację związanych z kryteriami kwalifikacji zawartymi w projekcie programu lekowego. Do parametrów, które wykorzystano do budowy scenariusza minimalnego i maksymalnego o analizie należały: [REDACTED]





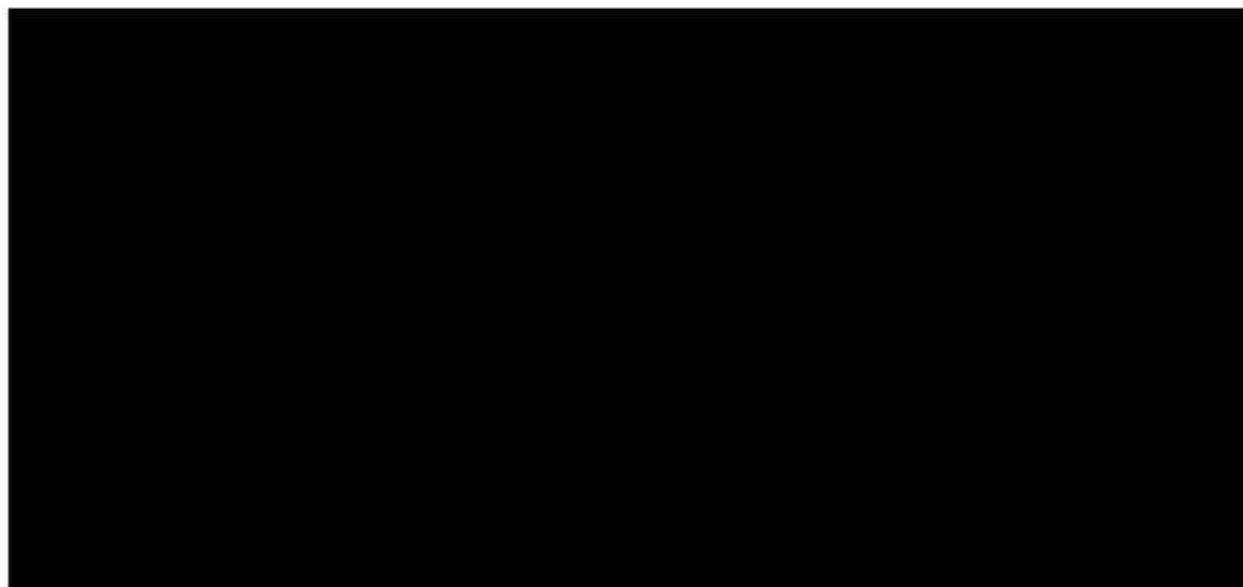


Podsumowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku, będącej tożsamą z liczebnością populacji która będzie stosowała pembrolizumab w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym analizy przedstawiono w Tab. 47.





Ryc. 3. Dynamika osiągania populacji docelowej w 1. roku trwania programu lekowego w poszczególnych wariantach analizy (oszacowania własne).



## 2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.2-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 49. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	Rozdział 2.1.2, Tab. 44
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		■	Rozdział 2.1.3, Tab. 46
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.4, Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	■	■	Rozdział 2.1.4, Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	■	■	Rozdział 2.1.4, Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.

## 2.2 Perspektywa analizy

Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Keytruda® w ramach nowego programu lekowego leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy. Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki analizy z perspektywy



wspólnej (NFZ + pacjent) będą jednakowe z wynikami obejmującymi jedynie perspektywę NFZ.

Mając na względzie powyższe okoliczności w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

## 2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy odpowiada czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata). Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. oszacowania analizy wpływu na budżet są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet, który nie może być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. Z kolei wytyczne AOTMiT zalecają stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Zatem przyjęcie 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet jest usankcjonowane zarówno wytycznymi AOTMiT jak i zapisami wynikającym bezpośrednio z Ustawy refundacyjnej.

Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata 2024-2025.

## 2.4 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty różnicujące porównywane technologie lekowe, tj.:

- koszty leków,
- koszty podania poszczególnych leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania w PL,
- koszty monitorowania poza PL,
- koszty zdarzeń niepożądanych,
- koszty w kolejnej linii leczenia.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano sumaryczne koszty oszacowane w ramach modelu dla analizy ekonomicznej (AE 2023).

### 2.4.1 Koszt wnioskowanego leku

#### 2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w I linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS

z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ , w trybie refundacji leku w ramach nowego programu lekowego (PL): „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
  - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w siedmiu programach lekowych:

- B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”,
- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”
- B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,\
- B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”
- B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej pembrolizumabu.

#### 2.4.1.2 Koszty Keytruda®

Koszty leczenia pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią oszacowano na podstawie danych przekazanych przez Wnioskodawcę bez uwzględnienia i z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (Tab. 50).

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w I linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ , w trybie refundacji leku w ramach nowego programu lekowego (PL): „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowanie preparatu Keytruda®:

- 1 fiolka 4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS),

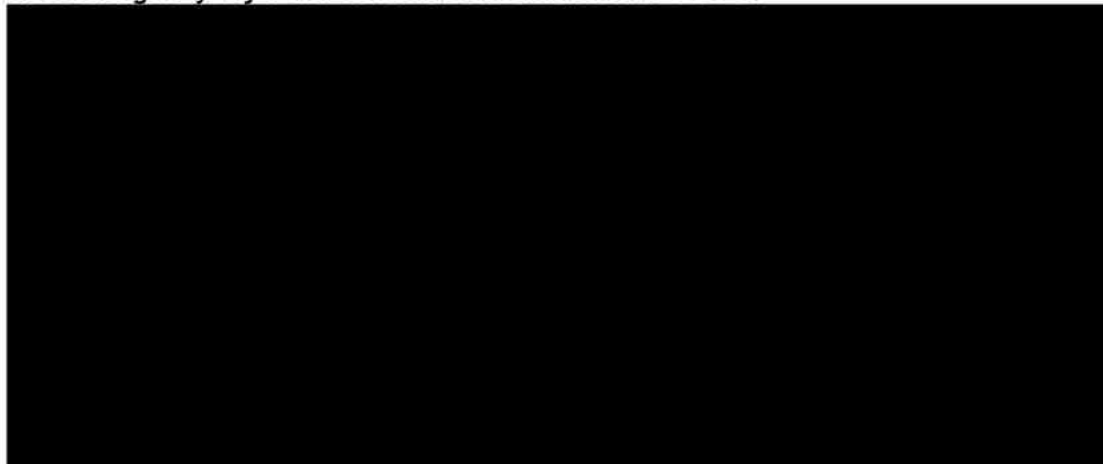
Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w Tab. 50.

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut (ChPL Keytruda). W modelu analizy BIA przyjęto wariant dawkowania 200 mg co 3 tygodnie. W modelu założono również średnią intensywność dawki z badania KEYNOTE-826 wynoszącą obliczoną jako iloraz średniej stosowanej dawki i średniej dawki zalecanej (KEYNOTE-826).

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania) (ChPL Keytruda). W modelu ekonomicznym pacjenci stosują lek Keytruda® zgodnie z przebiegiem krzywej ToT (czasu leczenia) z badania KEYNOTE-826. Przebieg krzywej zaprezentowano na Ryc. 4.



**Ryc. 4. Przebieg krzywej czasu leczenia z badania KEYNOTE-826.**



Tab. 50. Koszty pembrolizumabu w wariantach bez oraz z RSS na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka pembrolizumabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
<b>Bez RSS</b>							
koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml	■	■	■	■	■	■	■
<b>Z RSS</b>							
koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml	■						



W modelu BIA założono, że schematy chemioterapii będą stosowane przez 6 cykli leczenia. Zgodnie z danymi z badania KEYNOTE-826 (leczenie bewacyzumabem można było kontynuować do momentu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych niemożliwych do zaakceptowania - nie określono maksymalnej liczby podań bewacyzumabu), czas leczenia bewacyzumabem przyjęto analogicznie jak dla pembrolizumabu tj. [REDACTED].



