

# Analiza Wpływu na Budżet Płatnika

## KEYTRUDA (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. [REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę MSD Polska Sp. z o. o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 21 maja 2024 r.

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

## Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	8
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....	12
1 Cel analizy.....	13
2 Metodyka .....	13
2.1 Porównywane scenariusze .....	14
2.2 Perspektywa analizy.....	14
2.3 Horyzont czasowy .....	15
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Keytruda oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
4 Populacja docelowa.....	20
4.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku .....	20
4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	26
4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana .....	29
4.3.1 Czerniak.....	32
4.3.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) .....	33
4.3.3 Klasyczny chłoniak Hodgkina .....	34
4.3.4 Rak urotelialny.....	34
4.3.5 Raki płaskonabłonkowy głowy i szyi .....	35
4.3.6 Rak nerkowokomórkowy.....	35
4.3.7 Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) .....	36
4.3.7.1 Rak jelita grubego z MSI-H/dMMR .....	36
4.3.7.2 Rak endometrium z MSI-H/dMMR .....	37
4.3.7.3 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych z MSI-H lub dMMR.....	37
4.3.8 Rak przełyku .....	37
4.3.9 Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC) .....	38
4.3.10 Rak endometrium .....	38
4.3.11 Rak szyjki macicy (RSM) .....	38

4.3.12	Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.....	39
4.3.13	Podsumowanie .....	41
5	Czas trwania leczenia (TTTD).....	42
6	Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentek .....	44
6.1	Scenariusz istniejący .....	45
6.2	Scenariusz nowy .....	46
7	Warianty skrajne analizy (minimalny i maksymalny).....	48
8	Analiza kosztów .....	48
8.1	Ceny jednostkowe leków .....	49
8.2	Dawkowanie leków .....	50
8.3	Koszty podania leków .....	52
8.4	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii.....	53
9	Podsumowanie danych wejściowych modelu .....	55
10	Założenia wariantów analizy wrażliwości .....	56
11	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń .....	57
12	Wyniki analizy wpływu na budżet .....	58
12.1	Wariant podstawowy .....	58
12.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	58
12.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	60
12.1.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Keytruda we wnioskowanym programie lekowym.....	62
12.2	Wariant minimalny .....	63
12.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	63
12.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	65
12.2.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Keytruda we wnioskowanym programie lekowym.....	67
12.3	Wariant maksymalny .....	67
12.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka .....	67
12.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka .....	69
12.3.3	Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Keytruda we wnioskowanym programie lekowym.....	71
12.4	Wyniki analizy wrażliwości.....	71

---

12.4.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) .....	71
12.4.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	73
13	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	75
14	Aspekty etyczne i społeczne .....	76
15	Dyskusja i ograniczenia .....	77
16	Wnioski końcowe .....	78
17	Załączniki .....	80
17.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	80
17.2	Dane z przetargów na dostawy leków z 2024 r. ....	81
	Spis Tabel .....	82
	Spis Wykresów .....	84
	Piśmiennictwo .....	85

## Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza efektywności klinicznej
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CHT, CTH	Chemioterapia
CIS-PT	Cisplatyna
C-PT	Karboplatyna
CZN	Cena zbytu netto
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. <i>Deficient Mismatch Repair</i> )
DOS	Dostarlimab
DOX	Doksorubicyna
EC	Rak endometrium (z ang. <i>Endometrial Cancer</i> )
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i> )
IFO	Ifosfamid
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MSI-H	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability-High</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>Non-Small-Cell Lung Carcinoma</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAC	Paklitaksel
PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i> )
PEMBRO	Pembrolizumab
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

---

PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RDI	Rzeczywiste intensywności dawkowania (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
TTTD	Czas trwania leczenia (z ang. <i>Time To Treatment Discontinuation</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii, w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Analiza została wykonana na zlecenie firmy MSD Polska Sp. z o. o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, 1 fiol. a 4 ml 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

### Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji leku Keytruda w monoterapii w leczeniu

zaawansowanego lub nawrotowego EC z MSI-H/dMMR) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego leku do refundacji);

- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Keytruda 2024*);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Keytruda.

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **scenariuszu istniejącym**, zgodnie z którym produkt Keytruda (pembrolizumab) nie jest refundowany w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H lub dMMR. W scenariuszu istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowana jest monoterapia dostarlimabem w ramach programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (*MZ 18/03/2024*);
- **scenariuszu nowym**, w którym zakłada się, że Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Keytruda spowoduje zmiany w udziałach stosowanej technologii medycznej wynikające ze stopniowego i częściowego zastąpienia technologii opcjonalnej aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu (dostarlimab) przez terapię produktem leczniczym Keytruda.



W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy zakładając, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 1 stycznia 2025 roku; horyzont analizy obejmuje zatem pełne lata kalendarzowe 2025-2026 (przedział czasowy od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2026 r.). Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty nabycia i podania leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym, a także w tym koszty identyfikacji aberracji MSI-H/dMMR. Wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Keytruda obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równoległe w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Obliczenia przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii (prognozowane odsetki pacjentek diagnozowanych z EC z MSI-H/dMMR). Wariant podstawowy analizy uzupełniono o analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Keytruda ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenie

Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel.

## Wyniki

### Liczebność populacji

Łączna liczebność populacji docelowej (potencjał rynkowy leku Keytruda w rozważanym wskazaniu) wynosi [ ] pacjentek w 2025 roku oraz [ ] pacjentek w 2026 roku.

Oszacowana – w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii – liczba pacjentek włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Keytruda wynosi kolejno [ ] (Rok 1) i [ ] (Rok 2) w wariantcie podstawowym.

### Analiza wpływu na budżet (z uwzględnieniem RSS dla Keytruda)

#### Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [ ] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [ ] oraz [ ] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

wnioskowanej technologii do programu (01.2025-12.2026).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Keytruda w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED] (Rok 1) oraz [REDACTED] (Rok 2).

#### ***Warianty skrajne: minimalny i maksymalny***

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [REDACTED] oraz [REDACTED], a w wariantcie maksymalnym - [REDACTED] oraz [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium.

#### ***Analiza wrażliwości***

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Keytruda wiązało się z [REDACTED] z perspektywy płatnika. Największy wzrost wyników inkrementalnych uzyskano w wariantcie zakładającym wolniejsze tempo przejmowania udziałów chemioterapii przez immunoterapię ([REDACTED] w Roku 1, [REDACTED] w Roku 2) oraz przy podniesieniu ceny produktu leczniczego Keytruda o 10% (zmiana w Roku 1 i 2 kolejno o [REDACTED] i [REDACTED]). Z kolei największe obniżenie wyniku inkrementalnego uzyskano przy obniżeniu ceny produktu leczniczego Keytruda o 10% (zmiana w Roku 1 i 2 kolejno [REDACTED]) oraz w wariantcie zakładającym przejęcie [REDACTED] udziałów dostarlimabu przez pembrolizumab w połowie drugiego roku horyzontu analizy ([REDACTED] w Roku 1 i [REDACTED] w Roku 2).

#### ***Analiza wpływu na budżet (bez uwzględnienia RSS dla Keytruda)***

##### ***Wariant podstawowy***

W wariantcie podstawowym analizy, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2025-12.2026).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Keytruda w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED] (Rok 1) oraz [REDACTED] (Rok 2).

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią wniosku refundacyjnego, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Keytruda.

##### ***Warianty skrajne: minimalny i maksymalny***

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] oraz [REDACTED], a w wariantcie maksymalnym – [REDACTED] oraz [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium.

##### ***Analiza wrażliwości***

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Największą zmianę wyników względem wyniku analizy podstawowej uzyskano w wariantach testujących zmianę ceny produktu leczniczego Keytruda o +/- 10% (zmiana o ██████ w Roku 1 i ██████ w Roku 2) oraz w analogicznych wariantach sprawdzających wpływ zmiany cen jednostkowych pozostałych substancji czynnych o +/- 10% (zmiana o ██████ w Roku 1 i ██████ w Roku 2). W pozostałych wariantach analizy zmiana wyniku względem wyniku inkrementalnego analizy nie wynosiła więcej niż 50%.

## Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Keytruda we wnioskowanej populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego ██████ w stosunku do stanu istniejącego o ██████ rocznie w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS oraz ██████ w analizie bez RSS. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników - w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Keytruda we wnioskowanej populacji będzie się wiązać ██████ dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Keytruda we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy zmiany zasad diagnostyki.

Poszerzenie programu lekowego o pembrolizumab będzie dla pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium stanowiło szansę skuteczną i bezpieczną terapię, a tym samym szansę na dłuższe życie i poprawę jego jakości, w tym poziomu życia zawodowego oraz prywatnego. Immunoterapia stanowi szczególną szansę na leczenie dla pacjentek z cechą MSI-H/dMMR, gdyż u tych chorych odnotowuje się jednocześnie zwiększoną ekspresję receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) oraz jego liganda, PD-L1, zarówno na komórkach nowotworowych, jak i limfocytach naciekających. Korzyść kliniczna z zastosowania pembrolizumabu została również dostrzeżona m.in. przez polskich ekspertów klinicznych (PTGO 2023), którzy w najnowszych rekomendacjach wymieniają lek jako opcję zalecaną w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, ze statusem MSI-H/dMMR.

**ANALIZA**

**WPŁYWU**

**NA BUDŻET PŁATNIKA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w monoterapii, w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w ramach programu lekowego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy MSD Polska Sp. z o. o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda, 1 fiol. a 4 ml 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,

w ramach programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Keytruda 2024*.

## 2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji leku Keytruda w monoterapii w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego EC z MSI-H/dMMR) oraz nowym (stan po rozpoczęciu refundacji wnioskowanej interwencji);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Keytruda 2024*);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Keytruda.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych lub ich niskiej jakości korzystano ze źródeł zagranicznych.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o kluczowe które mają największy wpływ na stosowanie technologii (prognozowane odsetki pacjentek diagnozowanych z EC z MSI-H/dMMR). Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu (szczegóły w Rozdziale 8).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel. Wszystkie obliczenia dotyczące liczebności populacji oraz wydatków w modelu przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone w celu zachowania przejrzystości prezentacji.

## 2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt Keytruda (pembrolizumab) nie jest refundowany w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H lub dMMR. W scenariuszu istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowana jest monoterapia dostarlimabem w ramach programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (MZ 18/03/2024).

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Keytruda spowoduje zmiany w udziałach aktualnie stosowanej technologii medycznej (dostarlimab) wynikające ze stopniowego i częściowego zastąpienia jej przez terapię produktem leczniczym Keytruda.

## 2.2 Perspektywa analizy

Wyniki analizy oszacowano z perspektywy **podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii EC (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego (w tym wnioskowaną interwencję), w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

### 2.3 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy zakładając, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 1 stycznia 2025 roku; horyzont analizy obejmuje zatem pełne lata kalendarzowe 2025-2026 (przedział czasowy od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2026 r.).

W zapisach wymagań minimalnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet zdefiniowany został jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii (MZ 24/10/2023). Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku, przy czym horyzont nie powinien być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

Podobnie, wytyczne oceny technologii medycznych zalecają w analizie wpływu na budżet przyjęcie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku, tj. do osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów lub przedział czasu obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

Przyjęte w analizie podstawowej prognozy udziałów wnioskowanej technologii zakładają osiągnięcie stabilnej liczby nowo włączanych pacjentek już w pierwszych latach refundacji, co uzasadnia przyjęcie horyzontu dwuletniego. Ponadto, zgodnie z Ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 r. pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na okres dwóch lat (Ustawa 2011), zatem uwzględnienie dłuższego horyzontu wiązałoby się po pierwsze z założeniem, że po upływie obowiązywania decyzji refundacyjnej nastąpi jej automatyczne przedłużenie na kolejny okres, a po drugie, że nastąpi to na niezmiennych warunkach cenowych.

### 3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Keytruda oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Keytruda jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach następujących programów lekowych (MZ 18/03/2024):

- „B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18 – C20)”, w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);
- „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)” oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia):
  - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  – pembrolizumab w monoterapii,
  - rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
  - rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną;
- „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC), we wskazaniach:
  - leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu,
  - leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC);
- „B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” w ramach leczenia adiuwantowego chorych na raka nerki;



- „B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, we wskazaniu płaskonabłonkowy rak jamy ustnej, gardła lub krtani (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32):
  - Leczenie pembrolizumabem dorosłych pacjentów z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi:
    - a) ekspresja CPS  $\geq 1$  – pembrolizumab w monoterapii w przypadku wolnej progresji oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem,
    - b) ekspresja CPS  $\geq 1$  – pembrolizumab 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 (możliwość uzyskania szybszej odpowiedzi indukowanej przez chemioterapię);
- „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, we wskazaniach:
  - zaawansowany płaskonabłonkowy rak przełyku (ESCC): leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PDL-1 wg skali CPS  $\geq 10$  (I linia leczenia),
  - zaawansowany gruczolakorak przełyku (EAC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (AEG): leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 10$  (I linia leczenia);
- „B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, we wskazaniu leczenia czerniaka skóry lub błony śluzowej w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV lub leczenia uzupełniającego czerniaka skóry lub błon śluzowych.
- „B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53), we wskazaniu leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

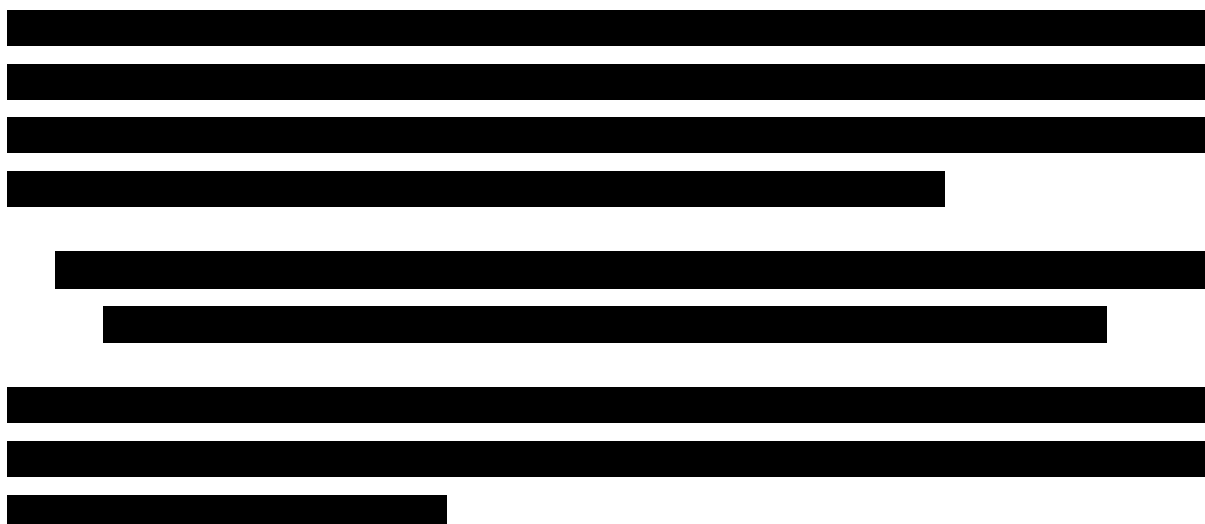
Produkt leczniczy Keytruda 25 mg/ml umieszczony jest w grupie limitowej „1143.0, Pembrolizumab”. Obecne warunki finansowania pembrolizumabu w ramach wymienionych powyżej programów lekowych podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Keytruda (MZ 18/03/2024).

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 <sup>^</sup>	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	13 039,48 zł	14 082,64 zł	14 927,60 zł	14 927,60 zł	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.; <8>B.159.	bezpłatny	0 zł

<sup>^</sup> termin wejścia w życie decyzji: <1><6>2023-03-01/<2><7>2023-01-01/<5>2022-09-01/<3>2023-07-01/<4>2023-09-01/<5>2024-04-01

Zgodnie z wnioskiem stanowiącym przedmiot niniejszej analizy, wnioskowane jest rozszerzenie wskazań, w których pembrolizumab jest objęty refundacją, o wskazanie do leczenia nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w ramach programu lekowego.



Wnioskowane warunki refundacji leku Keytruda podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 2. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Keytruda.

