

**Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu
adjuwantowym chorych
z niedrobnokomórkowym rakiem płuc
(NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po
całkowitej resekcji i chemioterapii opartej
na pochodnych platyny**

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy	9
2 Metodyka	11
2.1 Populacja	12
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
2.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry	14
2.1.1.2 NDRP.....	16
2.1.1.3 Chłoniak Hodgkina	17
2.1.1.4 Rak urotelialny	18
2.1.1.5 Rak głowy i szyi	22
2.1.1.6 Rak przełyku oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego	23
2.1.1.7 Rak nerkowokomórkowy	24
2.1.1.8 Rak jelita grubego	25
2.1.1.9 Rak piersi	25
2.1.1.10 Rak endometrium	26
2.1.1.11 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych	27
2.1.1.12 Rak dróg żółciowych	28
2.1.1.13 Rak żołądka oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego	28
2.1.1.14 Rak szyjki macicy	29
2.1.1.15 Podsumowanie	29
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	30
2.1.2.1 Zachorowania na raka płuca w Polsce	32
2.1.2.2 Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	33
2.1.2.3 Pacjenci w poszczególnych stopniach zaawansowania.....	33
2.1.2.4 Pacjenci, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu	34
2.1.2.5 Pacjenci nieleczeni wcześniej neoadjuwantowo	35
2.1.2.6 Pacjenci przyjmujący leczenie adjuwantowe	35
2.1.2.7 Pacjenci leczeni adjuwantowo pochodnymi platyny	35
2.1.2.8 Częstość testowania w kierunku mutacji <i>EGFR</i>	35
2.1.2.9 Częstość braku mutacji <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>	36
2.1.2.10 Ekspresja PD-L1 <50%	36
2.1.2.11 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	36
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	40

2.1.4	Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	41
2.1.5	Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	41
2.2	Opis modelu	42
2.3	Perspektywa analizy	44
2.4	Horyzont czasowy analizy	44
2.5	Analizowane koszty	44
2.5.1	Koszty leków.....	45
2.5.1.1	Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku ...	45
2.5.1.2	Koszty Keytruda®	46
2.5.2	Koszty podania	49
2.5.2.1	Koszty podania pembrolizumabu.....	49
2.5.3	Koszty monitorowania leczenia	49
2.5.3.1	Diagnostyka i monitorowanie w PL	49
2.5.3.2	Monitorowanie przed progresją w ramieniu placebo	50
2.5.3.3	Koszty monitorowania po progresji	51
2.5.4	Koszty kolejnych linii leczenia	51
2.5.4.1	Koszty leczenia w stanie progresji /miejscowego nawrotu	51
2.5.4.1.1	Koszty operacji.....	52
2.5.4.1.2	Koszty radioterapii	52
2.5.4.1.3	Koszty chemioterapii.....	53
2.5.4.2	Koszty leczenia w stanie przerzutów odległych.....	55
2.5.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	59
2.5.6	Koszty testowania obecności mutacji genów <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> i ekspresji PD-L1	59
2.6	Scenariusze analizy	60
2.6.1	Scenariusz istniejący	60
2.6.2	Scenariusze nowe	60
2.7	Analiza wrażliwości	68
2.8	Walidacja modelu	68
3	Wyniki	69
3.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	69
3.2	Scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	69
3.3	Scenariusz minimalny.....	71
3.4	Scenariusz maksymalny.....	73
3.5	Analiza wrażliwości	75
4	Ograniczenia i dyskusja.....	77
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	79
6	Wnioski.....	80
7	Aneks	81

7.1	Projekt programu lekowego	81
7.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	111
Spis tabel		113
Spis rycin		116
Bibliografia		117

Wykaz skrótów i akronimów

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>acute lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCT	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIA	Analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	Łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
DF	Wolny od choroby (ang. <i>disease-free</i>)
dMMR	Zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient</i>)
ECOG	Skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Gen znajdujący się w regionie chromosomalnym 7p11.2
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
HL	Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KEYNOTE-091	Akronim badania klinicznego pembrolizumabu
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
laUC	Lokalnie zaawansowany rak urotelialny (ang. <i>locally advanced urotelial cancer</i>)
MSI-H	Niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
mUC	Przerzutowy rak urotelialny (ang. <i>metastatic urotelial cancer</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-L1	Ligand programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed death-ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	Program lekowy
PLCSG	Polska Grupa Badawcza Raka Płuca
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
r.ż.	Roku życia
RCC	Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)

ROS1	Protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>)
TNM	Klasyfikacja TNM (ang. <i>Tumor, Node, Metastasis</i>)
ToT	Czas leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)
TPS	Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>tumour proportion score</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Analizę kosztów terapii pembrolizumabem przeprowadzono na tle placebo/braku leczenia.