Tab. 51. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średnia intensywność dawki w ramieniu z pembrolizumabem [%]*	Średnia intensywność dawki w ramieniu chemioterapii [%]*	Liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	■	■	6	0,3379 zł	DGL 2023
cisplatyna	50 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	■	■	6	0,4782 zł	DGL 2023
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	■	■	6	0,2065 zł	DGL 2023
bewacyzumab	15 mg/kg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	■	■	■	1,7695 zł	DGL 2023

\*KEYNOTE-826

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

## 2.4.3 Koszty podania

### 2.4.3.1 Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią

Podanie leku Keytruda® wraz z leczeniem skojarzonym w postaci chemioterapii będzie odbywać się w 1. dniu cyklu leczenia (21 dni) i rozliczane będzie w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 53.

Tab. 53. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 143/2023/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72

### 2.4.3.2 Koszty podania chemioterapii

W ramach oszacowania kosztu podania chemioterapii nie związanej z leczeniem w PL zdecydowano się uwzględnić „Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków”. Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład branych pod uwagę schematów chemioterapii są umieszczone w części A katalogu leków (Zarządzenie 165/2023/DGL ujedn.). Zgodnie z opisanym dawkowaniem podanie każdego schematu chemioterapii odbywa się w ciągu jednego dnia. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 54.

Tab. 54. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 165/2023/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00

## 2.4.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnią się w zależności od stanu przed progresją i po progresji. Przed progresją wyróżniamy koszty monitorowania związane z leczeniem w ramach PL pembrolizumabu oraz koszty monitorowania poza programem w przypadku stosowania wyłącznie chemioterapii. Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnej linii leczenia, a częstość monitorowania będzie u nich taka sama jak przy leczeniu chemioterapią przed progresją, zaś część pacjentów nie będzie kwalifikować się do leczenia, a koszt związany z progresją będzie tożsamy z kosztem opieki terminalnej. W modelu analizy BIA uwzględniono zagregowane koszty monitorowania leczenia w pierwszym roku oszacowane w modelu ekonomicznym (Tab. 55). W poniższych rozdziałach opisano szczegółowo oszacowanie kosztów monitorowania.

Tab. 55. Podsumowanie łącznego kosztu diagnostyki i monitorowania leczenia.

Ramię analizy	Łączny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia [zł]
Pembrolizumab	2 956,57
Chemioterapia	1 420,07

### 2.4.4.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

W modelu BIA podobnie jak w modelu ekonomicznym założono, że koszty monitorowania chorych w nowym programie lekowym dla Keytruda® będą równe wartości średniej z wyceny rocznej diagnostyki i monitorowania leczenia w innych PL refundowanych dla preparatu Keytruda®. Oszacowania rocznego kosztu monitorowania przedstawiono w Tab. 56.

Oprócz kosztów diagnostyki w PL w ramach kosztów monitorowania leczenia oszacowano także koszt kwalifikacji do PL, uwzględniający między innymi wykonanie badań pod kątem ekspresji PD-L1. Koszt kwalifikacji zamieszczono w Tab. 57.

Tab. 56. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Keytruda® (Zarządzenie 143/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000114	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	3 579,50
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00
5.08.08.0000131	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu lub alpelisybu lub talazoparybu lub tukatynibu lub pembrolizumabu	3 218,00
5.08.08.0000016	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem nerki	3 199,00
5.08.08.0000133	Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi niwolumabem lub pembrolizumabem	2 956,00
5.08.08.0000186	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka przetyku	4 140,00
5.08.08.0000088	Diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem	3 656,96
<b>Średnia</b>		<b>3 525,21</b>

Tab. 57. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie nr 143/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

† 1 punkt = 1 zł



#### 2.4.4.2 Ocena skuteczności leczenia chemioterapią

Monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (por. Tab. 58). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Ponieważ monitorowanie skuteczności leczenia w PL odbywa się nie rzadziej niż co 9 tygodni, w trakcie trwania leczenia chemioterapią założono średnią częstość monitorowania (z zakresu 1x miesiąc - 1 x 3 miesiące). Oszacowanie przedstawiono w Tab. 59.

Tab. 58. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 165/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40

Tab. 59. Monitorowanie skuteczności leczenia chemioterapią - koszt roczny.

Kod	Częstość monitorowania	Koszt roczny [zł]
5.08.05.0000008	Monitorowanie 1 x miesiąc	3 244,80 zł
5.08.05.0000008	Monitorowanie 1 x 3 miesiące	1 081,60 zł
Średni koszt		2 163,20 zł

#### 2.4.4.3 Monitorowanie po zakończeniu leczenia

W niniejszej analizie za modelem ekonomicznym przyjęto, że po zakończeniu leczenia w PL lub wyłącznie chemioterapią pacjentki będą monitorowane z częstością maksymalną dla monitorowania chemioterapii, tj. raz na 3 miesiące. Założono, że będą to wizyty u onkologa lub ginekologa. Podobną metodykę przyjęto w analizie monitorowania po zakończeniu leczenia w zastosowaniu bewacyzumabu we wnioskowanym programie lekowym (AOTMiT 147/2020). Wycenę świadczenia obejmującego koszt takiej wizyty zamieszczono w Tab. 60.

Tab. 60. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.30.00.0000012	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00

#### 2.4.5 Koszty kolejnej linii leczenia

W modelu analizy BIA uwzględniono zagregowane koszty kolejnej linii leczenia w pierwszym roku leczenia oszacowane w modelu ekonomicznym (Tab. 61). Poniżej opisano szczegółowo oszacowanie kosztów kolejnej linii.



Tab. 61. Podsumowanie łącznego kosztu kolejnej linii leczenia.

Ramię analizy	Łączny koszt kolejnej linii leczenia [zł]
Z pembrolizumabem	1 440,38
Z samą chemioterapią	2 021,16

W modelu ekonomicznym w scenariuszu podstawowym oszacowano koszty zastosowania kolejnej linii leczenia na podstawie [REDACTED]

Czas leczenia czterech monoterapii z badania KEYNOTE-826 (tj. bewacyzumab, karboplatyna, cisplatyna, gemcytabina) oszacowano biorąc pod uwagę czas stosowania w badaniu. Dla pozostałych terapii określano czas leczenia bazując na zapisach charakterystyk produktów leczniczych lub czasu stosowania w badaniu KEYNOTE-826 gemcytabiny.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Tab. 65. Oszacowanie kosztów substancji czynnych stosowanych w monoterapiach w kolejnej linii leczenia.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
bewacyzumab	15 mg/kg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	1,7695 zł	DGL 2023
cisplatyna	50 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,4782 zł	DGL 2023
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,2065 zł	DGL 2023
gemcytabina	1000 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	2 x na 3 tyg. (1. i 8. dzień)	0,0459 zł	DGL 2023
paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,3379 zł	DGL 2023
topotekan	0,75 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	3 x na 3 tyg. (1., 2. i 3. dzień)	62,7819 zł	DGL 2023
winorelbina	30 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	raz w tygodniu	2,0393 zł	DGL 2023
cemiplimab	350 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	56,1606 zł	Obwieszczenie MZ



## 2.4.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu analizy BIA uwzględniono zagregowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku leczenia oszacowane w modelu ekonomicznym (Tab. 66 Tab. 61). Poniżej opisano szczegółowo oszacowanie tych kosztów.

Tab. 66. Podsumowanie łącznego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ramię analizy	Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]
Z pembrolizumabem	5 542,41
Z samą chemioterapią	4 987,77

W modelu uwzględniono koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii lekiem Keytruda® stosowanej w terapii skojarzonej oraz samej chemioterapii odnotowane w badaniu KEYNOTE-826. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które w badaniu KEYNOTE-826 występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion badania (KEYNOTE-826), w subpopulacji chorych z CPS  $\geq$  1. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2020) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 67).