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Keytruda
Substancja czynna	pembrolizumab
Dawka	25 mg/ml
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka a 4 ml (100 mg pembrolizumabu)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	██████████
Cena hurtowa <sup>2)</sup>	██████████

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Keytruda
Cena hurtowa brutto <sup>3)</sup>	[REDAKTED]
Grupa limitowa	Obecnie istniejąca grupa limitowa „1143.0, Pembrolizumab”
Podstawa limitu w grupie	tak
Wysokość limitu finansowania	[REDAKTED]
Poziom odpłatności	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł

[REDAKTED]	[REDAKTED]
------------	------------

1) Wnioskowana cena hurtowa pomniejszona o marżę hurtową naliczoną od ceny zbytu netto;

2) Wnioskowana cena hurtowa;

3) Cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8% od ceny hurtowej);

## 4 Populacja docelowa

### 4.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

W epidemiologicznym oszacowaniu maksymalnej liczebności chorych (potencjału) kwalifikujących się do zastosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi dotyczącymi zachorowalności na raka trzonu macicy z Krajowego Rejestru Nowotworów (skorygowane o dane z raportu *Globocan 2020*), a także analizami dotyczącymi leczenia, chorobowości i śmiertelności u pacjentek z rakiem endometrium, oraz systematycznym przeglądem literatury, które odnaleziono w ramach szybkiego przeglądu medycznej bazy danych (*PubMed*) oraz zasobów Internetu (*Google*). W pierwszej kolejności korzystano z danych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku nieodnalezienia takich danych lub ich niskiej jakości korzystano ze źródeł zagranicznych.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego do leczenia pembrolizumabem w monoterapii kwalifikują się dorosłe pacjentki z rakiem endometrium, spełniające łącznie poniższe kryteria:

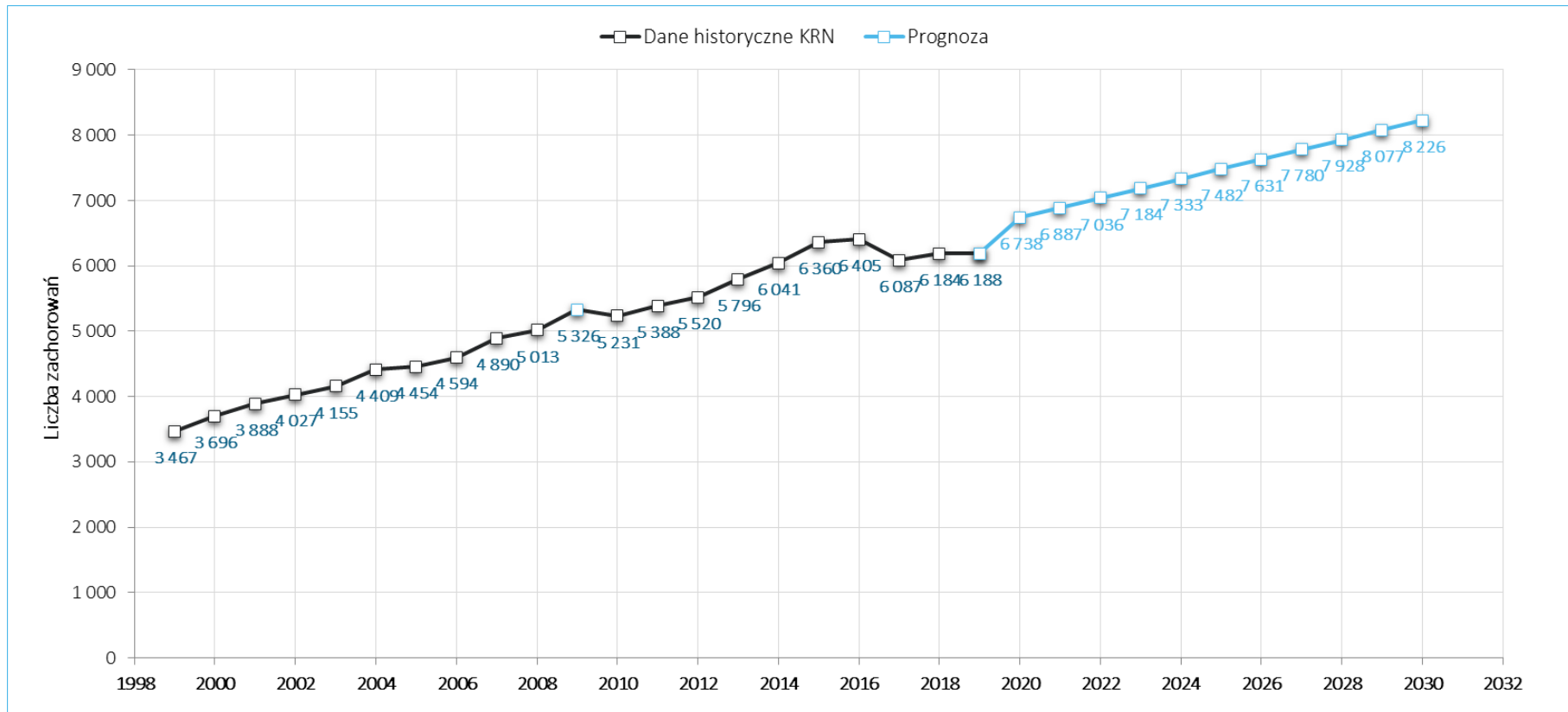
1. potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium  $\geq$ IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;
2. niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii (w przypadku pembrolizumabu)
3. wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę;
4. zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability high*, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu;
5. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
6. wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii;
7. wiek 18 lat i powyżej;
8. stan sprawności 0-1 według skali ECOG;

Szczegółowe omówienie kolejnych etapów oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższych punktach.

### **Liczba nowych zachorowań na raka trzonu macicy (C.54) w Polsce**

Zapadalność na raka trzonu macicy w Polsce przyjęto na podstawie rocznych raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę pacjentek, które zgodnie z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowały na raka trzonu macicy w danym roku. Najnowsze dostępne dane dostępne są dla okresu od 1999 do 2020 r., jednakże w związku z pandemią COVID-19 raportowana liczba zachorowań uległa drastycznej zmianie (6 023 w 2019 r. vs 5 238 w 2020 r.), przez co zdecydowano o pominięciu danych dla 2020 roku. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentek powyżej 15. roku życia. Liczbę nowych zachorowań przeliczono na lata obejmujące horyzont analizy wpływu na budżet (2025-2026) zakładając liniowy wzrost zachorowalności w latach 2020- 2026.

Wykres 1. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce (w oparciu o dane KRN).



Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka trzonu macicy w 2025 r. i w 2026 r. w Polsce wynosi 7 482 oraz 7 631. Według danych z raportu *Globocan 2020* liczba chorych na raka trzonu macicy w 2020 r. wynosiła 9 869, co może wskazywać na niedoszacowanie danych w rejestrze KRN (prognozowana liczba chorych: 6 738 w 2020 r.). W związku z tym dokonano korekty prognozowanej liczby rozpoznań chorych na raka trzonu macicy o dane z *Globocan 2020* ( $9\,869/6\,738 = 1,46$ ), otrzymując prognozowaną liczbę rozpoznań raka trzonu macicy odpowiednio na 10 959 oraz 11 177 w latach 2025 i 2026.

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

### Udział chorych z rakiem endometrium

Nowotwór złośliwy trzonu macicy, któremu zgodnie z klasyfikacją ICD-10 przypisany jest kod C54 (MZ 18/03/2024), obejmuje m.in. raka endometrium zwanego również rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, który jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę (APD Keytruda 2024).

Nie odnaleziono szczegółowych polskich danych dotyczących udziału pacjentek z rakiem endometrium wśród pacjentek z rakiem trzonu macicy, więc dane te zaczerpnięto z raportu *Henley 2018*, dotyczącego częstości występowania raka trzonu macicy oraz związanej z nim śmiertelności pacjentek w latach 1999-2016 w Stanach Zjednoczonych. Po wykluczeniu populacji z typem histologicznym mięsaka endometrialnego uzyskano odsetek chorych w wysokości 96%, otrzymując odpowiednio 10 533 chorych w 1. roku oraz 10 742 w 2. roku analizy.

### Stopień zaawansowania raka endometrium według FIGO

Wnioskowane wskazanie dotyczące leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” obejmuje pacjentki z chorobą zaawansowaną oraz nawrotową.

Liczebność chorych na zaawansowanego raka endometrium (FIGO III/IV) w momencie diagnozy przyjęto na podstawie danych z dokumentów *Więckowska 2015* i *Chmyłko 2010*, odnalezionych we wniosku o objęcie refundacją dostarlimabu w tym samym wskazaniu (*BIA Jemperli 2022*). Ponieważ wyszczególnione publikacje zawierają dane sprzed 10-20 lat (odpowiednio z lat 2010-2012 w *Więckowska 2015* oraz z lat 1982-2001 z *Chmyłko 2010*), przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, w ramach którego odnaleziono rejestr pacjentek z potwierdzonym rakiem endometrium zdiagnozowanym w latach 1960–2014, z ogólnokrajowego Szwedzkiego Rejestru Nowotworów (*Herbst 2023*). Ostatecznie do oszacowania liczby pacjentek względem zaawansowania EC wykorzystano wartość średnią z wymienionych wyżej dokumentów – szczegóły w kolejnej tabeli.

Tabela 3. Odsetek chorych z EC względem stadium zaawansowania wg FIGO.

Stopień zaawansowania EC wg FIGO	Wartość	Źródło
FIGO III/IV	26%	<i>Więckowska 2015</i>
	16%	<i>Chmyłko 2010</i>
	15%	<i>Herbst 2023</i>
	19%	Wartość średnia

Stopień zaawansowania EC wg FIGO	Wartość	Źródło
FIGO I/II	81%	Różnica (100%- 19%)

Następnie przeprowadzono oszacowanie liczebności pacjentek w stadium I/II FIGO, u których pomimo zastosowanego leczenia doszło do nawrotu choroby. Do obliczeń zaczerpnięto dane z analizy *Michalak 2020*, opisaney w *BIA Jemperli 2022* – oszacowana wartość wyniosła 26%.

Zdaniem autorów analizy dla dostarlimabu wartości przedstawione w *Michalak 2020* mogą być zbyt wysokie (względem zestawionych publikacji), jednakże analiza *Michalak 2020* jest dokumentem najbardziej aktualnym w porównaniu do pozostałych dokumentów (*BIA Jemperli 2022*). W ramach przeglądu zasobów internetowych nie odnaleziono nowszych danych dotyczących nawrotów EC ze stadium I/II FIGO, wobec czego uznano za zasadne wykorzystanie wyników *Michalak 2020*. Podsumowanie obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczebność pacjentek z EC względem stadium zaawansowania wg FIGO.

Stadium zaawansowania wg FIGO	Odsetek	Rok 1 (2025)	Rok 2 (2026)	Źródło/komentarz
FIGO I/II	81%	8 541	8 711	Średnia z <i>Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Herbst 2023</i>
nawrót choroby ze stadium I/II FIGO	26%	2 201	2 245	Na podst. <i>Michalak 2020</i>
FIGO III/IV	19%	1 992	2 032	Na podst. <i>Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Herbst 2023</i> (różnica)
łącznie EC nawrotowy lub zaawansowany	-	4 193	4 277	Suma powyższych

#### Liczba pacjentek poddanych chemioterapii opartej na związkach platyny

Następnie oszacowano liczebność pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym (III/IV FIGO) rakiem endometrium, u których w ramach leczenia 1. linii zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny. W wyniku przeglądu zasobów Internetu zidentyfikowano abstrakt konferencyjny *Prabhu 2023*, przedstawiający wyniki wielośrodowego badania retrospektywnego *Endometrial Cancer Health Outcomes-Europe-1st-Line (ECHO-EU-1L; dane z lat 2016-2020)*. Zgodnie z odnalezionymi wynikami, chemioterapię 1 linii opartą na platynach otrzymywało 93%, tj. 3 901 pacjentek w 1. roku oraz 3 979 w 2. roku analizy.

#### Liczba pacjentek kwalifikujących się do 2. linii leczenia

Odsetek chorych na nawrotowego lub zaawansowanego EC, które kwalifikują się do 2. linii leczenia przyjęto na 29% w oparciu o wyniki brytyjskiego badania obserwacyjnego *real-world Heffernan 2022* (dane

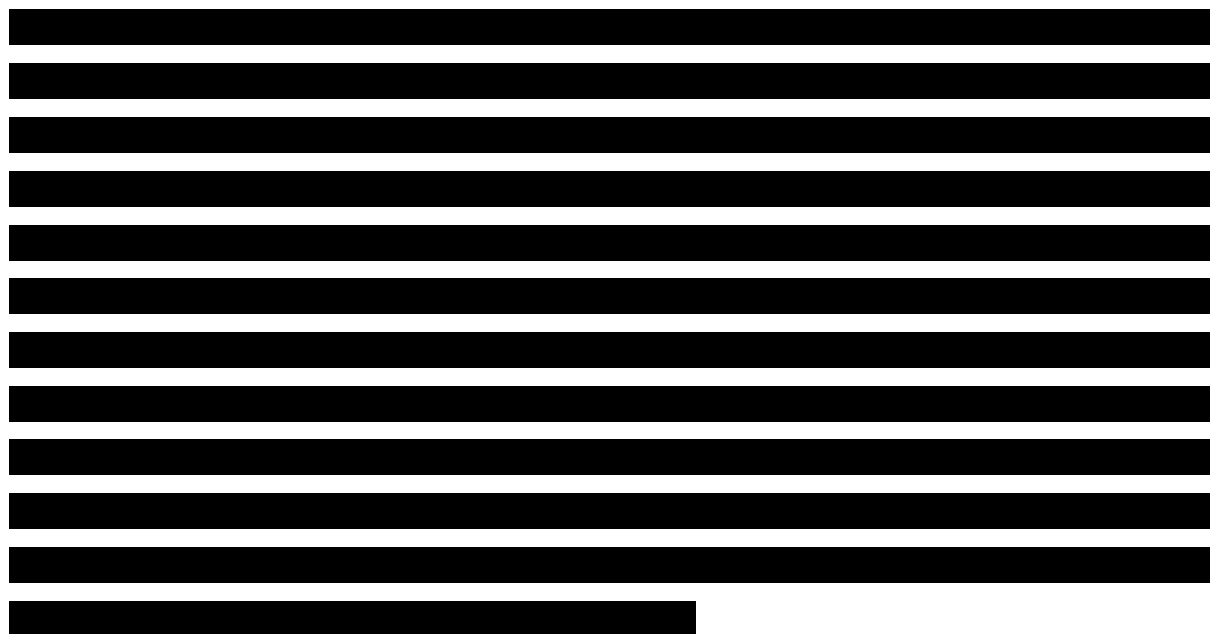
Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)



z lat 2013-2018), odnalezionego w ramach przeglądu zasobów internetowych. Tym samym liczbę pacjentek kwalifikujących się do 2. linii leczenia oszacowano na 1 141 w pierwszym roku oraz 1 164 w drugim roku analizy.

#### Odsetek chorych na EC z MSI-H/dMMR



Odsetek pacjentek z potwierdzoną obecnością raka endometrium z MSI-H/dMMR przyjęto



W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów Internetu odnaleziono nowsze publikacje wskazujące na dużą rozbieżność w ocenie liczebności chorych



(zob. Rozdział 7).

#### Podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

niedopasowania, które kwalifikują się do terapii pembrolizumabem, w pierwszych dwóch latach od zakładanej daty objęcia refundacją produktu Keytruda w rozważanym wskazaniu.

Tabela 5. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej – chore na EC z MSI-H/dMMR.

Kryterium		Rok 1 (2025)	Rok 2 (2026)
Prognozowana liczba rozpoznań ICD-10: C54 „Nowotwór złośliwy trzonu macicy”	-	7 482	7 631
Prognozowana liczba rozpoznań ICD-10: C54- korekta o dane <i>Globocan 2020</i>	1,46	7 482	7 631
Liczba chorych z rakiem endometrium	96,1%	10 533	10 742
Udział chorych w stadium zaawansowania I/II FIGO	81,1%	8 541	8 711
Udział chorych z nawrotem choroby ze stadium I/II FIGO	25,8%	2 201	2 245
Udział chorych w stadium zaawansowania III/IV FIGO	18,9%	1 992	2 032
Łącznie pacjentek w stadium FIGO III/IV ( <i>de novo</i> + nawrót choroby)	-	4 193	4 277
Liczba pacjentek poddanych 1L CTH-Pt	93,0%	3 901	3 979
Liczba chorych poddanych terapii 2L	29,3%	1 141	1 164
Testowanie w kierunku MSI-H/dMMR	■	■	■
Udział chorych na EC z MSI-H/dMMR	■	■	■
<b>Liczba chorych spełniających kryteria (populacja docelowa)</b>	<b>100%</b>	■	■

Łączna liczebność populacji docelowej (potencjał rynkowy leku Keytruda w rozważanym wskazaniu) wynosi ■ pacjentek w 2025 roku oraz ■ pacjentek w 2026 roku.

## 4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Keytruda jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programów lekowych:

- „B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18 – C20) od 1. marca 2023 r. w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);
- „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia):
  - od 1. maja 2018 r. rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  – pembrolizumab w monoterapii,

- od 1. stycznia 2021 r. rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 < 50% –pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny,
- od 1. stycznia 2021 r. rak płaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 < 50% –pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną lub od 1. stycznia 2023 r. NOS, z ekspresją PD-L1 < 50% –pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną;
- „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” od 1. lipca 2023 r. w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC), we wskazaniach:
  - leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu,
  - leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC);
- „B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” od 1. września 2023 r. w ramach leczenia adiuwantowego chorych na raka nerki;
- „B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” od 1. września 2022 r. we wskazaniu płaskonabłonkowy rak jamy ustnej, gardła lub krtani (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32):
  - Leczenie pembrolizumabem dorosłych pacjentów z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi:
    - a) ekspresja CPS  $\geq 1$  – pembrolizumab w monoterapii w przypadku wolnej progresji oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem;
    - b) ekspresja CPS  $\geq 1$  – pembrolizumab 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 (możliwość uzyskania szybszej odpowiedzi indukowanej przez chemioterapię);
- „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16), od 1. marca 2023 r. we wskazaniach:
  - zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC): leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem

przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PDL-1 wg skali CPS  $\geq 10$  (I linia leczenia);

- o zaawansowanego gruczolakoraka przełyku (EAC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (AEG): leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 10$  (I linia leczenia);
- „B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” od 1. lipca 2016 r. we wskazaniu leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV lub od 1. stycznia 2021 r. we wskazaniu leczenia uzupełniające czerniaka skóry lub błon śluzowych;
- „B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” od 1. kwietnia 2024 r. we wskazaniu leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Najnowsze dane dotyczące liczby chorych którzy otrzymali lek pembrolizumab w ramach programów lekowych pochodzą z załączników do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, i obejmują okres do końca II półrocza 2023 roku (*UR NFZ 5/2024/IV*).

Refundację pembrolizumabu w ramach programu „B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” wprowadzono od 1. kwietnia 2024 r., zatem dane dotyczące liczby leczonych w tym wskazaniu nie są jeszcze dostępne.

Tabela 6. Liczba chorych aktualnie leczonych pembrolizumabem w ramach programów lekowych (*UR NFZ 5/2024/IV*).

Program lekowy	Liczba leczonych w 2023 roku*
B.04. Leczenie chorych na raka jelita grubego	130
B.06. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 870
B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi	982
B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki	105
B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	447
B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka	100
B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	797
<b>Suma</b>	<b>6 431</b>

\* liczba osób o niepowtarzalnych numerach PESEL.

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

łączna liczba chorych aktualnie leczonych pembrolizumabem w ramach programów lekowych wyniosła w 2023 roku 6 431 osób. Ze względu na niedawne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w leczeniu raka jelita grubego, TNBC, raka nerki oraz raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka, oraz raka szyjki macicy, spodziewany jest wzrost liczby leczonych pembrolizumabem w najbliższych latach.