Intencją Wnioskodawcy jest umożliwienie otrzymania terapii adjuwantowej stosowanej z zamiarem wyleczenia u chorych, którzy z różnych powodów nie otrzymali leczenia przedoperacyjnego pembrolizumabem. Wniosek refundacyjny dla leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem tj. zarówno przed- jak i po zabiegu chirurgicznym, wg badania KEYNOTE-671, został już przedłożony do Ministra Zdrowia w ramach wspólnego programu lekowego. Chorzy z wczesnym rakiem płuca, bez mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genie *ALK* i *ROS1*, z poziomem ekspresji PD-L1 <50%, obecnie nie mają dostępu do żadnej celowanej opcji leczenia, a po otrzymaniu chemioterapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym są jedynie poddawani obserwacji. Terapia adjuwantowa pembrolizumabem pozwoli uzyskać pełne spektrum dostępu do immunoterapii stosowanej z zamiarem wyleczenia raka płuca. Przedłożona propozycja programu lekowego (rozdział 7.1.) zawiera kryteria włączenia dla leczenia adjuwantowego wczesnego raka płuca (zgodnie z badaniem PEARLS/KEYNOTE-091 - wskazanie obecne wnioskowane) oraz dla leczenia okołoperacyjnego wczesnego raka płuca (zgodnie z badaniem KEYNOTE-671 - wniosek już przedłożony do Ministra Zdrowia).

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty wnioskowanego leku, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty testowania obecności mutacji i ekspresji PD-L1. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) i brak aktywnego leczenia całości populacji docelowej (100%) oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację Keytruda® w ramach proponowanego programu lekowego.

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

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

Wyniki

W scenariuszu podstawowym liczebność populacji, która mogłaby skorzystać z wnioskowanej technologii oszacowano na [REDACTED]. W scenariuszu minimalnym i maksymalnym docelową liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną terapię w [REDACTED]

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Keytruda® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Dla scenariusza **minimalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Keytruda® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Dla scenariusza **maksymalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Keytruda® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Wnioski

Wprowadzenie proponowanego programu lekowego jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie skutecznego leczenia osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanzacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Terapia pembrolizumabem, w porównaniu do braku aktywnego leczenia, stanowi opcję stwarzającą szansę na wyleczenie u pacjentów z resekcyjnym rakiem płuca we wczesnych stopniach zaawansowania. Wprowadzenie refundacji pembrolizumabu będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami NFZ wynikającymi z kwalifikacji pacjentów z wnioskowanej populacji docelowej do leczenia pembrolizumabem w programie lekowym. Przyjęcie proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na ograniczenie wydatków NFZ.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Szczegółowe informacje dotyczące pembrolizumabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego pembrolizumabu, ujętego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda®. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Analizę kosztów terapii pembrolizumabem przeprowadzono na tle placebo/braku leczenia. Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci placebo/braku leczenia, przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Analizę wpływu na budżet (BIA) przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę. Model został skonstruowany w programie Microsoft® Excel zgodnie z wytycznymi dotyczącymi analizy wpływu na budżet opublikowanymi przez *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes* (ISPOR). Źródłem parametrów klinicznych w modelu było randomizowane badanie III fazy KEYNOTE-091, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych po całkowitej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca w IB-III A (według 7 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania klinicznego po całkowitej resekcji chirurgicznej (lobektomia, lobektomia rękawowa, bi-lobektomia lub pneumonektomia) z ujemnymi marginesami (R0) i niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Chemioterapia uzupełniająca nie była obowiązkowa, ale była rozważana u pacjentów z chorobą w stadium IB i zalecana u pacjentów z chorobą w stadium II i IIIA, zgodnie z krajowymi i lokalnymi wytycznymi.

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

Populacja (P)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> , będący po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®), stosowany zgodnie z ChPL
Komparator (C)	Placebo/brak leczenia
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego.

2 Metodyka

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

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

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.5.6).

2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, preparat Keytruda® (pembrolizumab) zarejestrowany jest do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej,
- u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia IIB, IIC lub III po całkowitej resekcji,
- w leczeniu neoadjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, a następnie kontynuowany w jako leczenie adjuwantowe w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu,
- w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny,
- w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, ang. *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu *EGFR* lub *ALK* w tkance nowotworowej,
- w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłatkonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu *EGFR* lub rearanżacja w genie *ALK* w tkance nowotworowej,
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płatkonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych,
- w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do

chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,

- w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których łączny wynik pozytywny (CPS, ang. *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,
- w monoterapii w leczeniu 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 skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
- w skojarzeniu z lenwatynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych,
- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H, ang. *microsatellite instability-high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR, ang. *mismatch repair deficient*) 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 dorosłych pacjentów z MSI-H lub dMMR 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,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z MSI-H lub dMMR z 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 skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,

- w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu adjuwantowym lub neoadjuwantowym a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowym lub neoadjuwantowym dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu,
- w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami,
- w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii,
- w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u kobiet dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,
- 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-przetykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 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-przetykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,
- w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.