Tab. 67. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	8 702,87 zł
Zmniejszona liczba neutrofilii	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	8 702,87 zł
Nadciśnienie	Hospitalizacja w ramach JGP E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	2 259,68 zł
Trombocytopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	8 702,87 zł
Gorączka neutropeniczna	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	8 702,87 zł
Zmniejszona liczba płytek krwi	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Zmniejszona liczba białych krwinek	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Infekcja dróg moczowych	Hospitalizacja w ramach JGP L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych	2 312,45 zł

## 2.5 Scenariusze analizy

### 2.5.1 Scenariusz istniejący

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

W scenariuszu istniejącym osoby z populacji docelowej są leczone schematami chemioterapii tj. paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, co wiąże się z generowaniem kosztów leków, podania leków, monitorowania leczenia, kolejnej linii leczenia i leczenia zdarzeń niepożądanych.

### 2.5.2 Scenariusze nowe

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

W scenariuszu nowym założono, że pacjenci z populacji docelowej będą stopniowo włączani do programu lekowego (opisano w rozdziale 2.1.4).

Scenariusz nowy podobnie jak scenariusz istniejący analizowano w 3 wariantach:

- podstawowym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Warianty różniły się liczebnością populacji wynikającą z [REDAKTOWANO]. Szczegóły przedstawiono w Tab. 68.

Tab. 68. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Liczba zgonów				
I rok	1569	1463	1569	Rozdział 2.1.4
II rok	1569	1445	1569	



Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
				Rozdział 2.1.4
				Rozdział 2.1.4

## 2.6 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości założono zmienność następujących parametrów:

- liczebność populacji docelowej, którą oszacowano w oparciu o dane dotyczące zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce (scenariusz A),
- czas leczenia produktem leczniczym Keytruda® (scenariusz B),
- intensywność dawek pembrolizumabu, paklitakselu, cisplatyny, karboplatyny i bewacyzumabu (scenariusz C).

### 2.6.1 Scenariusz A

W ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości (scenariusz A) przedstawiono szacowanie populacji docelowej w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce. W obliczeniach przyjęto liczbę zachorowań na raka szyjki macicy raportowaną przez KRN za 2019 rok tj. na poziomie 2407 pacjentek. Ostatnie dane KRN za rok 2020 obejmują pierwszy rok z pandemią COVID-19 i wskazują na 20,2-procentowy spadek liczby zachorowań w odniesieniu do 2019 roku. Pandemia COVID-19 mogła wpłynąć na zmniejszone raportowanie nowych przypadków zachorowań ze względu m.in. na przesunięte w czasie diagnozowanie choroby, stąd konserwatywnie przyjęto dane dla 2019 roku jako wyjściową liczbę zachorowań. Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1999-2020 według danych KRN przedstawiono w Tab. 69.

Tab. 69. Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1999-2020 według danych KRN (KRN).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
1999	3565	dane KRN
2000	3777	
2001	3604	
2002	3610	
2003	3439	
2004	3345	
2005	3263	
2006	3226	
2007	3431	
2008	3270	
2009	3102	
2010	3078	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2011	2968	
2012	2783	
2013	2909	
2014	2807	
2015	2723	
2016	2622	
2017	2502	
2018	2360	
2019	2407	
2020	1920	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy. Kolejnym krokiem było zatem zawężenie populacji do pacjentek z przetrwałym, przerzutowym (IVB) lub nawrotowym rakiem szyjki macicy.

Wobec powyższego oraz celem zachowania spójności z wcześniej ocenianymi analizami wpływu na budżet we wnioskowanym wskazaniu, odsetki pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy wg skali FIGO, przyjęto z badania Quinn 2006 za BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020). Dane przedstawiono w Tab. 70.

Tab. 70. Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby w podejściu opartym o zapadalność wg KRN na podstawie danych z badania Quinn 2006 za BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020, Quinn 2006).

Parametr	Stadium zaawansowania raka szyjki macicy				
	I	II	III	IVA	IVB
Odsetek pacjentek z rakiem szyjki macicy	42,6%	29,9%	21,6%	3,2%	2,7%
Liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy	1 025	720	520	77	65
Odsetek pacjentek z przetrwałym, nawrotowym* i przerzutowym rakiem szyjki macicy	14,9%	32,4%	54,2%	80,8%	100,0%
Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym rakiem szyjki macicy	153	233	282	62	65
Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym rakiem szyjki macicy	730				65

\* Założono, że nawrót może wystąpić wyłącznie u pacjentek z wcześniejszą odpowiedzią na leczenie

Autorzy raportu BIA dla leku Avastin wykonali przegląd badań, w ramach którego odnaleźli 16 innych (poza Quinn 2006) badań raportujących rozkład stadiów raka szyjki macicy wg skali FIGO (BIA Avastin 2020, Tab. 84). Dane z badań przeprowadzonych na terenie Polski, przedstawionych w BIA dla leku Avastin, cechowały się znaczną rozbieżnością, szczególnie w zakresie odsetka pacjentek z rakiem szyjki macicy w IV stadium zaawansowania, który wahał się od 1,3% w badaniu Tartowska 1965, przeprowadzonym w Białymstoku, do 20,9% w badaniu Suchocki 2002, przeprowadzonym w latach 1990-1995 na terenie Wałbrzycha. Ze względu na brak możliwości wyodrębnienia pacjentek w stadium IVB (w większości badań), znaczną rozbieżność danych (np. dla stopnia IV odsetki pacjentek wahały się od 1,3% do 20,9%) oraz możliwość ich dezaktualizacji dane te nie zostały uwzględnione w analizie.



W toku niesystematycznego przeglądu literatury odnaleziono także raport, w ramach którego analizie poddano najczęstsze pod kątem występowania nowotwory żeńskich narządów płciowych, w tym raka szyjki macicy (Więckowska 2015). W raporcie przedstawiono rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu szyjki macicy w bazie KRN dla nowych pacjentów i zwrócono uwagę na wysoką niekompletność danych tj. istotna część wpisów nie niesie informacji o stadium zaawansowania (17-23%). Dane zestawiono w Tab. 71.

Tab. 71. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu szyjki macicy w bazie KRN dla nowych pacjentów (Więckowska 2015).

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	0	2	4	0%	0%	0%
II	1 432	1 293	1 121	46%	43%	42%
III	840	777	688	27%	26%	26%
IV	299	304	263	10%	10%	10%
Brak stadium w KRN	520	617	608	17%	21%	23%
<b>Łącznie</b>	<b>3 091</b>	<b>2 993</b>	<b>2 684</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

W ramach raportu ustalono, że oprócz braków danych dotyczących stopnia zaawansowania nowotworu, baza KRN cechuje się niedoszacowaniem rzędu 25%-30%. Kategoryzację pacjentów nierejestrowanych w bazie KRN, na podstawie udzielonych świadczeń (dane z NFZ) zaprezentowano w Tab. 72.

Tab. 72. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, których nie zarejestrowano w bazie KRN (Więckowska 2015).

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	381	407	414	13%	15%	14%
II	54	58	100	2%	2%	3%
III	142	150	207	5%	6%	7%
IV	479	502	565	16%	19%	19%
Inne rozpoznanie	1 916	1 589	1 758	64%	59%	58%
Follow-up	0	0	0	0%	0%	0%
<b>Łącznie</b>	<b>2 972</b>	<b>2706</b>	<b>3 044</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Po dokonaniu korekty danych raportowanych do KRN ustalono zachorowalność na raka szyjki macicy w latach 2010-2012 z rozkładem względem stadiów zaawansowania nowotworu (Tab. 73). Z danych tych wynika, że odsetki pacjentek w IV stadium zaawansowania wynoszą ponad 20%, przy czym w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu autorów raportu BIA dla leku Avastin odsetek dla IV stadium wahał się od 1,3% do 20,9% (w publikacji Quinn 2006 odsetek ten wyniósł 5,9%).

Tab. 73. Rozkład zachorowalność względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (Więckowska 2015).