Liczebność populacji, w której obecnie stosowany jest pembrolizumab w monoterapii, w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR wynosi 0 pacjentek.

### 4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Uwzględniając stosowanie pembrolizumabu również w innych skojarzeniach, zgodnie z zapisami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnej na dzień 29.01.2024 r. (*ChPL Keytruda*), produkt leczniczy Keytruda jest zarejestrowany:

- w leczeniu czerniaka:
  - w monoterapii w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem,
  - w monoterapii 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:
  - w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny,
  - w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
  - w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego 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 w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych,
- w monoterapii 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;
- w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina:
  - w monoterapii 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 (ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia;
- w leczeniu raka urotelialnego:
  - w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
  - w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ ;
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi:
  - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) 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 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:
  - w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,

- w skojarzeniu z lenwatinibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych;
- w leczeniu nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania:
  - w monoterapii 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 fluoropirymidyny;
  - w monoterapii 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 przełyku:
  - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ ;
- w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi:
  - w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie,

- w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami;
- w leczeniu raka endometrium:
  - w skojarzeniu z lenwatinibem 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, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ ;
- w leczeniu gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego:
  - w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ ;
  - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ .

### 4.3.1 Czerniak

Oszacowanie rocznej liczebności populacji chorych na czerniaka skóry w obu wskazaniach uwzględnionych w ChPL przeprowadzono wykorzystując opracowanie zawarte we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w leczeniu pooperacyjnego raka nerki (*BIA Keytruda RCC 2022*, oszacowanie na 2021 rok). Analogicznie, do obliczeń wykorzystano dane dotyczące chorobowości z bazy KRN (ICD 10: „C43 Czerniak skóry lub błon śluzowych”), dopasowując trend liniowy. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w bazie brak danych dla grupy wiekowej od  $\geq 12$  lat, w związku



z czym w analizie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Obliczono, że poziom zachorowalności z roku 2021 na rok 2023 wzrośnie o 6%. Dla populacji dorosłych i młodzieży w wieku  $\geq 12$  lat z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem oszacowano 1 185 chorych w 2023 roku, natomiast dla dorosłych i młodzieży w wieku  $\geq 12$  lat z leczonym adjuwantowo czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji – 564 chorych.

### 4.3.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Liczebność dorosłych chorych z leczonym adjuwantowo NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny oszacowano w oparciu o dane dotyczące zachorowalności z bazy KRN (ICD-10: „C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca”) dopasowując trend liniowy, danych z raportu *BIA Keytruda RCC 2022* oraz dokumentów odnalezionych w wyniku przeglądu zasobów internetowych – szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 7. Oszacowanie rocznej liczebności chorych z leczonym adjuwantowo NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – 2023 rok.

Kryterium	Odsetek	Liczebność populacji	Źródło/komentarz
Liczba nowych zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34)	-	22 600	Prognoza w oparciu o dane KRN
Udział chorych z NDRP	85%	19 210	<i>BIA Keytruda RCC 2022</i>
Udział pacjentów poddanych resekcji miąższu płucnego	20%	3 842	<i>Dylewska 2016</i>
Udział chorych poddanych chemioterapii po resekcji	67,5%	2 593	Średnia z zakresu podanego w <i>Krzakowski 2007</i>
Populacja dorosłych leczonych adjuwantowo na NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny	100%	2 593	-

Oszacowanie liczebności chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca we wskazaniach do leczenia pierwszej linii pacjentów:

- NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej,
- NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej,
- płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami,

- NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii,

przeprowadzono wykorzystując opracowanie z dokumentu *BIA Keytruda RCC 2022* (oszacowanie na 2021 rok). Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Wskaźnik wzrostu prognozowanej zachorowalności z roku 2021 na 2023 obliczono na 1,01.

Tabela 8. Oszacowanie rocznej liczebności chorych z NDRP – 2023 rok (na podst. *BIA Keytruda RCC 2022*).

Populacja	Liczebność
Dorośli pacjenci z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	3 366
Dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 457
Dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami	11 622
Dorośli pacjenci z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	3 005

### 4.3.3 Klasyczny chłoniak Hodgkina

Liczebności pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia, zaczerpnięto z danych dotyczących liczby chorych, którzy otrzymali leczenie brentuksymabu z wedotyną lub niwolumabem w ramach programu lekowego B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina:”, pochodzących z załączników do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, za okres do końca II półrocza 2023 roku (*UR NFZ 5/2024/IV*).

Liczba chorych, którzy w 2023 roku otrzymali co najmniej jedną dawkę brentuksymabu z wedotyną lub niwolumabu w ramach programu lekowego B.77. wynosi 330 chorych (w tym: 237 chorych, którzy otrzymali brentuksymab z wedotyną oraz 93 pacjentów, którzy otrzymali niwolumab).

### 4.3.4 Rak urotelialny

Oszacowanie liczebności pacjentów z rakiem urotelialnym w obu wskazaniach ujętych w ChPL wykonano analogicznie do oszacowania przedstawionego w *BIA Keytruda RCC 2022* (oszacowanie na 2021 rok), wykorzystując dane dotyczące liczby zgonów osób chorych na nowotwór złośliwy układu moczowego,

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

odnalezione w bazie KRN (ICD-10: C65-C68) i dopasowując trend liniowy. Obliczono, że liczba zgonów z roku 2021 na rok 2023 wzrośnie o 4%. Dla populacji dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny oszacowano liczebność na 2 516 chorych w 2023 roku, natomiast dla dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  – 671 chorych.

#### 4.3.5 Raki płaskonabłonkowy głowy i szyi

Oszacowanie rocznej liczebności populacji chorych na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi w obu wskazaniach uwzględnionych w ChPL dla pembrolizumabu przeprowadzono wykorzystując opracowanie z dokumentu *BIA Keytruda RCC 2022* (oszacowanie na 2021 rok). Analogicznie, do obliczeń wykorzystano dane dotyczące zachorowań na raka głowy i szyi z bazy KRN (ICD-10: C00-C15, C30-C33, C69, C73), dopasowując trend liniowy. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Wzrost poziomu zachorowalności na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi obliczono na 4%. Dla populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ , liczebność w 2023 roku oszacowano na 92 osoby, natomiast dla populacji dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu – 246 osób.

#### 4.3.6 Rak nerkowokomórkowy

Liczebność dorosłych chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego obliczono przy użyciu danych dotyczące zachorowań na raka nerki z bazy KRN (ICD-10: C64), dopasowując trend liniowy. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Liczbę zachorowań na raka nerkowokomórkowego prognozowano na 5 771 w 2023 roku.

Dane dotyczące odsetka pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (25,00%) zaczerpnięto z raportu dla pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami (*BIA Keytruda 2022a*), uzyskując liczbę 1443 chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w 2023 roku, mogących otrzymać leczenie pembrolizumabem.

Przebieg oszacowania liczebności populacji chorych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Oszacowanie rocznej liczebności chorych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych – 2023 r.

Kryterium	Odsetek	Liczebność	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka nerki (ICD-10: C64) – prognoza na 2023 rok	-	5 771	Prognoza w oparciu o dane KRN
Odsetek chorych z rakiem nerkowokomórkowym	90%	5 194	<i>Pandey 2023</i>
Odsetek poddanych częściowej nefrektomii	36,2%	1 880	Dane NIH <sup>1</sup>
Odsetek poddanych całkowitej nefrektomii	44,0%	2 285	Dane NIH <sup>1</sup>
Pacjenci poddani nefrektomii – suma	-	4 166	-
Odsetek pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby	22,0%	916	<i>Dzimitrowicz 2021</i>

1 [https://progressreport.cancer.gov/treatment/kidney\\_cancer](https://progressreport.cancer.gov/treatment/kidney_cancer)

### 4.3.7 Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

#### 4.3.7.1 Rak jelita grubego z MSI-H/dMMR

Oszacowanie rocznej liczebności populacji chorych na raka jelita grubego z MSI-H lub dMMR przeprowadzono wykorzystując opracowanie z dokumentu *BIA Keytruda RCC 2022* (oszacowanie na 2021 rok). Analogicznie, do obliczeń wykorzystano dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego z bazy KRN (ICD-10: C18-C20), dopasowując trend liniowy. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Wzrost poziomu zachorowalności na raka jelita grubego obliczono na 4%. Dla populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR, z przerzutami, liczebność w 2023 roku oszacowano na 168 osób.

Następnie w oparciu o *Więckowska 2015* założono, że odsetek chorych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR nieoperacyjnym lub z przerzutami, po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny na 43,1%, uzyskując liczebność 72 pacjentów w 2023 roku.

#### 4.3.7.2 Rak endometrium z MSI-H/dMMR

Dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii stanowią populację docelową niniejszej analizy. Liczbę pacjentek na 2023 rok oszacowano na 286. Sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w Rozdziale 4 oraz w modelu elektronicznym, stanowiącym załącznik do niniejszego raportu.

#### 4.3.7.3 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych z MSI-H lub dMMR

Oszacowanie rocznej liczebności populacji chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych z MSI-H lub dMMR, u których według ChPL można zastosować terapię pembrolizumabem, przeprowadzono wykorzystując opracowanie z dokumentu *BIA Keytruda RCC 2022* (oszacowanie na 2021 rok). Analogicznie, do obliczeń wykorzystano dane KRN dotyczące zachorowań na raka żołądka (ICD-10: C16), jelita cienkiego (ICD-10: C17), oraz dróg żółciowych (ICD-10: C24), dopasowując trend liniowy. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Współczynnik zachorowalności na w/w nowotwory oszacowano na 0,99, 1,07 oraz 1,01 odpowiednio dla raka żołądka, raka jelita cienkiego oraz raka dróg żółciowych, uzyskując liczebność 376 chorych na raka żołądka, 33 chorych na raka jelita cienkiego oraz 18 na raka dróg żółciowych w 2023 roku – łącznie 427 dorosłych chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych z MSI-H lub dMMR.

#### 4.3.8 Rak przełyku

Oszacowanie rocznej liczebności populacji chorych na miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ , u których można zastosować leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny przeprowadzono wykorzystując opracowanie z dokumentu *BIA Keytruda RCC 2022* (oszacowanie na 2021 rok). Analogicznie, do obliczeń wykorzystano dane KRN dotyczące zachorowań na raka przełyku (ICD-10: C15), dopasowując trend liniowy. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. Wzrost poziomu zachorowalności na raka przełyku oszacowano na 1%, uzyskując liczebność 261 chorych w 2023 r.

### 4.3.9 Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC)

Prognozy liczebności chorych na potrójnie ujemnego raka piersi dla wskazań ujętych w *ChPL Keytruda* odnaleziono w analizach weryfikacyjnych pembrolizumabu dla tychże wskazań, tj.:

- dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium TNBC, u których ryzyko nawrotu jest wysokie – leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowane w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w wysokości 2575 chorych (wartość średnia z oszacowań eksperckich dla AOTMiT; *AWA Keytruda WS.4231.3.2022*),
- oraz dorosłych pacjentów z miejscowo nawrotowym TNBC nieoperacyjnym lub z przerzutami, których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami w wysokości 176 osób (suma obliczonych wartości średnich z oszacowań eksperckich dla grup miejscowo nawrotowego oraz przerzutowego TNBC, dla AOTMiT; *AWA Keytruda WS.4231.2.2022*).

### 4.3.10 Rak endometrium

Liczebność dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii obliczono na 1 100 w oparciu o oszacowanie populacji chorych z zaawansowanym lub nawrotowym EC z MSI-H lub dMMR. Sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w Rozdziale 4 oraz w modelu elektronicznym, stanowiącym załącznik do niniejszego raportu.

### 4.3.11 Rak szyjki macicy (RSM)

Do oszacowania rocznej liczebności populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ , kwalifikujących się do terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu wykorzystano dane odnalezione we wniosku refundacyjnym dla bewacyzumabu (produkt leczniczy Avastin®) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. Populacja pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, które spełniają kryteria kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem została oszacowana na 640 w 2023 roku (*BIA Avastin 2020*).

Odsetek chorych z rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  zaczerpnięto z przeglądu systematycznego, dotyczącego oceny związku ekspresji PD-L1 a rokowaniem u chorych na raka szyjki macicy (Huang 2022). W dokumencie odnaleziono wyniki 2 badań klinicznych, w których przedstawiono liczbę lub odsetek pacjentek u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  względem populacji chorych z RSM włączonych do badań – odsetki oraz wartość średnią podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Odsetek pacjentek z RSM i CPS z ekspresją PD-L1  $\geq 1$  (Huang 2022).

Badanie kliniczne	Odsetek
Badanie RCT III fazy dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy <sup>1</sup>	88,8%*
Badanie II fazy dotyczące stosowania niwolumabu w leczeniu pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, które otrzymały wcześniej co najmniej jedną chemioterapię <sup>2</sup>	63,6%
Wartość średnia	76,2%

1 Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, ShapiraFrommer R, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *New Engl J Med* (2021) 385:1856–67. doi: 10.1056/NEJMoa2112435;

2 Santin AD, Deng W, Frumovitz M, Buza N, Bellone S, Huh W, et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002). *Gynecol Oncol* (2020) S0090-8258(19):31864–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.12;

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przyjmując wartość średnią dla odsetka RSM i CPS z ekspresją PD-L1  $\geq 1$  wśród pacjentek z chorobą przetrwałą, nawrotową lub z przerzutami w wysokości 76,2%, oszacowano liczebność 488 pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ , kwalifikujących się do terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w 2023 roku.

#### 4.3.12 Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego

Oszacowanie rocznej liczebności chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego, oraz HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ , wykonano w oparciu o dane odnalezione w raporcie dla niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w pierwszej linii leczenia gruczolakoraka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku (BIA Opdivo 2022). Wyjściowo wykorzystano dane KRN dotyczące zachorowań na raka żołądka (ICD-10: C16), dopasowując trend liniowy. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia.

Nie odnaleziono polskich ani europejskich źródeł zawierających informacje dot. liczebności chorych, u których w w/w wskazaniu CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  – wykorzystano zatem dane odnalezione w analizie *Yoshida 2022*, obejmującej populację pacjentów w Japonii.

Proces przeprowadzania obliczeń dla obu wskazań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 11. Oszacowanie liczby chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego.

Kryterium	Rak połączenia żołądkowo-przełykowego		Rak żołądka		Źródło/komentarz
	%	Liczebność	%	Liczebność	
Liczba nowych zachorowań na raka żołądka (ICD-10: C16) – prognoza na 2023 rok		5 109			Prognoza w oparciu o dane KRN
Odsetek chorych z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego/rakiem żołądka	22,2%	1 132	77,9%	3 977	Na podst. <i>BIA Keytruda RCC 2022</i> i <i>BIA Opdivo 2022</i> (średnia udziałów)
Odsetek pacjentów z typem gruczolowym raka	95,0%	1 075	95,0%	3 778	<i>BIA Opdivo 2022</i>
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem (bez względu na moment diagnozy)	91,4%	983	91,4%	3 454	<i>BIA Opdivo 2022</i>
Odsetek chorych otrzymujących chemioterapię	77,9%	765	73,4%	2 535	<i>BIA Opdivo 2022</i>
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$					
Odsetek chorych bez mutacji HER2	71,4%	547	77,9%	1 975	<i>BIA Opdivo 2022</i>
Pacjenci z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego i rakiem żołądka- suma		2 521			-
Odsetek chorych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$	Odsetek: 62,0%		Liczebność: 1 563		<i>Yoshida 2022</i>
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$					
Odsetek chorych z mutacją HER2	28,6%	219	22,1%	560	Na podst. <i>BIA Opdivo 2022</i>
Pacjenci z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego i rakiem żołądka- suma		779			-
Odsetek chorych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$	Odsetek: 62,0%		Liczebność: 483		<i>Yoshida 2022</i>



### 4.3.13 Podsumowanie

Tabela 12. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy Keytruda – 2023 rok.

Wskazanie	Liczebność populacji
Pacjenci dorośli i młodzież w wieku $\geq 12$ lat z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem	1 185
Pacjenci dorośli i młodzież w wieku $\geq 12$ lat z leczonym adjuwantowo czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji	564
Dorośli pacjenci z leczonym adjuwantowo NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny	2 593
Dorośli pacjenci z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	3 366
Dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 457
Dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami	11 622
Dorośli pacjenci z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	3 005
Pacjenci dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku $\geq 3$ lat 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	330
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	2 516
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$	671
Dorośli pacjenci z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$	92
Dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	246
Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym	1 443
Dorośli pacjenci z leczonym adjuwantowo rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	168
Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR, z przerzutami	168
Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR nieoperacyjnym lub z przerzutami, po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny	72
Dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii	286
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych z MSI-H lub dMMR, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii	427

Wskazanie	Liczebność populacji
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$	261
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium TNBC, u których ryzyko nawrotu jest wysokie – leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowane w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym	2 575
Dorośli pacjenci z miejscowo nawrotowego TNBC nieoperacyjnego lub z przerzutami, których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami	176
Dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii	1 100
Dorośle pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$	488
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim gruczolakiem żołądka lub gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$	483
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-ujemnym gruczolakiem żołądka lub gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$	1 563
<b>Łącznie</b>	<b>41 857</b>

Sumując liczebność populacji dla produktu leczniczego Keytruda w poszczególnych wskazaniach uzyskano łączną populację liczącą około 41,9 tys. pacjentów w 2023 roku.