Stopień zaawansowania	Wartość bezwzględna			%		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	531	573	563	13%	14%	14%
II	1 602	1 487	1 360	39%	37%	35%
III	1 114	1 087	1 060	27%	27%	27%
IV	861	914	944	21%	22%	24%
Niezdefiniowany	5	4	5	0%	0%	0%
<b>Łącznie</b>	<b>4 113</b>	<b>4 065</b>	<b>3 932</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

W związku z niepewnością danych dotyczących rozkładu pacjentów według stadiów zaawansowania raka szyjki macicy, braku możliwości wyodrębnienia pacjentek w stadium IVB (w większości publikacji) oraz celem zachowania spójności z BIA dla leku Avastin, odsetki pacjentek w poszczególnych stadiach zaawansowania nowotworu, pozwalające dalej wyznaczyć odsetki pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy wg skali FIGO, przyjęto z badania Quinn 2006 dla całej populacji, w której pacjentki z Polski stanowiły stosunkowo niewielki odsetek (11,4% populacji) (Tab. 70).

Kolejne kroki zawężania populacji tj.:

- odsetek pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, ale nie kwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej chemioterapii,
- odsetek pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-1,
- odsetek pacjentek testowanych w kierunku ekspresji PD-L1,
- odsetek pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq$  1,

były identyczne z tymi przyjętymi w analizie podstawowej opartej o liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy wg danych KRN (rozdział 2.1.2).

W Tab. 74 podsumowano kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w oparciu o liczbę zachorowań na raka szyjki macicy raportowanych przez KRN.

Tab. 74. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w oparciu o dane KRN dotyczące zapadalności na raka szyjki macicy (analiza wrażliwości).

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
1.	Liczba nowych chorych z rakiem szyjki macicy	2407	2407	KRN 2019; Rozdział 2.1.2 i 2.6
<b>Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania FIGO</b>				
2.	% pacjentek w stadium I		42,6%	BIA Avastin 2020, Quinn 2006
	Liczba pacjentek	1 025	1 025	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% pacjentek w stadium II		29,9%	BIA Avastin 2020, Quinn 2006
	Liczba pacjentek	720	720	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% pacjentek w stadium III		21,6%	BIA Avastin 2020, Quinn 2006





## 2.6.2 Scenariusz B

W ramach scenariusza B analizy wrażliwości przyjęto czas leczenia pembrolizumabem (Keytruda®) z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez wynoszący 52 tygodnie (1 rok), co daje ok. 17 cykli leczenia (zmiana na 52 tygodnie dotyczy również bewacyzumabu, dla którego przyjęto analogiczny jak dla pembrolizumabu czas leczenia).

## 2.6.3 Scenariusz C

W ramach scenariusza C analizy wrażliwości odstępiono od uwzględnienia różnych intensywności dawek pembrolizumabu, paklitakselu, cisplatyny, karboplatyny i bewacyzumabu w odpowiednich ramionach leczenia (w ramieniu z pembrolizumabem i w ramieniu chemioterapii z bewacyzumabem) z badania KEYNOTE-826. W analizie wrażliwości przyjęto średnią intensywność dawki równą 100% dla każdego z analizowanych leków.

## 2.6.4 Podsumowanie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości

Podsumowanie zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawionych w rozdziałach 2.6.1-2.6.3 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 75. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A	Liczebność populacji docelowej	Liczebność populacji oszacowano w oparciu o liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy raportowaną przez KRN na 2019 rok	Liczebność populacji oszacowano w oparciu o zachorowalność na raka szyjki macicy raportowaną przez KRN na 2019 rok	Zastosowanie mniej konserwatywnego podejścia uwzględniającego zamiast liczby zgonów dane dot. zachorowalności na raka szyjki macicy.
B	Czas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez	Czas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez przyjęto na podstawie przebiegu krzywej ToT, ██████████	Czas leczenia pembrolizumabem przyjęto jako równy 52 tygodnie (1 rok), co daje ok. 17 cykli leczenia (zmiana na 52 tygodnie dotyczy również bewacyzumabu, dla którego przyjęto analogiczny jak dla pembrolizumabu czas leczenia).	Konserwatywne założenie o rocznym okresie leczenia preparatem Keytruda®.
C	Intensywność dawki leków	Uwzględniono średnią intensywność dawki poszczególnych leków z badania KEYNOTE-826.	Odstąpiono od uwzględnienia intensywności dawek poszczególnych leków i średnią intensywność dawki przyjęto na poziomie 100% dla każdego z analizowanych leków.	Konserwatywne założenie o intensywności dawki leków na poziomie 100%.



## 3 Wyniki

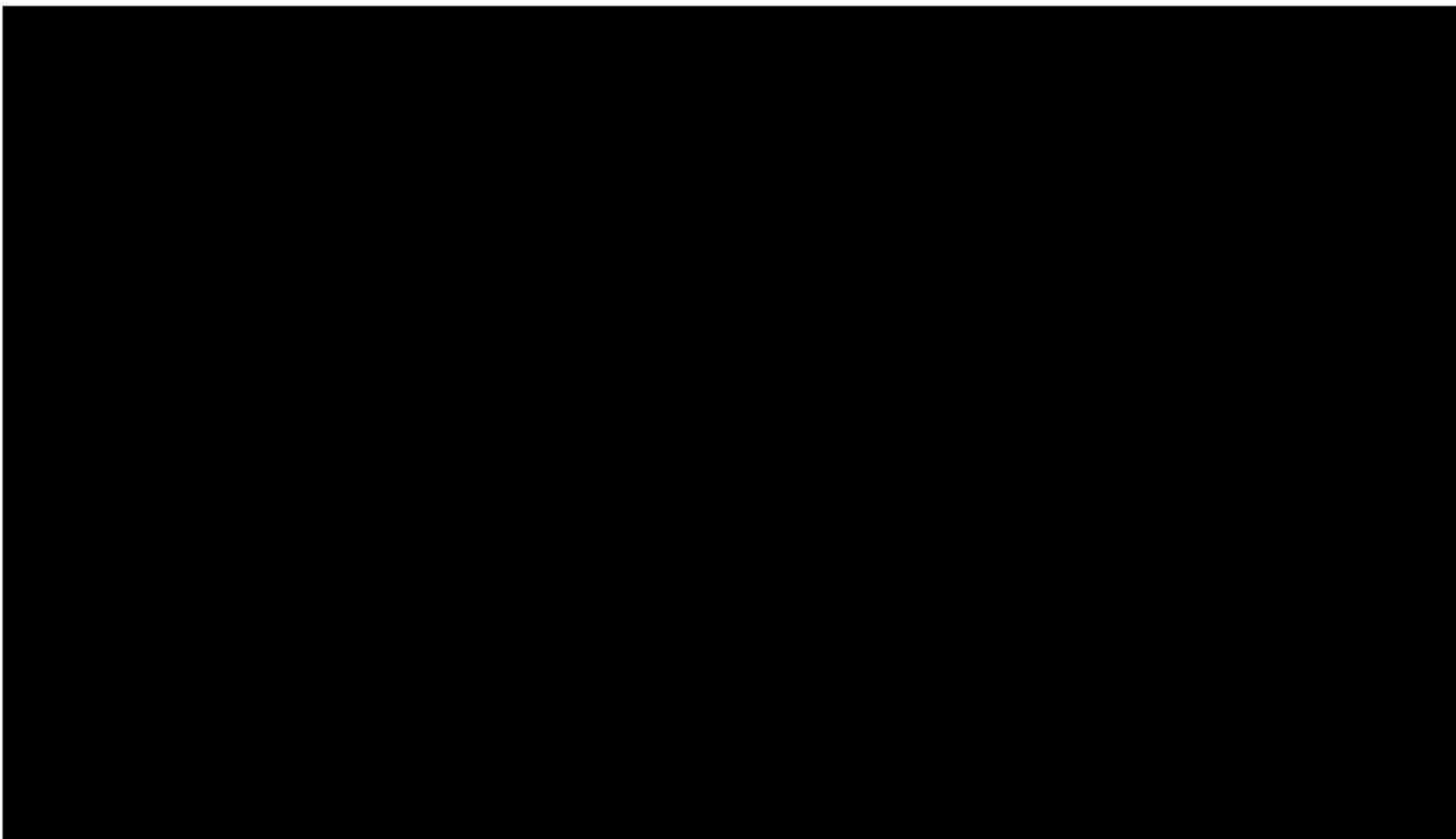
### 3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są zbliżone z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 3.2).

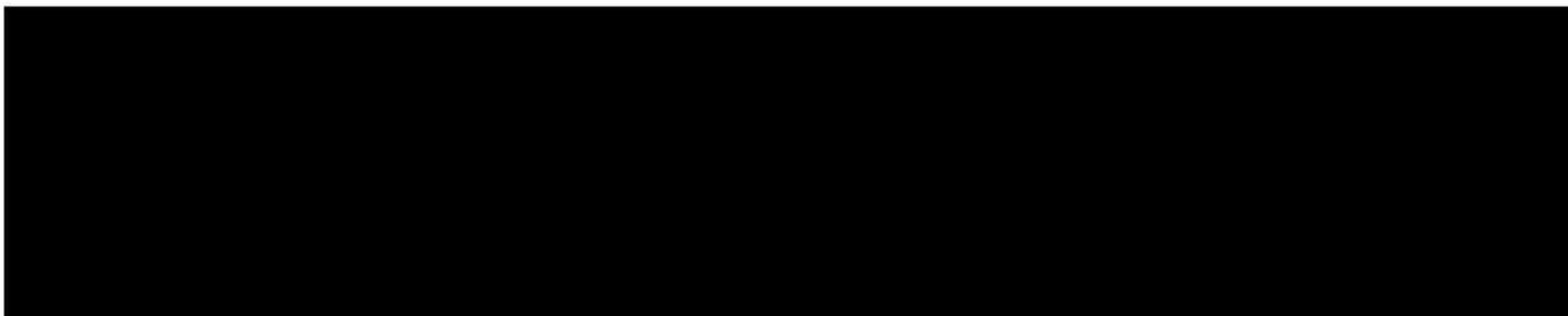
### 3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny







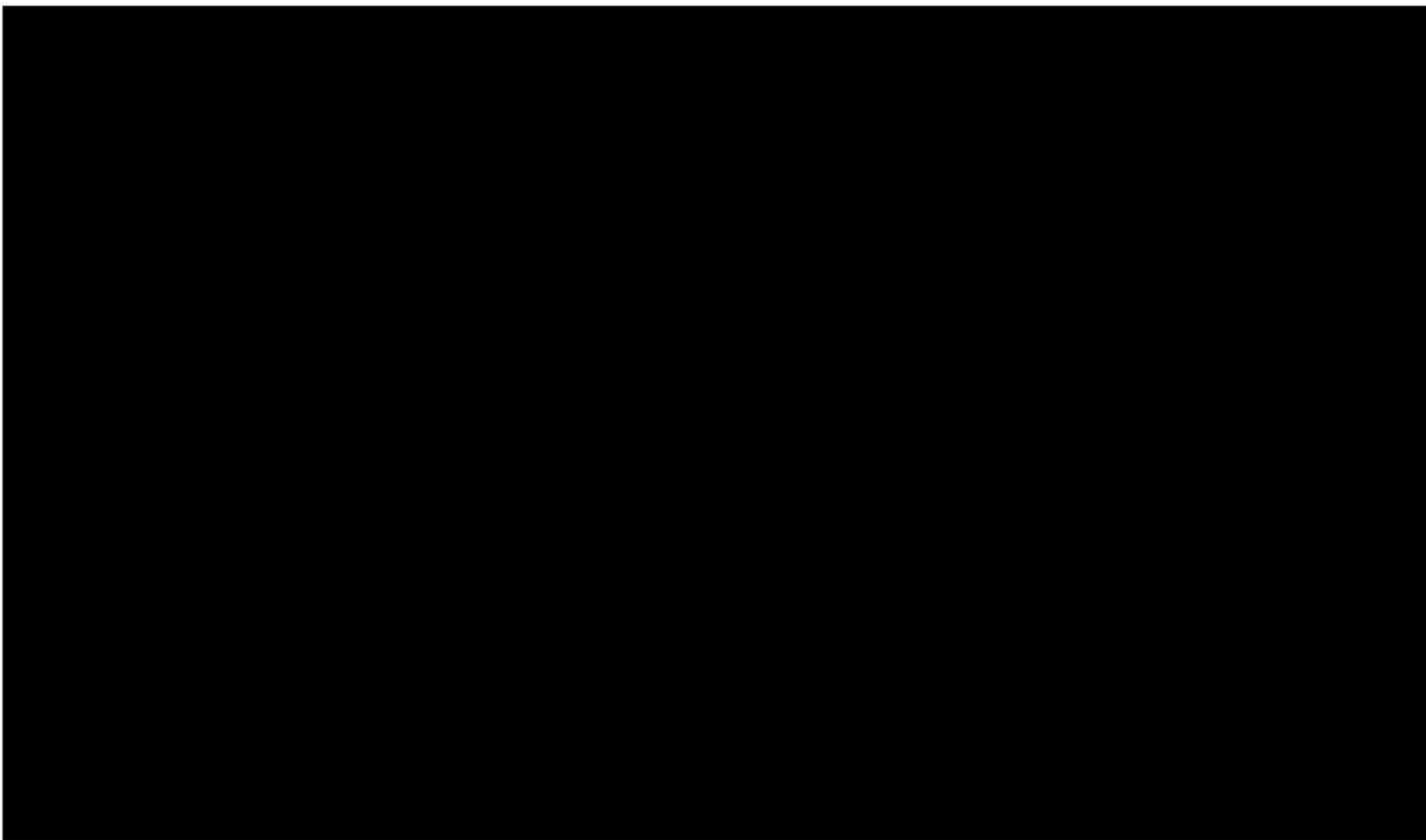




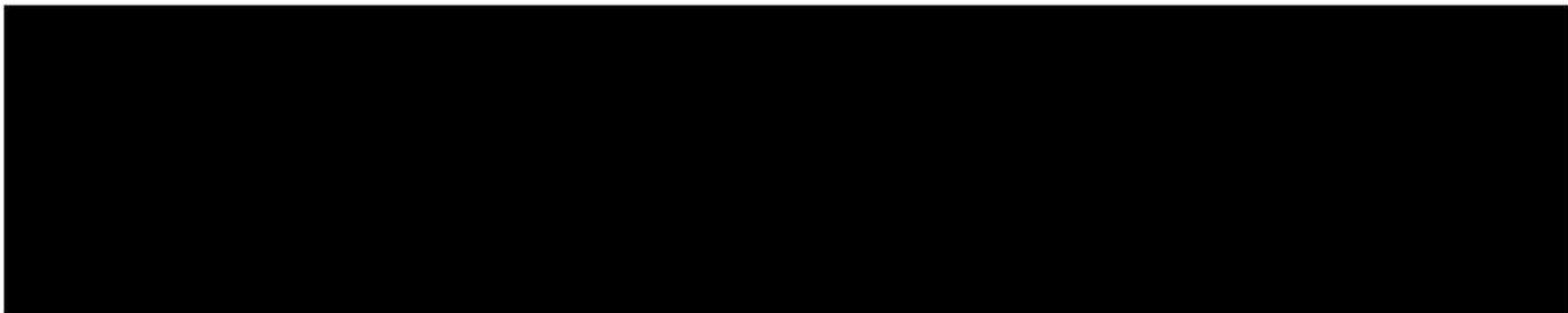
### 3.3 Scenariusz minimalny

[Redacted content]









### 3.4 Scenariusz maksymalny

[Redacted content]









### 3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziałach 2.6.1-2.6.3 i podsumowano w Tab. 75. Wyniki analizy przedstawiono Tab. 79.