## 5 Czas trwania leczenia (TTTD)

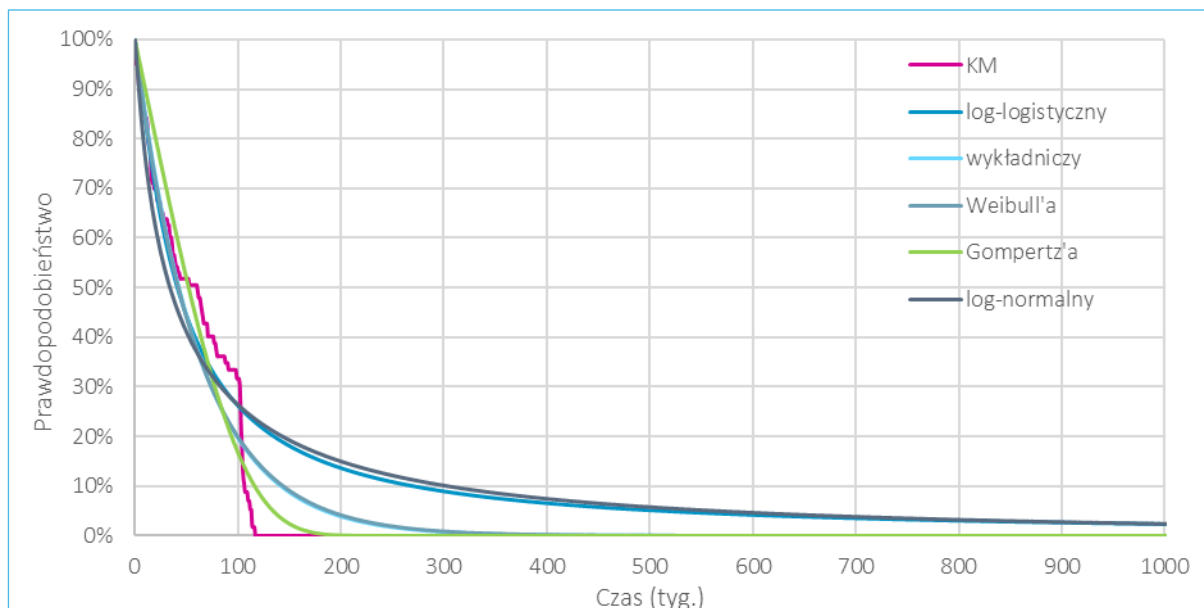
Zgodnie z projektem programu lekowego leczenie pacjentek z rakiem endometrium trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, m.in. z powodu progresji choroby. Analogiczne kryteria zakończenia leczenia obowiązują w istniejącym programie lekowym B.148 dla dostarlimabu (MZ 18/03/2024). W badaniu KEYNOTE-158 pacjentki z EC leczone pembrolizumabem otrzymywały leczenie przez okres nie dłuższy niż 2 lata. W celu poprawy oszacowania rzeczywistych kosztów ponoszonych w związku z terapią z powodu raka endometrium w analizie wpływu na budżet modelowano czas trwania leczenia analogicznie jak w równoległej przeprowadzonej analizie ekonomicznej leku Keytruda (AE Keytruda 2024).

Dane o czasie leczenia pembrolizumabem pacjentek z rakiem endometrium pochodziły z badania KEYNOTE-158 (data odcięcia danych: 15 października 2021 r.). Do uzyskanej krzywej Kaplan'a-Meier'a dopasowano modele parametryczne standardowo stosowane w modelowaniu przeżycia i czasu leczenia w chorobach nowotworowych: wykładniczy, Weibull'a, Gompertz'a, log-logistyczny i log-normalny. Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowane krzywe.

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Wykres 2. Modele parametryczne dopasowane do krzywej Kaplan'a-Meier'a dla PEMBRO.



Kolejna tabela prezentuje ocenę dopasowania modeli parametrycznych według kryterium dopasowania Akaike (AIC) oraz według kryterium Bayesowskiego (BIC), a także medianę i średni czas leczenia dopasowanych krzywych.

Tabela 13. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana czasu i średni czas przebywania w stanie ToT pacjentów leczonych pembrolizumabem z powodu raka endometrium.

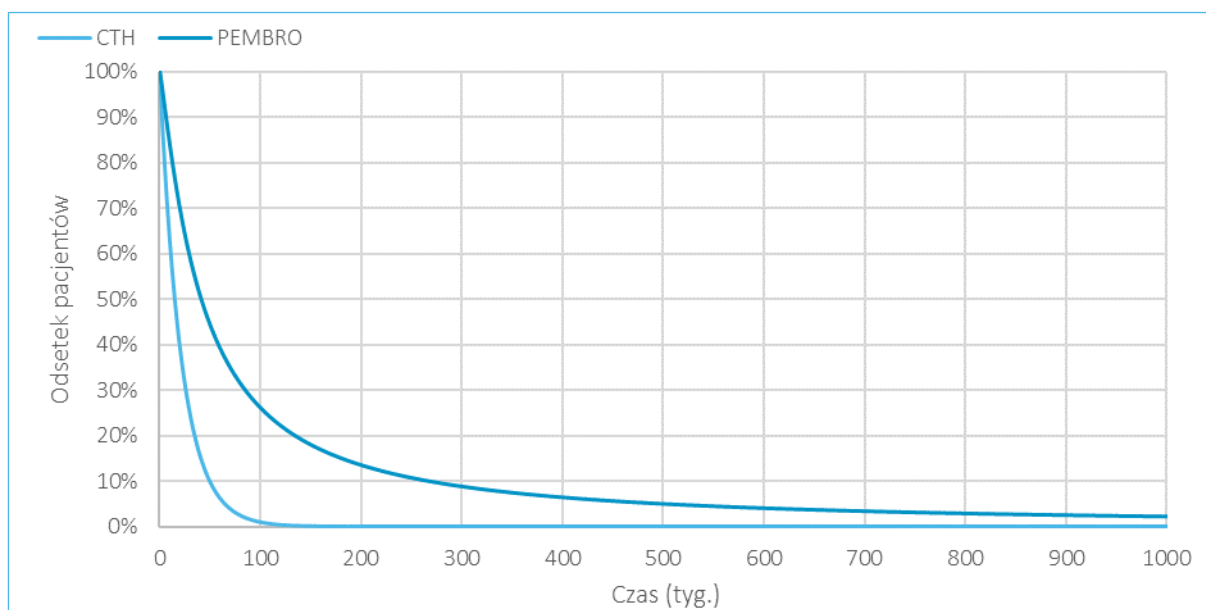
Model parametryczny	AIC	BIC	Mediana ToT [tyg.]	Średnia ToT [tyg.]
wykładniczy	353,7	355,4	42	62
Weibull'a	353,1	356,5	42	62
log-normalny	366,2	369,7	34	128
log-logistyczny	361,7	365,2	41	128
Gompertz'a	355,3	358,7	52	59

Bazując wyłącznie na ocenie kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem cechuje się model wykładniczy, jednakże na podstawie wizualnej oceny dopasowania jako najlepszy model uznano model **log-logistyczny**.

Ze względu na niewykazanie różnic między porównywanymi interwencjami (zob. *AKL Keytruda 2024*), w celu zachowania spójności w obliczeniach w obu ramionach analizy, przyjęty model parametryczny odniesiono również do obliczeń w ramieniu dostarlimabu.

W celu zachowania spójności obliczeń na potrzeby niniejszej analizy estymowano krzywą czasu leczenia właściwą dla schematów chemioterapii. Ze względu na fakt, że schematy chemioterapii zostały uwzględnione w analizie jako terapia uśredniona do obliczeń dla każdego ze schematów wykorzystano jedną krzywą TTTD. Modelowanie czasu leczenia wykonano na podstawie mediany czasu leczenia ToT dla paklitakselu w badaniu *Makker 2022*, będącym badaniem RCT III fazy z randomizacją, w ramach którego leczono pacjentów z zaawansowanym EC, wcześniej leczonych przynajmniej jednym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w którym porównywano leczenie schematem pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatynibem z chemioterapią (doksorubicyna lub paklitaksel, n = 388). Mediana ToT dla paklitakselu wynosiła 14,93 tyg. (SE: 4,59 tyg.). Do mediany dopasowano model wykładniczy. Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe parametryczne zastosowane w obliczeniach dla chemioterapii i pembrolizumabu. Należy pamiętać, że w analizie chemioterapia nie stanowi komparatora dla pembrolizumabu i została uwzględniona jedynie u pacjentów, którzy nie otrzymają immunoterapii w żadnym z porównywanych scenariuszy.

Wykres 3. Zestawienie krzywych czasu leczenia CHT i PEMBRO.



Powyższe krzywe zastosowano do oszacowania kosztów ponoszonych w trakcie leczenia nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium.

## 6 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentek

W rozdziale przedstawiono założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii obecnie stosowanych w leczeniu chorych z rakiem endometrium, przyjęte

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Keytruda i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Keytruda zostaje objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu).

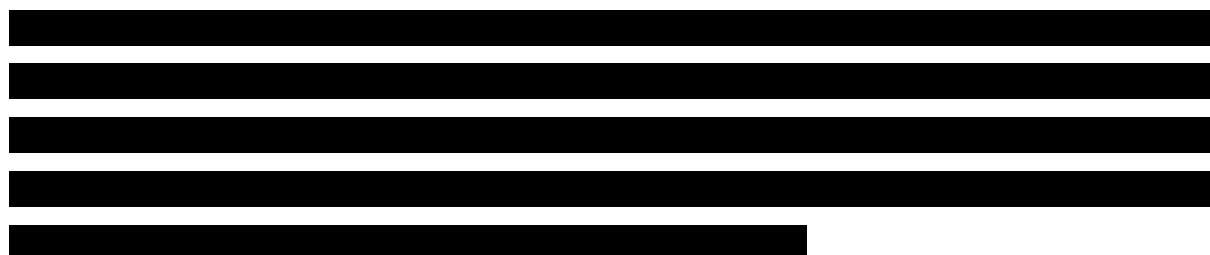
## 6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnego statusu refundacyjnego leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach. Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym wszystkie pacjentki kwalifikujące się do immunoterapii będą otrzymywać monoterapię dostarlimabem w ramach programu lekowego B.148.

Pacjentki nie spełniające kryteriów kwalifikacji do terapii innowacyjnych (immunoterapii) raka endometrium w ramach programu lekowego, będą otrzymywały chemioterapię zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Wobec tego przyjęto założenie, że w scenariuszu nowym terapia pembrolizumabem może zastępować jedynie terapię dostarlimabem, zaś udziały chemioterapii pozostaną bez zmian w obu scenariuszach.

Dostarlimab (produkt leczniczy Jemperli) jest finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10:C54)” w monoterapii, we wskazaniu obejmującym chore na nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z dMMR lub MSI-H. Kryteria kwalifikacji do monoterapii dostarlimabem są analogiczne jak kryteria do kwalifikacji leczenia produktem Keytruda we wnioskowanym programie lekowym (por. *APD Keytruda 2024*).

Dostarlimab został objęty refundacją w ramach programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10:C54)” z początkiem września 2023 r., zatem nie ma jeszcze dostępnych danych NFZ dotyczących liczby pacjentek, które otrzymały leczenie w ramach programu lekowego B.148. W związku z tym, udziały uwzględnionych terapii obliczono w oparciu o dane dostarczone przez Wnioskodawcę.



Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Tabela 14 przedstawia strukturę leczonych immunoterapią lub chemioterapią, w odsetku i liczbie nowych pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku w scenariuszu istniejącym, licząc od daty wprowadzenia refundacji produktu Jemperli w ramach programu lekowego B.148.

Tabela 14. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu istniejącym.

Strategia leczenia	2023	2024	2025 (Rok 1. analizy)	2026 (Rok 2. analizy)
<b>Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentek)</b>				
Immunoterapia, w tym:	■	■	■	■
pembrolizumab (Keytruda)	■	■	■	■
dostarlimab (Jemperli)	■	■	■	■
chemioterapia	■	■	■	■
<b>Liczba nowych pacjentek</b>				
Immunoterapia, w tym:	■	■	■	■
pembrolizumab (Keytruda)	■	■	■	■
dostarlimab (Jemperli)	■	■	■	■
chemioterapia	■	■	■	■

Przyjęto, że względnie wysokie udziały docelowe dostarlimabu w scenariuszu istniejącym, który (podobnie jak pembrolizumab) jest nową, skuteczną terapią raka endometrium, osiągnięte będą dość szybko, bo już w trzecim roku jego refundacji. Wydaje się jednak, że może to być uzasadnione wysoką potrzebą kliniczną pacjentek z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), które dotychczas nie miały dostępu do nowoczesnego leczenia, innego niż chemioterapia.

## 6.2 Scenariusz nowy

Ze względu na brak danych NFZ dotyczących liczby pacjentek otrzymujących leczenie w ramach programu lekowego B.148, prognozy podziału rynku immunoterapii w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR przyjęto wykorzystując dane dostarczone przez Wnioskodawcę.



W analizie założono, że objęcie refundacją kolejnego leku nie spowoduje wzrostu liczby leczonych immunoterapią w stosunku do scenariusza istniejącego (z refundacją wyłącznie dostarlimabu), tj. dostarlimab będzie jedyną strategią zastępowaną przez

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

produkt leczniczy Keytruda. Założenie to jest uzasadnione faktem, że wszystkie chore, u których rozważa się zastosowanie pembrolizumabu mogą obecnie otrzymać dostarlimab (analogiczne kryteria włączenia dla obu immunoterapii). Zatem pacjentki, u których nie stosuje się immunoterapii w scenariuszu istniejącym nie będą rozważane także do zastosowania pembrolizumabu i otrzymają chemioterapię zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Wobec powyższego w analizie założono, że udział pembrolizumabu w ramach terapii innowacyjnych w programie lekowym „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” będzie wynosił [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku horyzontu analizy. Keytruda jest lekiem znanym przez specjalistów klinicznych i dostępnym od dawna w innych wskazaniach (m.in. w leczeniu chorych na czerniaka skóry refundowany już od lipca 2016 roku, w terapii NDRP od maja 2018 roku), co w zestawieniu z wykazaną skutecznością leczenia EC względem chemioterapii (zob. *APD Keytruda 2024*, *AKL Keytruda 2024*) pozwala wnioskować, że osiągnięcie stanu równowagi rynkowej nie będzie długim procesem. W związku z tym przyjęto konserwatywnie, że poziom zastępowania dostarlimabu przez pembrolizumab w ramach immunoterapii osiągnie [REDACTED] już w drugim roku analizy.

Wzrost udziału pembrolizumabu i spadek udziału dostarlimabu stosowanych w ramach immunoterapii w scenariuszu nowym w odstępach półrocznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Prognozowane udziały PEMBRO i DOS w ramach immunoterapii w scenariuszu nowym.

Strategia leczenia	Rok 0,5	Rok 1	Rok 1,5	Rok 2
pembrolizumab (Keytruda)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
dostarlimab (Jemperli)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 16 przedstawia podział rynku w odsetku i liczbie nowych pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku w scenariuszu nowym, licząc od daty wprowadzenia refundacji produktu Keytruda we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 16. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym.

Strategia leczenia	2025 (Rok 1. analizy)	2026 (Rok 2. analizy)
<b>Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentek)</b>		
Immunoterapia, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
pembrolizumab (Keytruda)	[REDACTED]	[REDACTED]
dostarlimab (Jemperli)	[REDACTED]	[REDACTED]

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Strategia leczenia	2025 (Rok 1. analizy)	2026 (Rok 2. analizy)
chemioterapia	■	■
<b>Liczba nowych pacjentek</b>		
Immunoterapia, w tym:	■	■
pembrolizumab (Keytruda)	■	■
dostarlimab (Jemperli)	■	■
chemioterapia	■	■

Alternatywne założenie dotyczące wcześniejszego osiągnięcia zakładanego udziału pembrolizumabu względem dostarlimabu (■) testowano w ramach analizy wrażliwości (szczegóły w Rozdziale 10).

## 7 Warianty skrajne analizy (minimalny i maksymalny)

Zgodnie z wytycznymi Agencji (AOTMiT 2016) analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoważnych wariantach. Ze względu na niepewność prognoz dotyczących liczebności chorych na raka endometrium z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w warunkach polskich, w analizie wariantów skrajnych, tj. wariantu minimalnego oraz maksymalnego testowano dwa skrajne warianty odsetków chorych z potwierdzoną MSI-H/dMMR:

- w wariantcie minimalnym przyjęto odsetek chorych na EC z MSI-H/dMMR na 15%, na podstawie wyników badania *real-world Ogando 2022*,
- w wariantcie maksymalnym przyjęto odsetek chorych na EC z MSI-H/dMMR w wysokości 30% w oparciu o wyniki przeglądu *Maiorano 2022* (zob. Rozdział 4).

Wyniki analizy w wariantach skrajnych przedstawiono w Rozdziałach 12.2 i 12.3.

## 8 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych (koszty związane z leczeniem raka endometrium):

- koszty lekowe,
- koszty podania leków,
- koszty identyfikacji MSI-H/dMMR,

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)



- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

W analizie pominięto koszty ponoszone po zakończeniu leczenia, gdyż z uwagi na brak istotnych różnic w skuteczności porównywanych immunoterapii, koszty dalszego leczenia po progresji i opieki terminalnej nie będą stanowić kosztów różniących (zatem nie wpływają na wyniki inkrementalne). W ramach równoległe przeprowadzonej analizy klinicznej (AKL Keytruda 2024) nie wykazano różnic w bezpieczeństwie między porównywanymi komparatorami, z tego względu odstąpiono również od szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Jako że schematy chemioterapii nie stanowią komparatora dla wnioskowanej interwencji, analogicznie jak w obliczeniach dla immunoterapii pominięto powyższe składowe koszty.

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ, MZ i danych przetargowych:

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2024 r. (MZ 18/03/2024),
- komunikat DGL z dnia 06.05.2024 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. (DGL 06/05/2024),
- platforma zakupowa dla podmiotów publicznych ([platformazakupowa.pl](http://platformazakupowa.pl)).

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

## 8.1 Ceny jednostkowe leków

Ceny jednostkowe produktu leczniczego Keytruda z perspektywy płatnika publicznego przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3), tj. na poziomie limitu finansowania w grupie „1143.0, Pembrolizumab” (wariant bez uwzględnienia RSS) oraz [REDACTED] – szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 17. Cena jednostkowa produktu leczniczego Keytruda, wariant z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (MZ 18/06/2024, dane od Wnioskodawcy).