Wykazano, że zmiana założenia w zakresie liczebności populacji (liczba pacjentów oszacowana w oparciu o dane dotyczące zachorowalności na raka szyjki macicy) spowoduje [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy względem scenariusza podstawowego analizy. Zmiana założenia dotyczącego czasu leczenia pembrolizumabem (Keytruda®) z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez z [REDACTED] na 52 tygodnie spowoduje [REDACTED], zarówno w I jak i II roku analizy względem scenariusza podstawowego. Z kolei zmiana założenia dotyczącego intensywności dawki (odstąpiono od uwzględnienia różnych intensywności dawek analizowanych leków) i przyjęcie intensywność dawki wszystkich analizowanych leków na równą 100% spowoduje [REDACTED] zarówno w I jak i II roku analizy względem scenariusza podstawowego.

Tab. 79. Koszty inkrementalne oszacowane w ramach analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe/mniejsze obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ.

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy	[REDACTED]		[REDACTED]	
A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ objęcia refundacją preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® stosowanym w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub paklitakselem i karboplatiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej tj. paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków, monitorowania leczenia poza PL, kwalifikacji i monitorowania w PL, kolejnej linii leczenia oraz zdarzeń niepożądanych. Nie analizowano innych kosztów, gdyż nie stanowiły kosztów różnicujących analizowane terapie. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) i leczenie całości populacji docelowej (100%) chemioterapią z bewacyzumabem lub bez oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację Keytruda® w ramach proponowanego programu lekowego.

Poszczególne scenariusze (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Do parametrów, na podstawie których docelowa liczba pacjentów uległa zmianie w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy należały: [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku pozostałych parametrów stanowiących kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie odnaleziono równie wiarygodnych danych, które mogłyby stanowić alternatywne wartości do przyjętych w scenariuszu podstawowym.

W analizie przyjęto, iż dynamika osiągania populacji docelowej będzie podyktowana [REDACTED]

Koszty terapii Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, komunikaty NFZ oraz dane DGL. Analizę przeprowadzono dla ceny Keytruda® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka. W niniejszym rozdziale ograniczono opis rezultatów do wyników z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka. Wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w poprzednich rozdziałach analizy. Z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu podstawowym liczebność populacji, która mogłaby skorzystać z wnioskowanej technologii oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczeniem analizy jest brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności i chorobowości raka szyjki macicy w Polsce, stąd liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy na podstawie danych KRN. Ostatnie dane KRN pochodzą z 2020 roku. Rok 2020 był pierwszym rokiem z pandemią COVID-19, co mogło znacząco wpłynąć na sytuację epidemiologiczną w zakresie nowotworów. Z uwagi na pandemię COVID-19 i dług zdrowotny nie założono spadku umieralności. W związku z powyższym w obliczeniach przyjęto liczbę zgonów raportowanych w 2019 roku. Nie odnaleziono aktualnych i specyficznych dla Polski danych względem parametrów dotyczących: rozkładu pacjentek między stopnie zaawansowania raka szyjki macicy wg skali FIGO, odsetka pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, ale nie kwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, czy odsetka pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-1, a dane światowe mogą nie odzwierciedlać specyfiki systemu ochrony zdrowia w Polsce. Finalnie zdecydowano się na przyjęcie założeń, które pochodziły z ostatnio ocenianej analizy wpływu na budżet w leczeniu chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (BIA Avastin 2020). Założenia w BIA Avastin nie były poddawane krytyce w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA). Do niepewnych parametrów w oszacowaniu populacji docelowej należą również częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1 oraz odsetek pacjentek wykazujących ekspresję PD-L1 z CPS  $\geq 1$ .

[REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na niepewność w.w. założeń zostały one przetestowane w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny oraz maksymalny), jak też w ramach analizy wrażliwości.



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

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

## 6 Wnioski

Należy jednocześnie wskazać, że obecnie w Polsce nie istnieje żaden program lekowy dotyczący leczenia raka szyjki macicy. Wprowadzenie proponowanego programu lekowego może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej. Schematy skojarzone z lekiem Keytruda® stanowią pierwsze i jedyne schematy immunoonkologiczne, których stosowanie wykazało wysoką skuteczność w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u pacjentek kwalifikujących się i niekwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem. Keytruda® w leczeniu skojarzonym z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez zapewnia znaczącą poprawę w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do leczenia standardowego z bewacyzumabem lub bez u wszystkich pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$ .

## 7 Aneks

### 7.1 Projekt programu lekowego

#### LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10: C53)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Program obejmuje leczenie chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab w <i>pierwszej linii terapii</i> w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub z paklitakselem i karboplatiną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gruczołowy, gruczołowo-płaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy rak szyjki macicy;</li> <li>2) histologicznie lub w inny sposób potwierdzony przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy u pacjentek niepoddanych wcześniej chemioterapii ogólnoustrojowej (z wyjątkiem przypadków stosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie jonizujące) i niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii;</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie histologiczne potwierdzające rozpoznanie raka szyjki macicy;</li> <li>2) ocena ekspresji PD-L1 z określeniem CPS (<i>combined positive score</i>), oznaczona zwalidowanym testem;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenie stężenie bilirubiny;</li> <li>5) oznaczenie aktywności transaminaz (alaninowej, AlAT; asparaginianowej, AspAT);</li> <li>6) stężenie kreatyniny;</li> <li>7) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT);</li> <li>8) oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny (PTT) lub częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);</li> <li>9) badanie ogólne moczu;</li> <li>10) oznaczenie poziomu T3, T4 i TSH;</li> <li>11) diagnostyka zakażenia HBV, HCV i HIV;</li> </ol>

<p>3) potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) <math>\geq 1</math>, oznaczona zvalidowanym testem;</p> <p>4) stan sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG;</p> <p>5) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnej wersji kryteriów RECIST;</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>8) nieobecność objawowych przerzutów do OUN;</p> <p>9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>10) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;</p> <p>11) nieobecność aktywnych chorób infekcyjnych (HBV, HCV i HIV), które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie pacjentki do programu;</p> <p>12) u pacjentek zdolnych do rozrodu w opinii lekarza - stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych przez cały okres stosowania leczenia oraz przez 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki pembrolizumabu;</p> <p>13) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>		<p>12) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym u pacjentek zdolnych do rozrodu w opinii lekarza;</p> <p>13) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>14) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>15) badanie obrazowe (tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej) lub ocena histologiczna lub inne badanie umożliwiające potwierdzenie nawrotu lub przerzutów;</p> <p>16) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wykonanie badań w ppkt. 7) i 8) niezbędne jest tylko w przypadku stosowania pembrolizumabu łącznie z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem</b></p> <p>1) morfologia krwi;</p> <p>2) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAt);</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAt);</p> <p>6) badanie ogólne moczu;</p> <p>7) oznaczenie poziomu TSH;</p> <p>8) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p>
---	--	--



<p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do niniejszego programu lekowego.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie pembrolizumabem trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia pacjentki z leczenia raka szyjki macicy w programie lekowym:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; w sytuacji wątpliwej, a gdy stan pacjentki jest stabilny klinicznie, możliwe jest kontynuowanie leczenia aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tyg.;</li> </ol>		<p>Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu terapii.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia pembrolizumabem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa lub inne, w zależności od sytuacji klinicznej;</li> <li>2) Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia;</li> <li>3) Badania należy wykonywać nie rzadziej, niż co 12 tygodni w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p><b>4) Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjentki danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie</li> </ol>
--	--	--

<p>Podawanie pembrolizumabu jest dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjentki jest stabilny i lekarz ustalił, że pacjentka odnosi korzyści kliniczne;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) opinia lekarza prowadzącego o braku korzyści klinicznych z kontynuacji leczenia pembrolizumabem;</li> <li>3) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</li> <li>4) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według klasyfikacji ECOG;</li> <li>5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w odpowiednich, aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych;</li> <li>6) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiająca kontynuację leczenia;</li> <li>7) okres ciąży lub karmienia piersią.</li> </ol>		<p>elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	--	--