Prezentacja	Cena za 1 mg, z uwzględnieniem RSS	Cena za 1 mg, bez uwzględnienia RSS
Keytruda 25 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	[REDACTED]	149,28 zł

Ponieważ dostarlimab został objęty refundacją w leczeniu raka endometrium we wrześniu 2023 roku (termin wejścia w życie decyzji 01.09.2023 r.; MZ 18/03/2024), cenę efektywną (jednostkową) produktu

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

lecniczego Jemperli przyjęto na podstawie obowiązującego rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ 18/03/2024). Założenie to potwierdzają również odnalezione dane przetargowe dla dostarlimabu, w których cena jednostkowa leku jest identyczna z ceną zamieszczoną w obwieszczeniu MZ (zob. Załącznik 17.2).

Tabela 18. Cena jednostkowa produktu leczniczego Jemperli (MZ 18/03/2024).

Prezentacja	Cena za 1 mg
Jemperli 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, cena za 1 mg	55,35 zł

Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w schematach chemioterapii oszacowano na podstawie komunikatu DGL z dnia 06.05.2024 dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. (DGL 06/05/2024) oraz odnalezionych danych przetargowych. Zestawienie cen jednostkowych przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 19. Zestawienie cen jednostkowych leków uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
pembrolizumab	██████████ bez RSS: 149,28 zł	MZ 18/03/2024, dane od Wnioskodawcy
dostarlimab	55,35 zł	MZ 18/03/2024
cisplatyna	0,4852 zł	
karboplatyna	0,2112 zł	
paklitaksel	0,3495 zł	DGL 06/05/2024
doksorubicyna	0,6058 zł	
ifosfamid	115,59 zł	

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji.

## 8.2 Dawkowanie leków

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania poszczególnych schematów leczenia oparto o odnalezione charakterystyki produktów leczniczych, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatora.

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawkowanie		Źródło
		Dawka leku podawana w cyklu	Długość cyklu immunoterapii	
PEMBRO Q3W	pembrolizumab	200 mg	21 dni	ChPL Keytruda
PEMBRO Q6W		400 mg	42 dni	
DOS	dostarlimab	500 mg przez pierwsze 4 cykle <sup>^</sup>	21 dni	ChPL Jemperli
		1 000 mg od 5. cyklu <sup>^</sup>	42 dni	
DOX+PAC	doksorubicyna	30 mg/m <sup>2</sup>	21 dni	ChPL Doxorubicinum Accord
	paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Paclitaxelum Accord
C-PT+PAC	karboplatyna	400 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Carboplatin Pfizer
	paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Paclitaxelum Accord
CIS-PT+PAC	cisplatyna	50 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Cisplatinum Accord
	paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Paclitaxelum Accord
CIS-PT+DOX+PAC	cisplatyna	50 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Cisplatinum Accord
	doksorubicyna	30 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Doxorubicinum Accord
CIS-PT+IFO	paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Paclitaxelum Accord
	cisplatyna	50 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Cisplatinum Accord
PAC mono	ifosfamid	5 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Holoxan
	paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Paclitaxelum Accord
DOX mono	doksorubicyna	60 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Doxorubicinum Accord
C-PT mono	karboplatyna	400 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Carboplatin Pfizer
CIS-PT mono	cisplatyna	50 mg/m <sup>2</sup>		ChPL Cisplatinum Accord

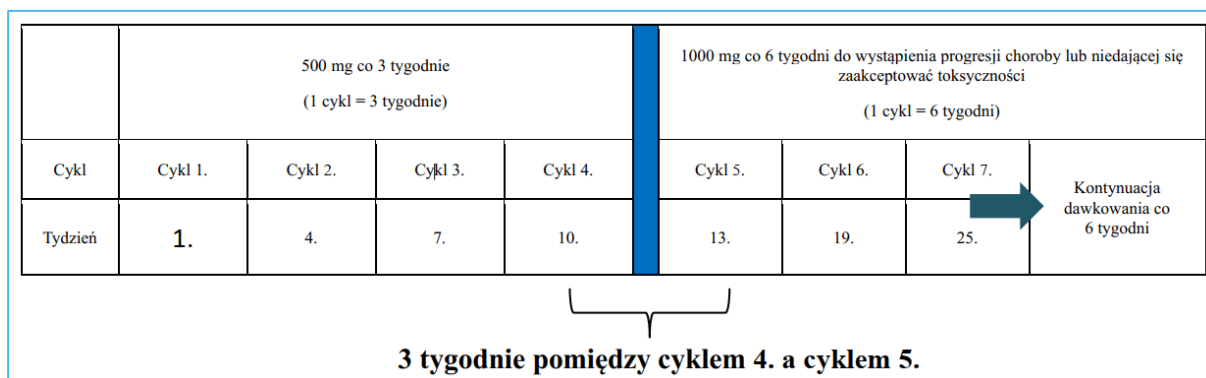
<sup>^</sup> 3 tygodnie pomiędzy cyklem 4. a cyklem 5.

Zgodnie z ChPL Keytruda, jak i wnioskowanym programem lekowym, pembrolizumab w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium może być podawany w dwóch alternatywnych schematach leczenia: w dawce 200 mg (2 fiołki x 100 mg) co 3 tygodnie (21 dni) lub w dawce 400 mg (4 fiołki x 100 mg) co 6 tygodni (42 dni), w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia.



Dostarlimab w leczeniu raka endometrium zalecany jest do podawania w infuzji dożylniej w następującym schemacie: 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1 000 mg co 6 tygodni (*ChPL Jemperli*) – schemat podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 4. Schemat dawkowania u pacjentek leczonych dostarlimabem (*ChPL Jemperli*).



Do obliczeń umożliwiających wpływ zastępowania chemioterapii przez immunoterapię dostarlimabem wykorzystano przyjęte udziały terapii (zob. Rozdział 6) oraz uśredniony koszt schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie.

Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o planowe dawkowanie leków, tj. bez uwzględnienia ewentualnego opóźnienia lub pominięcia dawki rozważanych terapii (RDI: 100%). Wpływ pominięcia dawek na wyniki analizy testowano w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości (zob. Rozdział 12.4).

### 8.3 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. Podanie substancji czynnych refundowanych z katalogu chemioterapii przyjętych w analizie odbywa się drogą infuzji dożylniej. W analizie przyjęto, że w związku z powyższym u pacjentów, u których stosowane będzie leczenie chemioterapią, konieczna będzie hospitalizacja. W tabeli poniżej zestawiono wartości punktowe oraz koszty świadczeń, w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT (*AOTMiT WT.543.7.2023*).

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Tabela 21. Świadczenia związane z podaniem leku.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia	Źródło
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	108,16		177,38 zł	
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł*	798,22 zł	NFZ 7/2024/DGL
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	557		913,48 zł	NFZ 10/2024/DGL

\*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,64 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

Zarówno pembrolizumab jak i dostarlimab podawane są w infuzji dożylniej. W związku z tym, koszt podania cyklu terapii odnośnie ocenianej interwencji oraz komparatora przyjęto na poziomie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego, której koszt po uwzględnieniu aktualnej średniej ceny punktu rozliczeniowego wynosi 798,22 zł (zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL, AOTMiT WT.543.7.2023). Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczono w każdym dniu podawania leków w cyklu, tj. w pierwszym dniu każdego cyklu immunoterapii.

## 8.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki, zarówno w trakcie leczenia pembrolizumabem jak i dostarlimabem składają się: badanie identyfikacji MSI-H/dMMR, wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie.

Na podstawie analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Jemperli (AWA Jemperli 2023) przyjęto koszt badania genetycznego na poziomie kosztu świadczenia 5.53.01.0005003 „Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” oraz koszt dwóch hospitalizacji pacjenta. Szczegółowe oszacowanie kosztów testowania pacjentów przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Oszacowanie kosztów identyfikacji MSI-H/dMMR.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia	Źródło
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434	1,72 zł	4 186,48 zł	NFZ 37/2024/DSOZ
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł	798,22 zł	NFZ 7/2024/DGL
<b>Całkowity koszt identyfikacji MSI-H/dMMR</b>			<b>5 782,92 zł</b>	<b>Na podstawie AWA Jemperli 2023</b>

Koszt badania genetycznego oszacowano na 5 782,92 zł. Został on naliczony jednorazowo w pierwszym cyklu terapii dla każdego pacjenta włączonego do terapii w ramach programu lekowego B.148.

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego (zob. *APD Keytruda 2024*) monitorowanie leczenia pembrolizumabem poprzez wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych powinno odbywać się co 3 lub co 6 tygodni (tzn. przed każdym podaniem, w zależności od wybranego schematu podawania) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące, natomiast monitorowanie leczenia dostarlimabem powinno się wykonywać co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące (zał. B.148. do *MZ 11/12/2023*).

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia preparatem Keytruda jest analogiczny do zakresu diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia raka endometrium (zał. B.148. do *MZ 18/03/2024*).

W związku z tym, kwotę ryczałtu za diagnostykę w pierwszym oraz kolejnych latach leczenia w programie przyjęto na poziomie wyceny aktualnych świadczeń (zał. 2 do *NFZ 7/2024/DGL*) – szczegóły w tabeli poniżej. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT (*AOTMiT WT.543.7.2023*).

Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka endometrium (zał. 2 do *NFZ 7/2024/DGL*, *AOTMiT WT.543.7.2023*).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Ryczałt roczny (zł)
5.08.08.0000225	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 1 rok terapii	3 302,8	5 416,59 zł
5.08.08.0000226	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 2 i kolejny rok terapii	1 622,4	2 660,74 zł
<b>Koszty łącznie (bez dyskontowania)</b>			<b>8 026,16 zł</b>

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych przyjęto, że ryczałt roczny podczas leczenia raka endometrium jest rozliczany proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjentek w programie, co wynika z faktu, że leczenie w programie nie jest z góry limitowane i może przekraczać okres 1 roku.

Koszt diagnostyki w modelu naliczono w przedziałach tygodniowych w przyjętym horyzoncie czasowym (5 416,59 zł/52 tyg. = 104,17 zł/tydz. oraz 2 660,74 zł/52 tyg. = 51,17 zł) w okresie pozostawania chorych na terapii (czas całkowity leczenia do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności wyznaczony na podstawie krzywej czasu leczenia). Omawiane założenia są wspólne dla schematów PEMBRO i DOS.

U pacjentów leczonych schematami chemioterapii uwzględniono rozliczanie świadczenia 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o wartości punktowej

**Keytruda  
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

270,4 (NFZ 10/2024/DGL). Po uwzględnieniu wyceny punktu rozliczeniowego na poziomie 1,64 zł/pkt, koszt świadczenia wynosi 443,46 zł. Koszt świadczenia w analizie naliczono co 12 cykli (co 12 tygodni).

## 9 Podsumowanie danych wejściowych modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce analizy.

Tabela 24. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
<b>Parametry ogólne</b>		
Perspektywa analizy	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	Zgodnie z AOTMiT 2016 oraz AE Keytruda 2024
Horyzont czasowy	Okres 2-letni, obejmujący przedział czasowy od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2026 r	Zgodnie z AOTMiT 2016
<b>Parametry dotyczące liczebności populacji docelowej</b>		
Liczba pacjentek spełniających kryteria (populacja docelowa)	██████████ ██████████	Obliczenia własne w oparciu o odnalezione dane literaturowe oraz dane Ministerstwa Zdrowia (zob. Rozdział 4).
<b>Parametry dotyczące czasu i schematów leczenia</b>		
Rozkład czasu leczenia	Zgodnie z krzywą TTTD (model log-logistyczny)	W oparciu o badanie KEYNOTE-158
Udziały schematów PEMBRO Q3W i Q6W	██████████ ██████████	████████████████████
<b>Parametry dotyczące struktury udziałów w liczbie leczonych pacjentek</b>		
Tempo zastępowania CTH przez immunoterapię	██████████ ██████████ ██████████	████████████████████
Udziały terapii w scenariuszu istniejącym	████████████████████ (zob. Rozdział 6.1, Tabela 14)	████████████████████
Udziały terapii w scenariuszu nowym	████████████████████ (zob. Rozdział 6.2, Tabela 15 i Tabela 16)	████████████████████
<b>Parametry kosztowe</b>		
Cena jednostkowa produktu leczniczego Keytruda	████████████████████ Bez RSS: 149,28 zł/mg	MZ 18/03/2024, dane od Wnioskodawcy
Cena jednostkowa dostarlimabu	55,35 zł/mg	MZ 18/03/2024
Ceny jednostkowe leków stosowanych w chemioterapii	CIS-PT: 0,4847 zł/mg C-PT: 0,2120 zł/mg PAC: 0,3475 zł/mg	DGL 06/05/2024

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
	DOX: 0,6059 zł/mg IFO: 110,53 zł/mg	
Koszt podania leków w programie lekowym	798,22 zł	zał. 1 do NFZ 7/2024/DGL, AOTMiT WT.543.7.2023
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia	Koszt diagnostyki: <ul style="list-style-type: none"> <li>Rok 1: 104,17 zł/tydz.</li> <li>Rok 2+: 51,17 zł/tydz.</li> </ul> Koszt okresowej oceny skuteczności CTH: 443,46 zł (co 12 tyg.)	Obliczenia w oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia (zob. Rozdział 8.4).
Koszt identyfikacji MSI-H/dMMR	5 782,92 zł	Na podstawie AWA Jemperli 2023
<b>Pozostałe parametry</b>		
Rzeczywiste intensywności dawkowania (RDI)	RDI PEMBRO: 100% RDI DOS: 100%	Założenie własne

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 12.1.

## 10 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia testowanych wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 25. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariacie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	Cena produktu leczniczego Jemperli		Założenie własne
AW 2			
AW 3	Zmiana cen jednostkowych pozostałych substancji czynnych	DOS: 49,81 zł/mg CIS-PT: 0,4366 zł/mg C-PT: 0,1901 zł/mg PAC: 0,3146 zł/mg DOX: 0,5453 zł/mg IFO: 104,03 zł/mg	Testowanie zmienności wyników przy obniżeniu ceny jednostkowej pozostałych substancji czynnych o 10%
AW 4		DOS: 60,88 zł/mg CIS-PT: 0,5337 zł/mg C-PT: 0,2323 zł/mg PAC: 0,3845 zł/mg DOX: 0,6664 zł/mg IFO: 127,15 zł/mg	Testowanie zmienności wyników przy podwyższeniu ceny jednostkowej pozostałych substancji czynnych o 10%
AW 5	Rozliczenie podania leków w programie lekowym	Podanie ambulatoryjne: 177,38 zł	Alternatywna forma rozliczenia podania leków w programie lekowym w przypadku podania leków bez konieczności hospitalizacji pacjenta

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)



Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 6	Identyfikacja MSI-H/dMMR	Nieuwzględnienie kosztów badania genetycznego	Zgodnie z aktualnym zapisem programu lekowego B.148, badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu nie uwzględniają badania genetycznego w kierunku identyfikacji MSI-H/dMMR
AW 7	Modelowanie TTTD	Model wykładniczy	Najlepiej dopasowany model parametryczny wg kryteriów AIC i BIC
AW 8		Model Gompertz'a	Model o najkrótszym średnim czasie leczenia
AW 9	Rzeczywiste intensywności dawkowania	RDI PEMBRO: 90% RDI DOS: 90%	Dawkowanie leków w analizie podstawowej przyjęto zgodnie z kartami charakterystyk produktów. Wariant obniżenia RDI sprawdza wpływ redukcji dawki leku, m.in. z powodu pominięcia dawek, na wyniki obliczeń
AW 10	Tempo zastępowania CTH przez immunoterapię	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 11	Udział schematu PEMBRO Q3W	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 12	Udziały pembrolizumabu	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 12.4.

## 11 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym EC z MSI-H/dMMR przeprowadzono w analogiczny sposób, jak miało to miejsce w ramach oszacowań dotyczących scenariusza istniejącego.

Oszacowanie przeprowadzono na rok 2024, korzystając z omawianych wcześniej w dokumencie prognoz dotyczących liczebności populacji docelowej oraz struktury rynkowej. Kluczowe parametry przedstawiono w poniższej tabeli.

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Tabela 26. Obecne struktura rynkowa – prognoza na 2024 rok.

Strategia leczenia	Udział rynkowy	Liczba leczonych pacjentek
Immunoterapia, w tym:	■	■
pembrolizumab (Keytruda)	■	■
dostarlimab (Jemperli)	■	■
chemioterapia	■	■
<b>łącznie</b>	■	■

Po przyjęciu przedstawionej powyżej struktury rynkowej, szacunkowy koszt ponoszony obecnie przez płatnika publicznego na leczenie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym EC z MSI-H/dMMR wynosi około ■■■■■■■■, szczegółowe wyniki przedstawia kolejna tabela.

Tabela 27. Oszacowanie aktualnych wydatków płatnika ponoszonych na leczenie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym EC z MSI-H/dMMR (stan na 2024 rok).

Kategoria kosztowa	Wydatki płatnika
Koszty leków	■■■■■■■■
<i>w tym: pembrolizumab</i>	■
Koszty podania leków	■■■■■■■■
Koszty monitorowania i diagnostyki	■■■■■■■■
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	■■■■■■■■
<b>Całkowite koszty</b>	■■■■■■■■

Ze względu na brak refundacji pembrolizumabu we wskazaniu leczenia nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR, koszty refundacji produktu Keytruda we wnioskowanym wskazaniu wynoszą obecnie 0 zł.

## 12 Wyniki analizy wpływu na budżet

### 12.1 Wariant podstawowy

#### 12.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

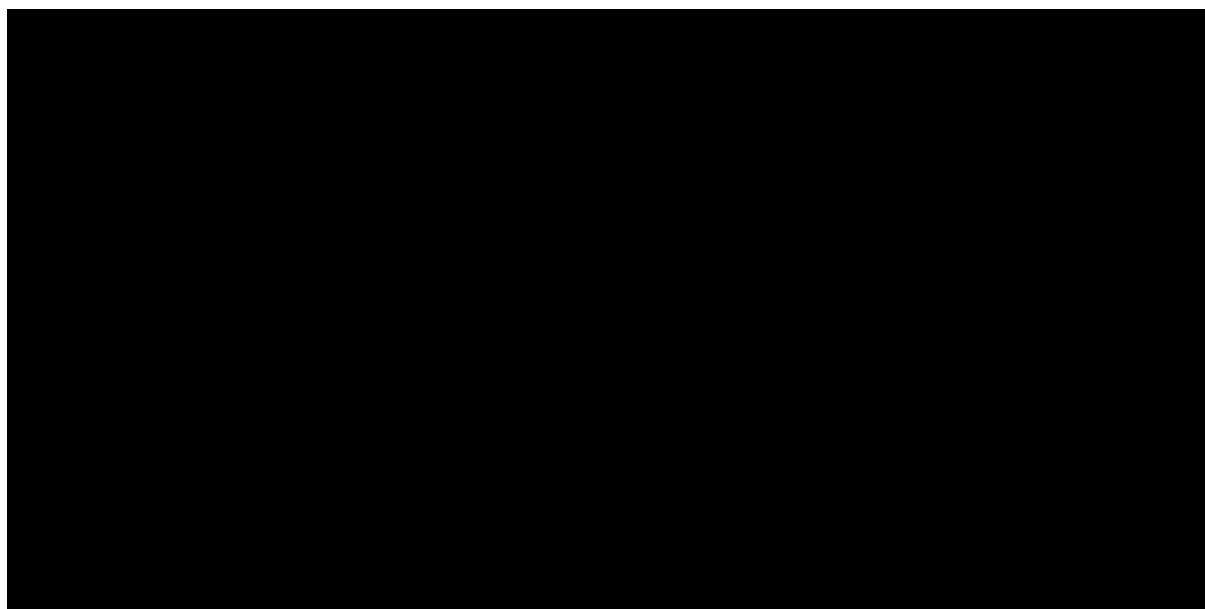
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Wydatki całkowite</b>			
Rok 1	██████████	██████████	██████████
Rok 2	██████████	██████████	██████████
<b>Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Keytruda)</b>			
Rok 1	██	██████████	██████████
Rok 2	██	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ oraz ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji pembrolizumabu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji. Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.



Szczegółowa prognozę wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Tabela 29. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
<b>Rok 1</b>			
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
w tym Keytruda	██████████	██	██████████
Koszty podania leków	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania i diagnostyki	██████████	██████████	██
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	██████████	██████████	██
<b>Rok 2</b>			
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
w tym Keytruda	██████████	██	██████████
Koszty podania leków	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania i diagnostyki	██████████	██████████	██
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	██████████	██████████	██

Główną składową kosztów w analizie wpływu na budżet stanowią koszty leków. Pozostałe kategorie mają dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

### 12.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Wydatki całkowite</b>			
Rok 1	██████████	██████████	██████████
Rok 2	██████████	██████████	██████████
<b>Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Keytruda)</b>			
Rok 1	██	██████████	██████████
Rok 2	██	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ██████████

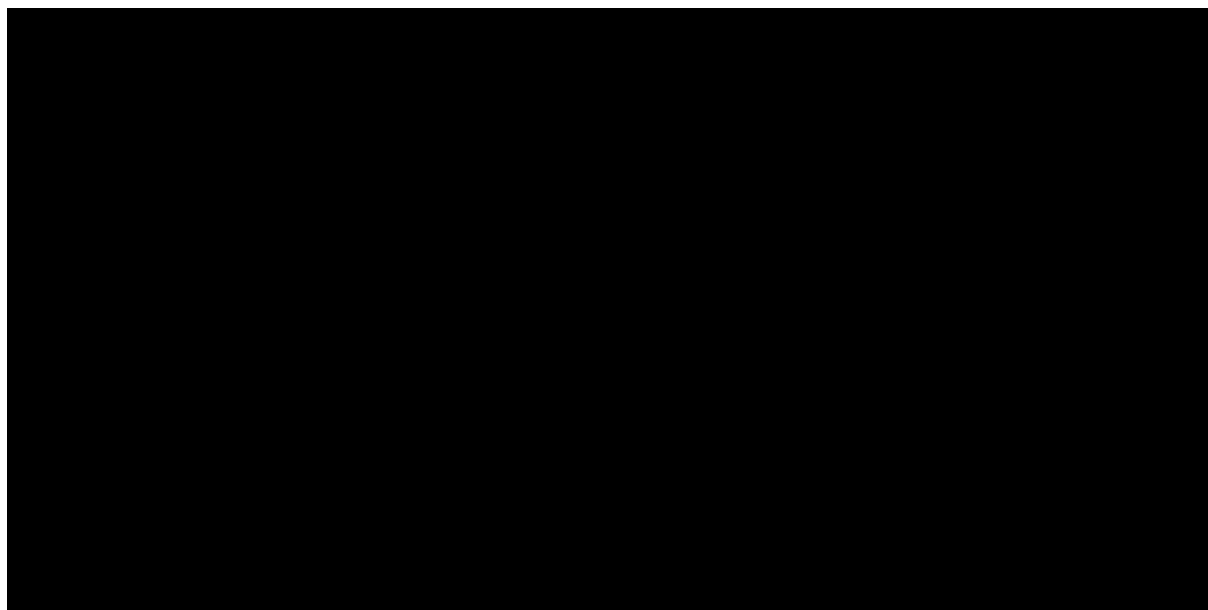
**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] oraz [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji pembrolizumabu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego [REDACTED] i [REDACTED] wynosi kolejno w pierwszych dwóch latach refundacji. Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.



Szczegółowa prognozę wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 31. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
<b>Rok 1</b>			
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym Keytruda	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Rok 2</b>			
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
w tym Keytruda	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	■	■	■
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	■	■	■

Analogicznie jak w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka, główną składową kosztów w analizie wpływu na budżet stanowią koszty lekowe. Pozostałe kategorie mają dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią wniosku refundacyjnego, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Keytruda.

### 12.1.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Keytruda we wnioskowanym programie lekowym

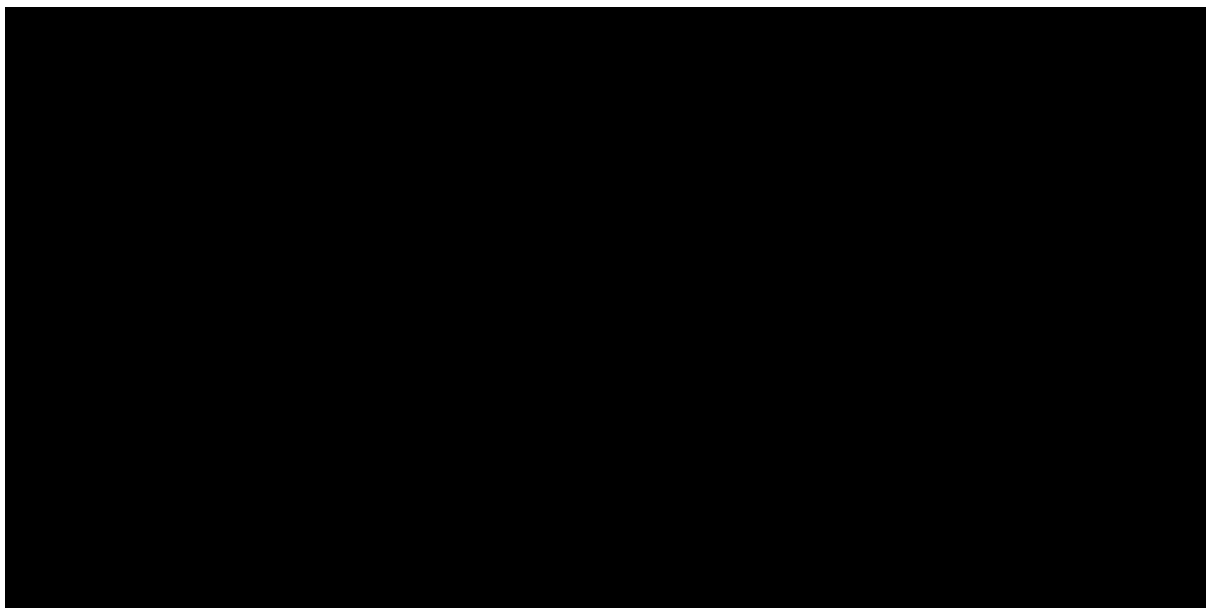
Tabela 32 przedstawia prognozy zużycia pembrolizumabu w programie lekowym (w scenariuszu nowym), z wyszczególnieniem rocznej liczby pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Keytruda, średniorocznej liczby leczonych oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktu Keytruda w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 32. Prognoza zużycia produktu leczniczego Keytruda w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba nowych pacjentów	■	■
Liczba opakowań Keytruda	■	■

Powyższe wartości zaprezentowano również w formie graficznej.

Wykres 7. Koszty (z RSS) i prognoza zużycia produktu leczniczego Keytruda w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).



Prognozowana w wariantie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Keytruda wyniesie w pierwszym roku [REDACTED], natomiast w drugim roku refundacji – [REDACTED] opakowań.

## 12.2 Wariant minimalny

### 12.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu minimalnego, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Wydatki całkowite</b>			
Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Keytruda)</b>			
Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [REDACTED]

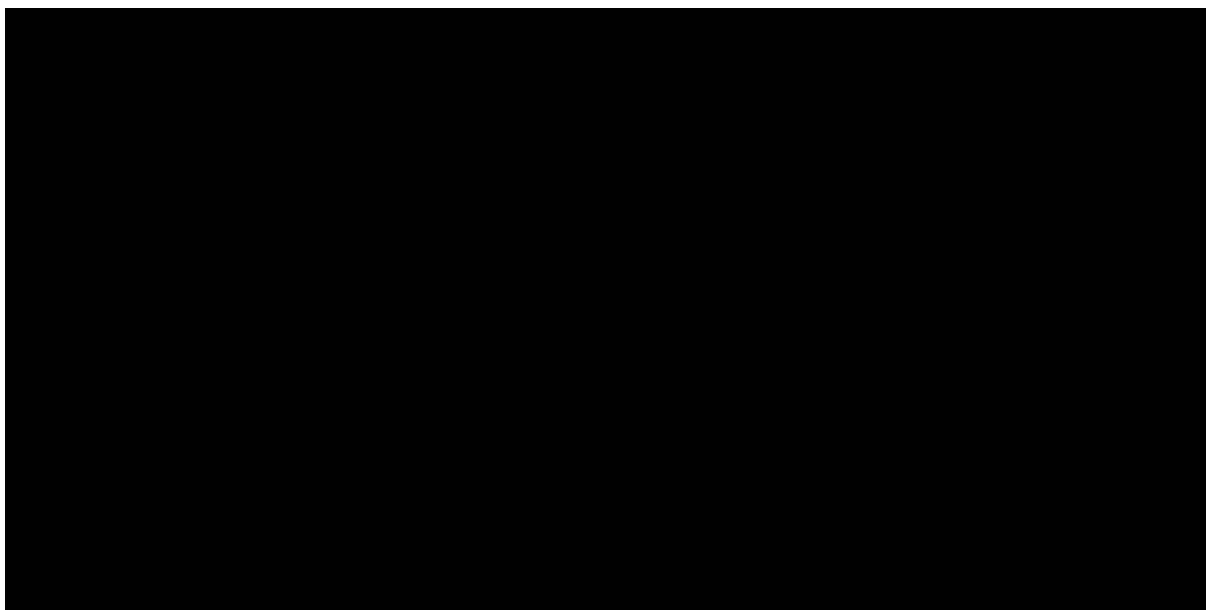
**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] oraz [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji pembrolizumabu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji. Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.



Szczegółowa prognozę wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 34. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
<b>Rok 1</b>			
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym Keytruda	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Rok 2</b>			
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)



Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
w tym Keytruda	████████	██	████████
Koszty podania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania i diagnostyki	████████	████████	██
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	████████	████████	██

Główną składową kosztów w analizie wpływu na budżet stanowią koszty lekowe. Pozostałe kategorie mają dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

### 12.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Wydatki całkowite</b>			
Rok 1	████████	████████	████████
Rok 2	████████	████████	████████
<b>Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Keytruda)</b>			
Rok 1	██	████████	████████
Rok 2	██	████████	████████

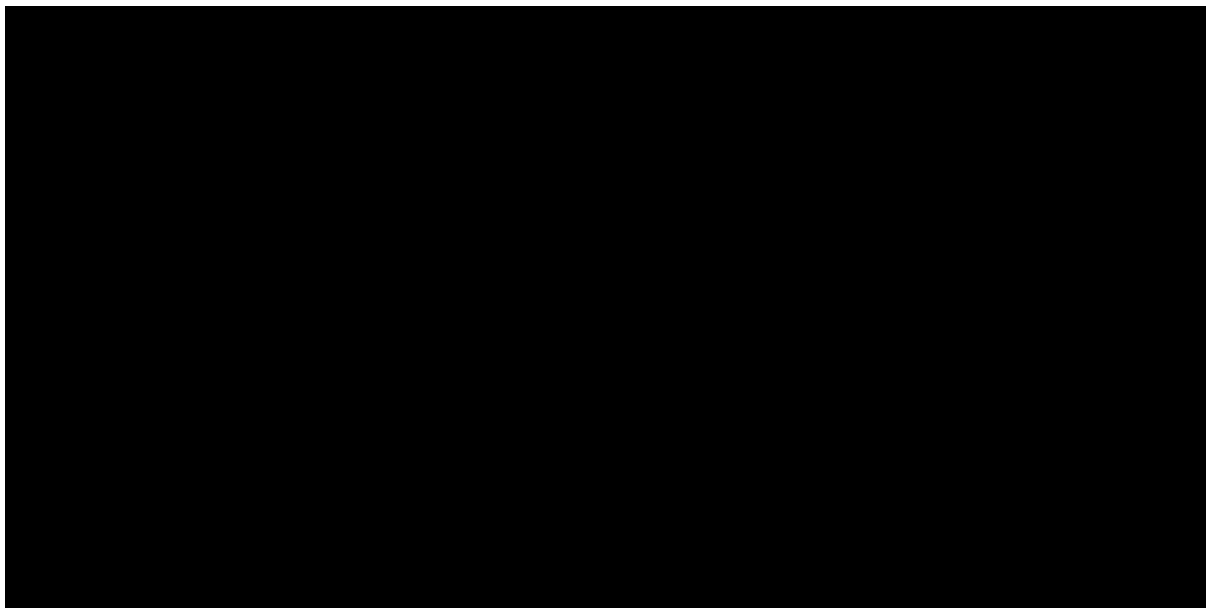
W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ oraz ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji pembrolizumabu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno ██████████ i ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji. Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Wykres 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.



Szczegółowa prognozę wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 36. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
<b>Rok 1</b>			
<b>Razem</b>	████████	████████	████████
Koszty leków	████████	████████	████████
w tym Keytruda	████████	██	████████
Koszty podania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania i diagnostyki	████████	████████	██
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	████████	████████	██
<b>Rok 2</b>			
<b>Razem</b>	████████	████████	████████
Koszty leków	████████	████████	████████
w tym Keytruda	████████	██	████████
Koszty podania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania i diagnostyki	████████	████████	██
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	████████	████████	██

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Analogicznie jak w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka, główną składową kosztów w analizie wpływu na budżet stanowią koszty lekowe. Pozostałe kategorie mają dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

### 12.2.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Keytruda we wnioskowanym programie lekowym

Poniższa tabela przedstawia prognozy zużycia pembrolizumabu w programie lekowym (w scenariuszu nowym), z wyszczególnieniem rocznej liczby pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Keytruda, średniorocznej liczby leczonych oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktu Keytruda w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 37. Prognoza zużycia produktu leczniczego Keytruda w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba nowych pacjentów	■	■
Liczba opakowań Keytruda	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Keytruda wyniesie w pierwszym roku ■, natomiast w drugim roku refundacji – ■ opakowań.

## 12.3 Wariant maksymalny

### 12.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu maksymalnego, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Wydatki całkowite</b>			
Rok 1	■	■	■
Rok 2	■	■	■
<b>Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Keytruda)</b>			
Rok 1	■	■	■

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

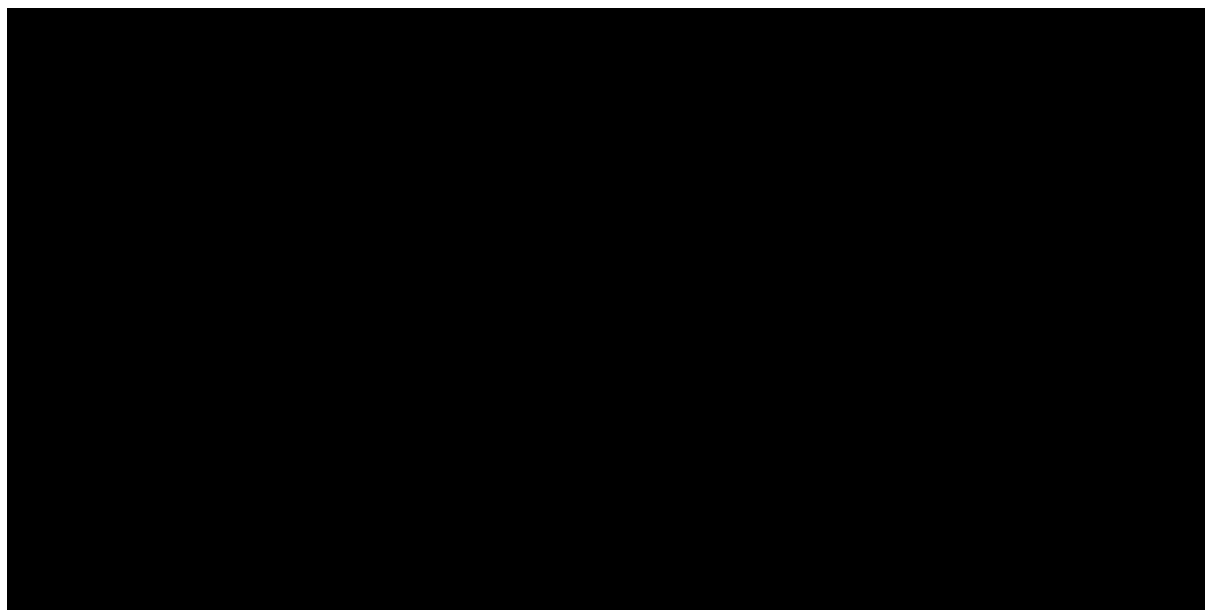
w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Rok 2	■	■	■

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ■ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ■ oraz ■ w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji pembrolizumabu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno ■ w pierwszych dwóch latach refundacji. Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.