## 7.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 80. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 11 grudnia 2023 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>◦ docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>◦ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;</li> </ul> </li> </ul>	Rozdział 2.1.1
	Rozdział 2.1.2
	Rozdział 2.1.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 2.1.4 <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);</li> </ul>	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);</li> </ul>	Rozdział 2.1.4, Tab. 48
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;</li> </ul>	Nie dotyczy Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).</li> </ul>	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.1.4
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Wykonano
<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Bibliografia
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	










## Spis rysunków

Ryc. 1. Porównanie liczby zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce według danych KRN, MPZ oraz raportu ICO, w 2019 i 2020 roku. ....	38
Ryc. 2. Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce w latach 1999-2019 według danych KRN (KRN) oraz ekstrapolacja danych na lata 2020-2025 (oszacowania własne na podstawie wyznaczonej linii trendu). ....	49
Ryc. 3. Dynamika osiągnięcia populacji docelowej w 1. roku trwania programu lekowego w poszczególnych wariantach analizy (oszacowania własne).....	53
Ryc. 4. Przebieg krzywej czasu leczenia z badania KEYNOTE-826.....	57

## Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO. ....	7
Tab. 2. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	12
Tab. 3. Liczba nowych zachorowań na raka płuca w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	14
Tab. 4. Oszacowane liczebności populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....	14
Tab. 5. Liczba zgonów z powodu raka urotelialnego w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	16
Tab. 6. Liczba nowych zachorowań na raka głowy i szyi w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	17
Tab. 7. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....	18
Tab. 8. Liczba nowych zachorowań na raka nerki w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	19
.....	20
.....	20
Tab. 11. Liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	21
Tab. 12. Liczebności populacji z rakiem jelita grubego. ....	22
Tab. 13. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	22
Tab. 14. Liczba nowych zachorowań na raka jelita cienkiego w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	23
Tab. 15. Liczba nowych zachorowań na raka dróg żółciowych w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	24
Tab. 16. Liczba nowych zachorowań na raka przetyku w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	25
Tab. 17. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby. ....	26
Tab. 18. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem. ....	27
Tab. 19. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii. ....	27
Tab. 20. Odsetek pacjentów z PD-L1 $\geq 10$ . ....	27
Tab. 21. Szacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem przetyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem - podsumowanie wykorzystanych wartości. ....	28
Tab. 22 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....	28
Tab. 23. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka w populacji osób dorosłych (wiek 15+). ....	28
Tab. 24. Roczna liczba zachorowań na raka połączenia przetykowo-żołądkowego. ....	29
Tab. 25. Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stadium choroby. ....	30

Tab. 26. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem. ....	30
Tab. 27. Liczba nowych zachorowań na raka piersi w populacji osób dorosłych (wiek 15+).....	31
 .....	32
 .....	32
 .....	32
 .....	33
 .....	33
Tab. 33. Liczba nowych zachorowań na raka endometrium. ....	34
Tab. 34. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.....	35
Tab. 35. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	35
Tab. 36. Liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce w latach 2010-2020 według danych KRN (KRN).....	39
Tab. 37. Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby na podstawie danych z badania Quinn 2006 za BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020, Quinn 2006).....	40
Tab. 38. Odsetek pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym oraz w stadium IVB rakiem szyjki macicy kwalifikujących się do chemioterapii na podstawie opinii ekspertów z BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020, Tab.98). ....	41
Tab. 39. Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii na podstawie opinii ekspertów z BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020, Tab.98). ....	41
Tab. 40. Odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1 na podstawie danych z BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020, Tab.99). ....	41
 .....	42
Tab. 42. Odsetki pacjentek z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z badań epidemiologicznych włączonych do przeglądu systematycznego Hu 2022. ....	43
 .....	44
Tab. 44. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. ....	44
Tab. 45. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	44
Tab. 46. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. ....	46

Tab. 47. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w różnych wariantach analizy. ....	51
Tab. 48. Liczebności populacji leczonych pembrolizumabem w kolejnych latach refundacji w scenariuszach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym analizy. ....	52
Tab. 49. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji. ....	53
Tab. 50. Koszty pembrolizumabu w wariacie bez oraz z RSS na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę. ....	58
Tab. 51. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii. ....	61
[REDACTED] .....	61
Tab. 53. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 143/2023/DGL ujedn. ....	62
Tab. 54. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 165/2023/DGL ujedn. ....	62
Tab. 55. Podsumowanie łącznego kosztu diagnostyki i monitorowania leczenia. ....	62
Tab. 56. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Keytruda® (Zarządzenie 143/2023/DGL ujedn.).....	63
Tab. 57. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie nr 143/2023/DGL ujedn.).....	63
Tab. 58. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 165/2023/DGL ujedn.).....	64
Tab. 59. Monitorowanie skuteczności leczenia chemioterapią - koszt roczny. ....	64
Tab. 60. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.).....	64
Tab. 61. Podsumowanie łącznego kosztu kolejnej linii leczenia. ....	65
[REDACTED] .....	65
[REDACTED] .....	65
[REDACTED] .....	65
Tab. 65. Oszacowanie kosztów substancji czynnych stosowanych w monoterapiach w kolejnej linii leczenia. ....	67
Tab. 66. Podsumowanie łącznego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych. ....	68
Tab. 67. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022).....	68
Tab. 68. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego. ....	69
Tab. 69. Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1999-2020 według danych KRN (KRN).....	70
Tab. 70. Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby w podejściu opartym	



o zapadalność wg KRN na podstawie danych z badania Quinn 2006 za BIA dla leku Avastin (BIA Avastin 2020, Quinn 2006).....	71
Tab. 71. Rozkład informacji o stopniu zaawansowania nowotworu szyjki macicy w bazie KRN dla nowych pacjentów (Więckowska 2015). ....	72
Tab. 72. Kategoryzacja względem stopnia zaawansowania nowotworu nowych pacjentów, których nie zarejestrowano w bazie KRN (Więckowska 2015). ....	72
Tab. 73. Rozkład zachorowalność względem stopnia zaawansowania nowotworu dla lat 2010-2012 (Więckowska 2015).....	73
Tab. 74. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w oparciu o dane KRN dotyczące zapadalności na raka szyjki macicy (analiza wrażliwości). ....	73
Tab. 75. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	75
.....	77
.....	81
.....	85
Tab. 79. Koszty inkrementalne oszacowane w ramach analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe/mniejsze obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ. ....	88
Tab. 80. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).....	97

## Bibliografia



- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- AOTMiT 147/2020** Analiza ekonomiczna. Avastin® (Bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. AOTMiT, zlec. 147/2020.  
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6824-147-2020-zlc> [dostęp: 10.06.2023].
- AE 2023** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w 1. linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Analiza Wpływu na Budżet. Warszawa 2023.
- 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.
- Bernards 2013** Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GAP, et al. No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. Ann Oncol. 2013;24(12):3056-60.
- Berry 2014** Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. J Thorac Dis. 2014;6 Suppl 3(Suppl 3):S289-S297.
- BIA Avastin 2020** HTA Consulting. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022.
- 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** HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020.
- BIA Keytruda 2022** HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu pooperacyjnym raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022.
- BIA Keytruda 2022 w raku piersi** HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022.
- cancerresearchuk.org** <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-One>, [dostęp 18.05.2023].
- Chen 2020** Chen H, Xia B, Zheng T, et al. Immunoscore system combining CD8 and PD-1/PD-L1: A novel approach that predicts the clinical outcomes for cervical cancer. Int J Biol Markers. 2020; 35(1): 65-73.
- ChPL Keytruda®** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.04.2023]