Szczegółowa prognozę wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 39. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
<b>Rok 1</b>			
<b>Razem</b>	■	■	■
Koszty leków	■	■	■
w tym Keytruda	■	■	■

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty podania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania i diagnostyki	████████	████████	██
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	████████	████████	██
<b>Rok 2</b>			
<b>Razem</b>	████████	████████	████████
Koszty leków	████████	████████	████████
w tym Keytruda	████████	██	████████
Koszty podania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania i diagnostyki	████████	████████	██
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	████████	████████	██

Główną składową kosztów w analizie wpływu na budżet stanowią koszty lekowe. Pozostałe kategorie mają dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

### 12.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

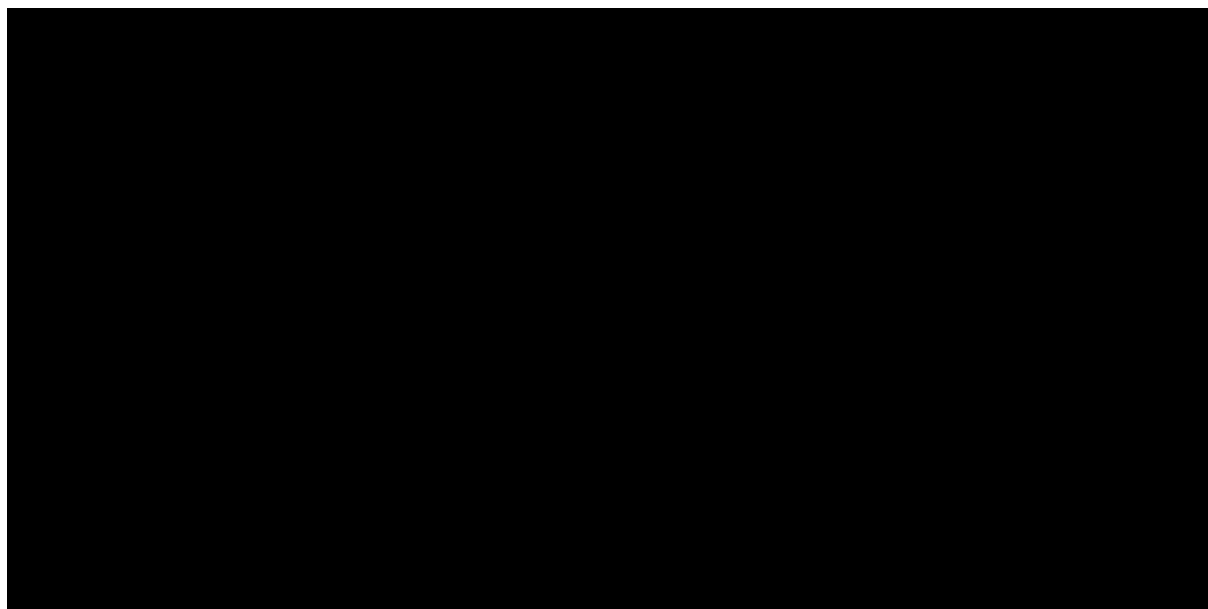
Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
<b>Wydatki całkowite</b>			
Rok 1	████████	████████	████████
Rok 2	████████	████████	████████
<b>Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Keytruda)</b>			
Rok 1	██	████████	████████
Rok 2	██	████████	████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ oraz ██████████ w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognoszowana wartość refundacji pembrolizumabu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji. Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.



Szczegółowa prognozę wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 41. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
<b>Rok 1</b>			
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym Keytruda	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Rok 2</b>			
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym Keytruda	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	■	■	■

Analogicznie jak w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka, główną składową kosztów w analizie wpływu na budżet stanowią koszty lekowe. Pozostałe kategorie mają dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

### 12.3.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Keytruda we wnioskowanym programie lekowym

Poniższa tabela przedstawia prognozy zużycia pembrolizumabu w programie lekowym (w scenariuszu nowym), z wyszczególnieniem rocznej liczby pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Keytruda, średniorocznej liczby leczonych oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktu Keytruda w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 42. Prognoza zużycia produktu leczniczego Keytruda w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba nowych pacjentów	■	■
Liczba opakowań Keytruda	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Keytruda wyniesie w pierwszym roku ■, natomiast w drugim roku refundacji – ■ opakowań.

## 12.4 Wyniki analizy wrażliwości

### 12.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 43, Wykres 12) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Keytruda.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki inkrementalne</b>		
Wariant podstawowy	■	■
Cena Jemperli +10%	■	■
Cena Jemperli -10%	■	■

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

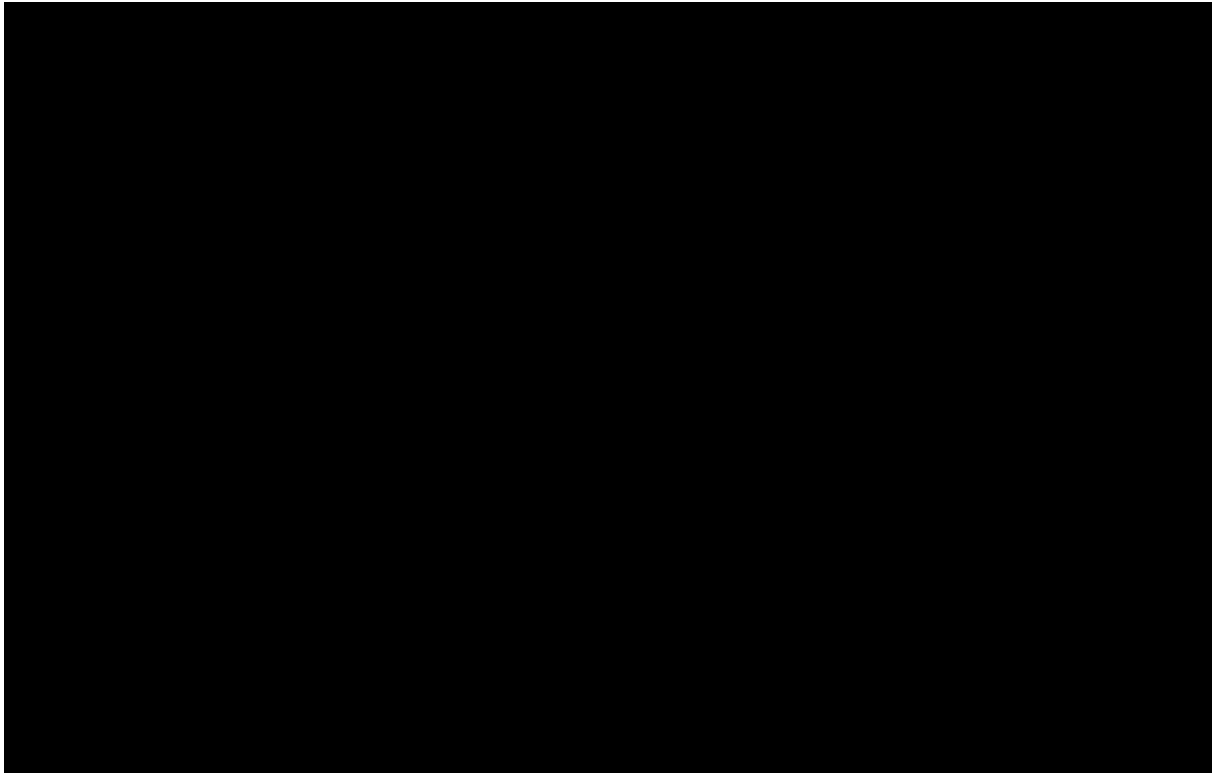
Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Cena pozostałych substancji czynnych -10%		
Cena pozostałych substancji czynnych +10%		
Rozliczenie podania leków w programie lekowym w trybie ambulatoryjnym		
Nieuwzględnienie kosztów identyfikacji MSI-H/dMMR		
Przyjęcie modelu log-normalnego do modelowania TTTD		
Przyjęcie modelu Gompertza do modelowania TTTD		
Rzeczywiste intensywności dawkowania PEMBRO i DOS równe 90%		
Wolniejsze tempo zastępowania CTH przez immunoterapię		
<b>Wydatki na lek Keytruda</b>		
Wariant podstawowy		
Cena Jemperli +10%		
Cena Jemperli -10%		
Cena pozostałych substancji czynnych -10%		
Cena pozostałych substancji czynnych +10%		
Rozliczenie podania leków w programie lekowym w trybie ambulatoryjnym		
Nieuwzględnienie kosztów identyfikacji MSI-H/dMMR		
Przyjęcie modelu log-normalnego do modelowania TTTD		
Przyjęcie modelu Gompertza do modelowania TTTD		
Rzeczywiste intensywności dawkowania PEMBRO i DOS równe 90%		
Wolniejsze tempo zastępowania CTH przez immunoterapię		

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)



Wykres 12. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.



Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Keytruda wiązało się [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika. Największy wzrost wyników inkrementalnych uzyskano w wariantcie zakładającym wolniejsze tempo przejmowania udziałów chemioterapii przez immunoterapię ([REDAKTOWANO] w Roku 1, [REDAKTOWANO] w Roku 2). Z kolei największe obniżenie wyniku inkrementalnego uzyskano w wariantcie zakładającym [REDAKTOWANO] w pierwszym roku horyzontu analizy (-[REDAKTOWANO] w Roku 1 i [REDAKTOWANO] w Roku 2).

#### 12.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 44, Wykres 13) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Keytruda.

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki inkrementalne</b>		
Wariant podstawowy	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Cena Jemperli +10%	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

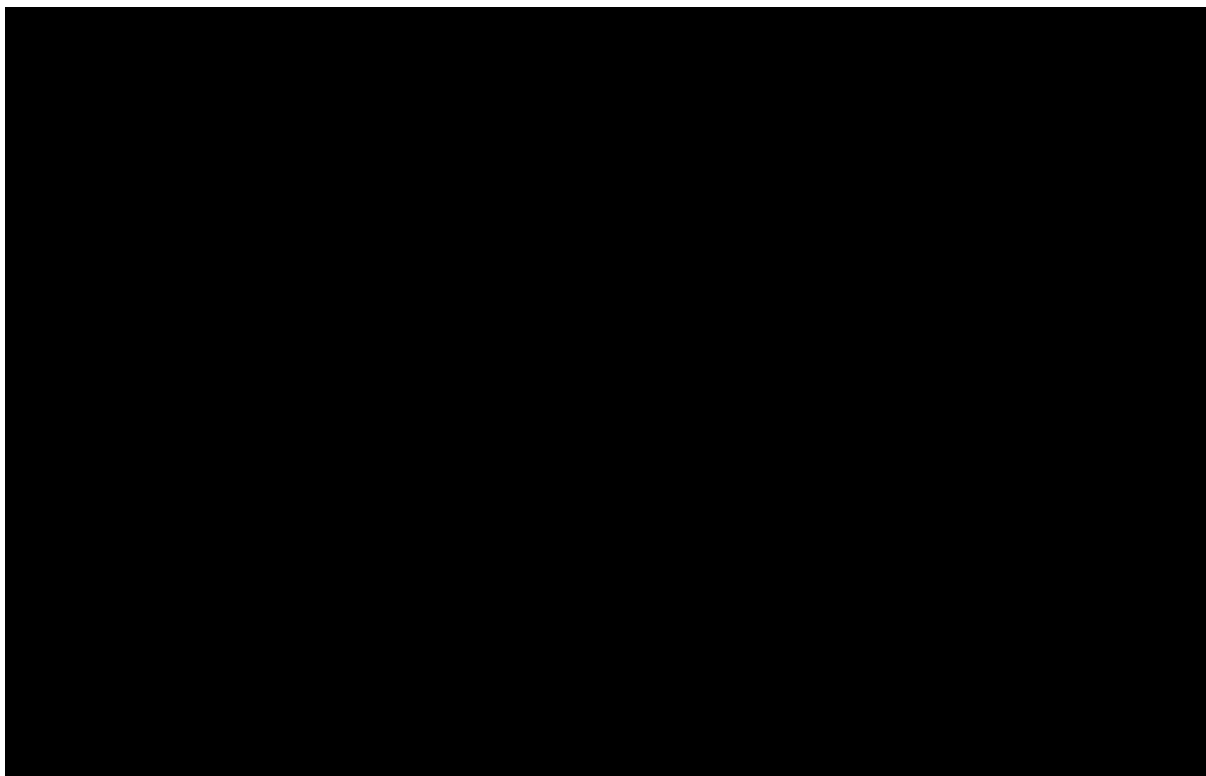
w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Cena Jemperli-10%		
Cena pozostałych substancji czynnych-10%		
Cena pozostałych substancji czynnych +10%		
Rozliczenie podania leków w programie lekowym w trybie ambulatoryjnym		
Nieuwzględnienie kosztów identyfikacji MSI-H/dMMR		
Przyjęcie modelu log-normalnego do modelowania TTTD		
Przyjęcie modelu Gompertza do modelowania TTTD		
Rzeczywiste intensywności dawkowania PEMBRO i DOS równe 90%		
Wolniejsze tempo zastępowania CTH przez immunoterapię		
<b>Wydatki na lek Keytruda</b>		
Wariant podstawowy		
Cena Jemperli +10%		
Cena Jemperli-10%		
Cena pozostałych substancji czynnych-10%		
Cena pozostałych substancji czynnych +10%		
Rozliczenie podania leków w programie lekowym w trybie ambulatoryjnym		
Nieuwzględnienie kosztów identyfikacji MSI-H/dMMR		
Przyjęcie modelu log-normalnego do modelowania TTTD		
Przyjęcie modelu Gompertza do modelowania TTTD		
Rzeczywiste intensywności dawkowania PEMBRO i DOS równe 90%		
Wolniejsze tempo zastępowania CTH przez immunoterapię		

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Wykres 13. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.



W obliczeniach przeprowadzonych bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka największe zmiany wyniku inkrementalnego uzyskano przy zmianie ceny dostarlimabu oraz pozostałych substancji czynnych o 10% (zmiana o ██████████ w Roku 1 i ██████████ w Roku 2) oraz w wariantach dotyczących udziałów pembrolizumabu w leczeniu populacji docelowej.

## 13 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania pembrolizumabu (lek Keytruda) we wskazaniu leczenia chorych z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w ramach programu lekowego, nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami związanymi z potrzebą przeszkolenia personelu medycznego, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki itd.

Lek Keytruda jest już refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach następujących programów lekowych: „B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18 – C20)”, „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, „B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”, „B.52.

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, „B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” (MZ 18/03/2024). Lekarze, pielęgniarki oraz inne osoby prowadzące opiekę nad pacjentami posiadają zatem doświadczenie ze stosowaniem wnioskowanej interwencji.

Lek Keytruda jest dobrze tolerowany (zob. AKL Keytruda 2024), tak więc w przypadku zwiększenia odsetka pacjentek stosujących go w ramach rozważanego wskazania nie należy oczekiwać istotnego zwiększenia liczby innych świadczeń zdrowotnych wykorzystywanych przez pojedynczą pacjentkę w ramach rozważanej terapii.

## 14 Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o refundacji produktu leczniczego Keytruda w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Leczenie wnioskowaną technologią będzie się odbywać na takich samych zasadach jak refundowana obecnie w ramach programu leczenia raka endometrium terapią dostarlimabem. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Keytruda ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 45).

Tabela 45. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Keytruda.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	umiarkowana korzyść dla pacjentów z populacji docelowej
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie

**Keytruda**  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Kryterium	Ocena
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 15 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda (substancja czynna pembrolizumab) w monoterapii, w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

W ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148 do *MZ 18/03/2024*) dostępne jest – w tych samym wskazaniu co wnioskowane dla Keytruda – leczenie dostarlimabem (produkt leczniczy Jemperli). W związku z dostępnością refundowanego leczenia w tym samym wskazaniu zakłada się, że wprowadzenie refundacji produktu Keytruda nie spowoduje zmiany ogólnej liczby leczonych w programie lekowym w ramach wnioskowanego wskazania. Zakłada się, że pacjentki nie spełniające kryteriów kwalifikacji do terapii innowacyjnych (immunoterapii) raka endometrium w ramach programu lekowego, będą otrzymywały chemioterapię zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Wobec tego przyjęto założenie, że w scenariuszu nowym terapia pembrolizumabem może zastępować jedynie terapię dostarlimabem, zaś udziały chemioterapii pozostaną bez zmian w obu scenariuszach.

W ramach analizy kosztów uwzględniono koszty nabycia leków, a także koszty podania leków, identyfikacji MSI-H/dMMR oraz diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu. Pomięto

**Keytruda  
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

natomiast – jako nieróżniące – koszty ponoszone po zakończeniu leczenia w programie oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Jako że schematy chemioterapii nie stanowią komparatora dla wnioskowanej interwencji, analogicznie jak w obliczeniach dla immunoterapii pominięto powyższe składowe koszty.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanej populacji docelowej, [REDAKTOWANE] dla płatnika publicznego w stosunku do stanu istniejącego o [REDAKTOWANE] (wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS). Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – we wszystkich wariantach AW z uwzględnieniem RSS wprowadzenie refundacji produktu Keytruda [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika.

Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej *AE Keytruda 2024*, gdyż odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet, co wynika ze struktury wykorzystanego modelu, w ramach której bezpośrednio korzystano z oszacowań kosztów w kolejnych cyklach leczenia wspólnych z modelem ekonomicznym.

Wśród ograniczeń należy również zwrócić uwagę na ograniczenia dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej, wynikające z braku danych dotyczących testowania w kierunku obecności upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) w warunkach polskich. Dane zagraniczne przedstawiają natomiast dużą rozbieżność w ocenie liczebności chorych na EC z MSI-H/dMMR (na podstawie przeprowadzonego przeszukania zasobów Internetu – od 15% w badaniu *real-world Ogando 2022* do 30% w przeglądzie *Maiorano 2022*).