<b>ChPL Paklitaksel</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Paclitaxel Kabi.
<b>ChPL Bewacyzumab</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Avastin. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 26.05.2023].
<b>Chung 2019</b>	Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2019; 37(17): 1470-1478.
<b>Cotes Sanchís 2020</b>	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. <i>PLoS One.</i> 2020 Jul 31;15(7):e0235848. doi: 10.1371/journal.pone.0235848. PMID: 32735623; PMCID: PMC7394396.
<b>Dicken 2005</b>	Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. <i>Ann Surg.</i> 2005 Jan;241(1):27-39.
<b>DGL 2023</b>	NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2023 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8382.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8382.html</a> [dostęp: 26.05.2023].
<b>Donizy 2015</b>	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. <i>Anticancer Res.</i> 35(1):351-358.
<b>Enwere 2017</b>	Enwere EK, Kornaga EN, Dean M, et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. <i>Mod Pathol</i> 2017; 30(4): 577-586.
<b>Feng 2018</b>	Feng M, Xu L, He Y, et al. Clinical significance of PD-L1 (CD274) enhanced expression in cervical squamous cell carcinoma. <i>Int J Clin Exp Pathol</i> 2018; 11(11): 5370-5378.
<b>Ferris 2016</b>	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. <i>N Engl J Med</i> , 375(19), 1856-1867.
<b>Grochot 2019</b>	Grochot RM, Brollo J, Neto FR, et al. Expression of PD-L1 in cervical carcinoma and its impact on survival associated with T-cell infiltration and FoxP3 expression. <i>Cancer Manag Res</i> 2019; 11: 4597-4605.
<b>Guan 2021</b>	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. <i>Front Oncol.</i> 2021 Nov 25;11:712760.
<b>Hu 2022</b>	Hu T, Wan X, Wu H, Cheng X, Xu S. Predictive values of PD-L1 expression for survival outcomes in patients with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Ginekol Pol</i> 2022;93(10):767-774.
<b>ICO 2023</b>	Bruni L, Albero G, Serrano B et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Poland. Summary Report 10 March 2023.

<b>Jim 2017</b>	Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, Espey DK, Wiggins CL, Weir HK. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. <i>Cancer</i> . 2017;123 Suppl 24(Suppl 24):4994-5013.
<b>Johnstone 2014</b>	Johnstone, T. C., Park, G. Y., & Lippard, S. J. (2014). Understanding and improving platinum anticancer drugs-phenanthriplatin. <i>Anticancer research</i> , 34(1), 471-476.
<b>[REDACTED]</b>	<b>[REDACTED]</b>
<b>Karim 2009</b>	Karim R, Jordanova ES, Piersma SJ, et al. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+ T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma. <i>Clin Cancer Res</i> 2009; 15(20): 6341-6347.
<b>Kawachi 2018</b>	Kawachi A, Yoshida H, Kitano S, et al. Tumor-associated CD204 M2 macrophages are unfavorable prognostic indicators in uterine cervical adenocarcinoma. <i>Cancer Sci</i> 2018; 109(3): 863-870.
<b>KEYNOTE-355</b>	Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. <i>Lancet</i> 2020; 396: 1817-28.
<b>KEYNOTE-590</b>	Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Oriden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2021 Aug 28;398(10302):759-771.
<b>KEYNOTE-826</b>	Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2021;385(20):1856-1867.
<b>Kim 2017</b>	Kim M, Kim H, Suh DH, et al. Identifying Rational Candidates for Immunotherapy Targeting PD-1/PD-L1 in Cervical Cancer. <i>Anticancer Res</i> . 2017; 37(9): 5087-5094.
<b>KRN</b>	<a href="https://onkologia.org.pl/pl/raporty">https://onkologia.org.pl/pl/raporty</a> [dostęp: 18.05.2023]
<b>Ługowska 2012</b>	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.
<b>Miyasaka 2020</b>	Miyasaka Y, Yoshimoto Y, Murata K, et al. Treatment outcomes of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy and the prognostic impact of tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes in pre-treatment biopsy specimens: a multi-institutional retrospective study. <i>J Radiat Res</i> 2020; 61(2): 275-284.
<b>MPZ</b>	<a href="https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/">https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/</a> [dostęp 18.05.2023]
<b>MZ 2021</b>	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.



<b>NFZ 2022</b>	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2022 roku. <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a> [dostęp: 04.01.2024]
<b>Negoi 2015</b>	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.
<b>Neugut 2001</b>	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: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6933/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6933/</a> [dostęp 18.05.2023].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych</a> [dostęp: 09.01.2024]
<b>Oliveira 2019</b>	Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. <i>Front Oncol</i> 2019;9:396.
<b>PTOK 2013</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Mądry R, Kornafel J. Nowotwory kobiecego układu płciowego. Publikacja w dniu 01.03.2013.
<b>PTOK 2021</b>	Wysocki P., Chłosta P., Chrzan R., Czech A. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja. <i>Via Medica</i> 2021, tom 7, nr 4
<b>Program Polityki Zdrowotnej</b>	Ogólnopolski program profilaktyki zdrowotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
<b>Quinn 2006</b>	Quinn MA, Benedet JL, Odicino F et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> 2006;95 Suppl 1:543-103.
<b>Reddy 2017</b>	Reddy OL, Shintaku PI, Moatamed NA. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. <i>Diagn Pathol</i> 2017;12(1):45.
<b>Seer 2021</b>	Cancer Stat Facts: Uterine Cancer, 2021, <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html</a> , [dostęp 18.05.2023]
<b>Siebenhüner 2021</b>	Siebenhüner AR, De Dosso S, Helbling D, Astaras C, Szturz P, Moosmann P, Pederiva S, Winder T, Von Burg P, Borner M. Advanced Gastric Cancer: Current Treatment Landscape and a Future Outlook for Sequential and Personalized Guide: Swiss Expert Statement Article. <i>Oncol Res Treat</i> . 2021;44(9):485-494.
<b>Siegel 2021</b>	Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2021 Jan;71(1):7-33.
<b>Suchocki 2002</b>	Suchocki S, Bojarski M, Sleboda H. Occurrence of the cervix, corpus and ovarian carcinoma in the years 1984-2001 in women hospitalized in the Gynecological-Obstetric Hospital in Walbrzych. <i>Ginekol. Pol</i> 2002; 73(11):1138-1141.
<b>Syeda 2020</b>	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. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 134(1), 17.
<b>Tamura 2019</b>	Tamura K, Hasegawa K, Katsumata N, et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with uterine cervical cancer, uterine corpus cancer, or soft tissue sarcoma: Multicenter, open-label phase 2 trial. <i>Cancer Sci</i> . 2019; 110(9): 2894-2904.

Tarłowska 1965	Tarłowska L, Rustowski J, Nozdryn-Plotnicki B. Invasive uterine cervix cancer in the material of the Warsaw Institute of Oncology in 1950-1957. Ginekol. Pol 1965 36(3):309-314.
Tomczak 2017	Tomczak P, Postępy w leczeniu raka nerki, Onkologia 2017.
Tsuchiya 2020	Tsuchiya T, Someya M, Takada Yu, et al. Association between radiotherapy-induced alteration of programmed death ligand 1 and survival in patients with uterine cervical cancer undergoing preoperative radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2020; 196(8): 725-735.
Uchwała Rady NFZ Nr 8/2023/IV	<a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html</a> [dostęp: 1.05.2023]
Ustalenia z Advisory Board	Ustalenia z Advisory Board w dniu 24.04.2023r. Dokument dołączony do wniosku.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Wang 2018	Wang S, Li J, Xie J, et al. Programmed death ligand 1 promotes lymph node metastasis and glucose metabolism in cervical cancer by activating integrin B4/SNAI1/SIRT3 signaling pathway. Oncogene. 2018; 37(30): 4164-4180.
Więckowska 2015	Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele Tom I: Onkologia. Warszawa 2015 r. <a href="http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf">http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf</a> [dostęp: 18.05.2023]
	
Zarządzenie nr 143/2023/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 143/2023/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie <b>programy lekowe</b> . <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2030/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2030/</a> [dostęp: 04.01.2024].
Zarządzenie nr 165/2023/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 165/2023/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie <b>chemioterapii</b> . <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2066/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2066/</a> [dostęp: 04.01.2024].
Zarządzenie nr 103/2023/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 103/2023/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju <b>ambulatoryjna opieka specjalistyczna</b> . <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1906/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1906/</a> [dostęp: 04.01.2024].
Zhang 2013	Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. World J Gastroenterol. 2013;19(34):5598-5606.