Dodatkowo należy również zwrócić uwagę na ograniczenie dotyczące prognozowanej struktury rynkowej. Dostarlimab został objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego z początkiem września 2023 r., zatem nie ma jeszcze dostępnych danych NFZ dotyczących liczby pacjentek, które otrzymały leczenie w ramach programu lekowego B.148. Udziały uwzględnionych terapii obliczono więc w oparciu o dane zagraniczne, dostarczone przez Wnioskodawcę, co obarczone jest niepewnością.

## 16 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Keytruda we wnioskowanej populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] w stosunku do stanu istniejącego [REDAKTOWANE] rocznie w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS oraz [REDAKTOWANE] w analizie bez RSS. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Keytruda we wnioskowanej populacji będzie się [REDACTED] dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Keytruda we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy zmiany zasad diagnostyki.

Poszerzenie programu lekowego o pembrolizumab będzie dla pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium stanowiło szansę na skuteczne i bezpieczne leczenie, a to w dużej mierze może przyczynić się do dłuższego przeżycia chorych z EC i poprawy jego jakości, w tym poziomu życia zawodowego oraz prywatnego. Immunoterapia stanowi szczególną szansę na leczenie dla pacjentek z cechą MSI-H/dMMR, gdyż u tych chorych odnotowuje się jednocześnie zwiększoną ekspresję receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) oraz jego liganda, PD-L1, zarówno na komórkach nowotworowych, jak i limfocytach naciekających. Korzyść kliniczna z zastosowania pembrolizumabu została również dostrzeżona m.in. przez polskich ekspertów klinicznych (*PTGO 2023*), którzy w najnowszych rekomendacjach wymieniają lek jako opcję zalecaną w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, ze statusem MSI-H/dMMR.

## 17 Załączniki

### 17.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	bieżące konsultacje
[REDAKTED]	przygotowanie modelu obliczeniowego, analiza kosztów, opis metodyki i wyników analizy
[REDAKTED]	oszacowanie populacji, opis metodyki i wniosków
[REDAKTED]	bieżące konsultacje
[REDAKTED]	oszacowanie populacji, bieżące konsultacje, korekta i formatowanie tekstu, ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu



## 17.2 Dane z przetargów na dostawy leków z 2024 r.

Tabela 46. Dane z przetargów na dostawy leków z 2024 r. (platformazakupowa.pl).

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot oferty.	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę (1 op.)	Cena brutto / mg
dostarlimab	28/PN/2024 Dostawa leków-28/PN/2024	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/906768">https://platformazakupowa.pl/transakcja/906768</a>	10.04.2024	GSK Service	18	1 fiol. 10 ml a 50 mg	507 536 zł	<b>28 196,45 zł</b>	<b>56,39 zł</b>
dostarlimab	LA.261.4.2024 LA.261.4.2024 Sukcesywne dostawy leków refundowanych	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/903498">https://platformazakupowa.pl/transakcja/903498</a>	28.03.2024	GSK Service	3	1 fiol. 10 ml a 50 mg	83 023 zł	<b>27 674,29 zł</b>	<b>55,35 zł</b>
dostarlimab	IZP.2411.51.2024.JG Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach IZP.2411.51.2024.JG	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/898924">https://platformazakupowa.pl/transakcja/898924</a>	08.04.2024	GSK Service	160	1 fiol. 10 ml a 50 mg	4 427 886 zł	<b>27 674,29 zł</b>	<b>55,35 zł</b>
dostarlimab	ZOZ.V.010/DZP/18/24 Dostawa leków w ramach programów lekowych uzupełnienie II	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/894625">https://platformazakupowa.pl/transakcja/894625</a>	08.03.2024	GSK Service	12	1 fiol. 10 ml a 50 mg	307 492 zł	<b>25 624,34 zł</b>	<b>51,25 zł</b>
ifosfamid	ZP-23-184UN DOSTAWA LEKÓW 69 ( PROGRAMY LEKOWE I CHEMIOTERAPIA)	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/838069">https://platformazakupowa.pl/transakcja/838069</a>	20.11.2023	Baxter	500+500	1g x 1 + 2g x 1	173 000 zł		<b>115,33 zł</b>
ifosfamid	SZP.242.53.2023 Dostawy produktów farmaceutycznych	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/843663">https://platformazakupowa.pl/transakcja/843663</a>	11.12.2023	Salus	50+30	1g x 1 + 2g x 1	12 743 zł		<b>115,85 zł</b>
ifosfamid	LAS-135-PN/70-2023.AN dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-135-PN/70-2023.AN	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/850036">https://platformazakupowa.pl/transakcja/850036</a>	18.12.2023	Baxter	30+50	1g x 1 + 2g x 1	14 993 zł		<b>115,33 zł</b>

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

## Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Keytruda (MZ 18/03/2024).....	18
Tabela 2. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Keytruda. ....	18
Tabela 3. Odsetek chorych z EC względem stadium zaawansowania wg FIGO. ....	23
Tabela 4. Liczebność pacjentek z EC względem stadium zaawansowania wg FIGO. ....	24
Tabela 5. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej – chore na EC z MSI-H/dMMR. ....	26
Tabela 6. Liczba chorych aktualnie leczonych pembrolizumabem w ramach programów lekowych (UR NFZ 5/2024/IV).....	28
Tabela 7. Oszacowanie rocznej liczebności chorych z leczonym adiuwantowo NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – 2023 rok.....	33
Tabela 8. Oszacowanie rocznej liczebności chorych z NDRP – 2023 rok (na podst. BIA Keytruda RCC 2022). ....	34
Tabela 9. Oszacowanie rocznej liczebności chorych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych – 2023 r. ....	36
Tabela 10. Odsetek pacjentek z RSM i CPS z ekspresją PD-L1 $\geq 1$ (Huang 2022).....	39
Tabela 11. Oszacowanie liczby chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego. ....	40
Tabela 12. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy Keytruda – 2023 rok. ....	41
Tabela 13. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana czasu i średni czas przebywania w stanie ToT pacjentów leczonych pembrolizumabem z powodu raka endometrium. ....	43
Tabela 14. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu istniejącym. ....	46
Tabela 15. Prognozowane udziały PEMBRO i DOS w ramach immunoterapii w scenariuszu nowym. ....	47
Tabela 16. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym. ....	47
Tabela 17. Cena jednostkowa produktu leczniczego Keytruda, wariant z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (MZ 18/06/2024, dane od Wnioskodawcy).....	49
Tabela 18. Cena jednostkowa produktu leczniczego Jemperli (MZ 18/03/2024).....	50
Tabela 19. Zestawienie cen jednostkowych leków uwzględnionych w analizie wpływu na budżet. ....	50
Tabela 20. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatora. ....	50
Tabela 21. Świadczenia związane z podaniem leku. ....	53
Tabela 22. Oszacowanie kosztów identyfikacji MSI-H/dMMR. ....	53
Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka endometrium (zał. 2 do NFZ 7/2024/DGL, AOTMIT WT.543.7.2023). ....	54
Tabela 24. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA. ....	55
Tabela 25. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości. ....	56
Tabela 26. Obecne struktura rynkowa – prognoza na 2024 rok. ....	58

Tabela 27. Oszacowanie aktualnych wydatków płatnika ponoszonych na leczenie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym EC z MSI-H/dMMR (stan na 2024 rok) .....	58
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.....	59
Tabela 29. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	60
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	60
Tabela 31. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	61
Tabela 32. Prognoza zużycia produktu leczniczego Keytruda w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).....	62
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.....	63
Tabela 34. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.....	64
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....	65
Tabela 36. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....	66
Tabela 37. Prognoza zużycia produktu leczniczego Keytruda w scenariuszu nowym (wariant minimalny).....	67
Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.....	67
Tabela 39. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.....	68
Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.....	69
Tabela 41. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.....	70
Tabela 42. Prognoza zużycia produktu leczniczego Keytruda w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).....	71
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.....	71
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.....	73
Tabela 45. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Keytruda.....	76
Tabela 46. Dane z przetargów na dostawy leków z 2024 r. ( <i>platformazakupowa.pl</i> ).....	81

## Spis Wykresów

Wykres 1. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce (w oparciu o dane KRN). .....	22
Wykres 2. Modele parametryczne dopasowane do krzywej Kaplan’a-Meier’a dla PEMBRO. ....	43
Wykres 3. Zestawienie krzywych czasu leczenia CHT i PEMBRO. ....	44
Wykres 4. Schemat dawkowania u pacjentek leczonych dostarlimabem ( <i>ChPL Jemperli</i> ).....	52
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	59
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	61
Wykres 7. Koszty (z RSS) i prognoza zużycia produktu leczniczego Keytruda w scenariuszu nowym (wariant podstawowy). ....	63
Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS. ....	64
Wykres 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....	66
Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS. ....	68
Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS. ....	70
Wykres 12. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS. ....	73
Wykres 13. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS. ....	75

## Piśmiennictwo

- AE Keytruda 2024** Aestimo s.c. Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Analiza ekonomiczna. Kraków, 2024.
- AKL Keytruda 2024** Aestimo s.c. Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Analiza kliniczna. Kraków, 2024.
- AOTMiT 05/06/2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. W sprawie Rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT WT.543.7.2023** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352). Dostęp online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20Mz%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20Mz%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf). Data ostatniego dostępu: 05.01.2024 r.
- APD Keytruda 2024** Aestimo s.c. Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2024.
- AWA Jemperli 2023** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.72.2022. Data ukończenia: 13 kwietnia 2023 r Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7932-134-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 12.12.2023 r.
- AWA Keytruda WS.4231.2.2022** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: miejscowo nawrotowego trójjemnego 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 otrzymały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami Analiza weryfikacyjna Nr: WS.4231.2.2022. Data ukończenia: 05.01.2022. Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7878-111-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 05.01.2024 r.
- AWA Keytruda WS.4231.3.2022** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) we wskazaniu: Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. Analiza weryfikacyjna Nr: WS.4231.3.2022. Data ukończenia: 05.12.2022. Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7882-113-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 05.01.2024 r.
- BIA Avastin 2020** HTA Consulting. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekaniem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

- pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Kraków, marzec 2020.
- BIA Jemperli 2022** HTA Consulting. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR-MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu zawierającego platynę. Analiza wpływu na budżet. Kraków – sierpień 2022. Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7932-134-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 12.12.2023 r.
- BIA Keytruda RCC 2022** HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu pooperacyjnym raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022. Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7899-120-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 14.12.2023 r.
- BIA Opdivo 2022** HTA Consulting. Niwolumab (Opdivo®) w pierwszej linii leczenia gruczolokoraka żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego lub przełyku. Analiza wpływu na budżet. Kraków, sierpień 2022. Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7919-132-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 05.01.2024 r.
- Chmyłko 2010** Abacjew-Chmyłko A. Wieloośrodkowa analiza wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2010
- ChPL Carboplatin Pfizer** Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin Pfizer, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Dostęp online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/639/characteristic>. Data ostatniego dostępu: 12.01.2024 r.
- ChPL Cisplatinum Accord** Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatinum Accord, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23986/characteristic>. Data ostatniego dostępu: 12.01.2024 r.
- ChPL Doxorubicinum Accord** Charakterystyka produktu leczniczego Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp online pod adresem: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-08-26\\_doxorubicinum\\_spc\\_final.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-08-26_doxorubicinum_spc_final.pdf). Data ostatniego dostępu: 12.01.2024 r.
- ChPL Holoxan** Charakterystyka produktu leczniczego Holoxan, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Dostęp online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2927/characteristic>. Data ostatniego dostępu: 12.01.2024 r.
- ChPL Jemperli** Charakterystyka produktu leczniczego Jemperli 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli>. Data ostatniego dostępu: 12.01.2024 r.
- ChPL Keytruda** Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>. Data ostatniego dostępu: 12.01.2024 r.
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Dostępne online pod adresem: [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). Data ostatniego dostępu: 05.01.2024 r.
- ChPL Paclitaxelum Accord** Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24022/characteristic>. Data ostatniego dostępu: 12.01.2024 r.
- DGL 06/05/2024** Raport refundacyjny z dnia 06.05.2024 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–luty 2024 r.

Keytruda  
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8603.html>

Data ostatniego dostępu: 13.05.2024 r.

- Dylewska 2016** Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B, Sequence HC Partners, Gryglewicz J, Zawadzki R, Uczelnia Łazarskiego. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna '2016. Komentarz: prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski. Warszawa, listopad 2016. Dostęp online pod adresem: <https://www.pexps.pl/files/upload/files/Rak-pluca-w-Polsce.pdf>. Data ostatniego dostępu: 15.12.2023 r.
- Dzimitrowicz 2021** Dzimitrowicz H, Esterberg E, Miles L, Zanotti G, Borham A, Harrison MR. Referral and adjuvant treatment patterns after nephrectomy in high-risk locoregional renal cell carcinoma. *Cancer Medicine*. 2021;10(24):8891-8898. doi:10.1002/cam4.4407
- Globocan 2020** World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Globocan 2020, Poland. Dostęp on line pod adresem: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf>. Data ostatniego dostępu: 22.11.2023 r.
- Heffernan 2022** Heffernan K, Nikitas FS, Shukla U, Camejo HS, Knott C. Previously treated recurrent or advanced endometrial cancer in England: A real-world observational analysis. *Gynecologic Oncology*. 2022;166(2):317-325. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.011
- Henley 2018** Henley SJ, Miller JW, Dowling NF, Benard VB, Richardson LC. Uterine Cancer Incidence and Mortality - United States, 1999-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Dec 7;67(48):1333-1338. doi: 10.15585/mmwr.mm6748a1. PMID: 30521505; PMCID: PMC6329484.
- Herbst 2023** Herbst F, Dickman PW, Moberg L, Högberg T, Borgfeldt C. Increased incidence and improved survival in endometrial cancer in Sweden 1960-2014: a population-based registry survey. *BMC Cancer*. 2023 Mar 27;23(1):276. doi: 10.1186/s12885-023-10746-0. PMID: 36973669; PMCID: PMC10045609.
- Huang 2022** Huang K, Xu L, Jia M, Liu W, Wang S, Han J, Li Y, Song Q, Fu Z. Second primary malignancies in cervical cancer and endometrial cancer survivors: a population-based analysis. *Aging (Albany NY)*. 2022 May 4;14(9):3836-3855. doi: 10.18632/aging.204047. Epub 2022 May 4. PMID: 35507749; PMCID: PMC9134942.
- KRN 2023** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/> Data ostatniego dostępu: 21.11.2023 r.
- Krzakowski 2007** Krzakowski M. Nowe możliwości pooperacyjnego leczenia uzupełniającego niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, Tom 3, nr 5, 233–240. Copyright © 2007 Via Medica. Dostęp online pod adresem: [https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/article/viewFile/9327/7947](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9327/7947). Data ostatniego dostępu: 15.12.2023 r.
- Lorenzi 2020** Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw KL. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology*. 2020;2020:1-17. doi:10.1155/2020/1807929
- Maiorano 2022** Maiorano BA, Maiorano MFP, Cormio G, Maglione A, Lorusso D, Maiello E. How Immunotherapy Modified the Therapeutic Scenario of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol*. 2022;12:844801. doi:10.3389/fonc.2022.844801
- Makker 2022** Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Sakata J, Yonemori K, Kim YM, Guerra EM, Sanli UA, McCormack MM, Smith AD, Keefe S, Bird S, Dutta L, Orłowski RJ, Lorusso D; Study 309–KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):437-448. doi: 10.1056/NEJMoa2108330. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35045221.
- MHI 2023** P. Rutkowski, T. Kubiowski, A. Tysarowski, M. Krzakowski, B. Wasąg, J. Gierczyński, M. Kaczor, A. Fałek, K. Jakubiak; Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów, 2023, 35-40



- Michalak 2020** Michalak M, Warenczak Florczak Z, Staszewska-Nowak A, Roszak A. Adjuvant therapy for early endometrial cancer — who benefits the most from a radiation therapy? *Ginekol Pol.* 2020;91(1):6-12. doi:10.5603/GP.2020.0003
- MZ 18/03/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia  
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zar-zadzenie-nr-102024dgl,7750.html>  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2024 r.
- NFZ 37/2024/DSOZ** Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ z dnia 29.03.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.  
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zar-zadzenie-nr-372024dsoz,7763.html>  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2024 r.
- NFZ 7/2024/DGL** Zarządzenie nr 7/2024/DGL z dnia 24.01.2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.  
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zar-zadzenie-nr-72024dgl,7748.html>  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2024 r.
- Ogando 2022** Ogando YM, Prabhu VS, Zhang J, Kelkar SS, Grall V, Marth C. 2022-RA-712-ESGO Real-world prevalence of microsatellite instability testing and related status in patients with recurrent or advanced endometrial cancer initiating first line of therapy in Europe. In: *Endometrial Cancer*. BMJ Publishing Group Ltd; 2022:A105.2-A106. doi:10.1136/ijgc-2022-ESGO.229
- Pandey 2023** Pandey J, Syed W. Renal Cancer. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Dostęp online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558975/>. Data ostatniego dostępu: 05.01.2024 r.
- Prabhu 2023** Prabhu VS, Kelkar SS, Zhang J, Ogando YM, Miles N, Marth C. 2022-RA-702-ESGO Real-world treatment patterns and outcomes in recurrent or advanced endometrial cancer patients initiating 1st-line systemic therapy in Europe: a retrospective chart review study. In: *Endometrial Cancer*. BMJ Publishing Group Ltd; 2022:A104.2-A105. doi:10.1136/ijgc-2022-ESGO.227
- Statystyka NFZ** Portal Statystyki NFZ prezentujący zbiór danych znajdujących się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia. Dostęp online: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> Data ostatniego dostępu: 30.09.2021 r.
- UR NFZ 5/2024/IV** Uchwała Nr 5/2024/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.



- 
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Więckowska 2015** Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Warszawa 2015.
- Yoshida 2022** Yoshida T, Ogura G, Tanabe M, et al. Clinicopathological features of PD-L1 protein expression, EBV positivity, and MSI status in patients with advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma in Japan. *Cancer Biology & Therapy*. 2022;23(1):191-200. doi:10.1080/15384047.2022.2038002