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

2.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry

Liczbę zdiagnozowanych osób z czerniakiem skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2021 (KRN). Ze względu na sposób raportowania danych w analizie konserwatywnie uwzględniono wiek powyżej 10. roku życia. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry w latach 2022-2025 (por. Tab. 2).

Tab. 2. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych i dzieci od 12 r.ż. (wiek 10+).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
1999	1 602	dane KRN
2000	1 729	
2001	1 753	
2002	1 828	
2003	1 982	
2004	1 926	
2005	2 188	
2006	2 096	
2007	2 194	
2008	2 285	
2009	2 562	
2010	2 544	
2011	2 641	
2012	3 081	
2013	3 027	
2014	3 102	
2015	3 597	
2016	3 666	
2017	3 777	
2018	3 698	
2019	3 689	
2020	3 321	
2021	4 094	
2022	4 276	Prognoza zachorowalności, nie-uwzględniająca danych z 2020 r. (zmniejszenie liczby diagnozowanych chorych ze względu na pandemię)
2023	4 382	
2024	4 488	
2025	4 594	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

Pierwszą subpopulacją pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry, u której wnioskowana technologia może być zastosowana, stanowią pacjenci w zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) stadium choroby. Rozkład pacjentów ze względu na stopień zaawansowania w momencie rozpoznania zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 (Ługowska 2012), w której raportowano, że 15% nowo zdiagnozowanych pacjentów to pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym), natomiast 5% osób to pacjenci w stopniu IV choroby. Oszacowanie liczby pacjentów z progresją z niższych stanów czerniaka skóry przeprowadzono analogicznie do BIA Keytruda 2018, tj. odsetek pacjentów, z progresją choroby z niższych stadiów do stopnia III (nieoperacyjnego) lub stopnia IV, kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego przyjęto na poziomie 10%, a wartość tego odsetka odniesiono do liczby pacjentów zdiagnozowanych w roku poprzednim. Tym samym oszacowano, że populacja pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoperacyjnym) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów w roku 2025, obejmowała **1 278 osób** (tj. $(15\% + 5\%) * 4 594 + 10\% * (100\% - (15\% + 5\%)) * 4 488$).

Druga subpopulacja pacjentów, u której wnioskowana technologia może być zastosowana, to pacjenci z czerniakiem stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji, leczeni adjuwantowo. Zgodnie z publikacją Ługowska 2012, 25% pacjentów nowo zdiagnozowanych to pacjenci w III stadium choroby, natomiast 70% to pacjenci w I-II stadium czerniaka skóry. Wyliczenia populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w stadium III przeprowadzono analogicznie do BIA Keytruda 2020. Tym samym, oprócz chorych w III stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania ((25% - 15%) * 4 594), uwzględniono również pacjentów w niższych stadiach (tj. I-II), u których nastąpi progresja choroby do stadium III (utożsamionych z pacjentami, u których przeprowadzono biopsję węzła wartowniczego w wyniku której stwierdzono obecność przerzutów do węzła wartowniczego). Odsetek pacjentów, u których przeprowadza się biopsję przyjęto, zgodnie z BIA Keytruda 2018 i badaniem Donizy 2015 (Donizy 2015), na poziomie 57,7%. Natomiast odsetek pacjentów, u których potwierdzono obecność przerzutów w wyniku biopsji, przyjęto na poziomie 19,9% (BIA Keytruda 2020). Ponadto zgodnie z badaniem Ługowska 2012 przyjęto, że wśród pacjentów ze zdiagnozowanym III stadium czerniaka, 40% ma postać operacyjną. W ten sposób liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w stadium IIb, IIc i III choroby oszacowano na **607 osób** (tj. $40\% * 19,9\% * 57,7\% * 70\% * 4\,594 + (25\% - 15\%) * 4\,594$).

2.1.1.2 NDRP

Liczebność populacji osób z rakiem płuca (ICD-10: C34) oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025.

Oszacowanie aktualnej liczebności populacji pacjentów z NDRP kwalifikujących się do leczenia I rzutu przeprowadzono na podstawie metodyki oraz źródeł danych przedstawionych w BIA Keytruda 2018. Odsetki poszczególnych grup pacjentów przyjęto analogicznie do wariantu podstawowego analizy BIA Keytruda 2018 (BIA Keytruda 2018).

Tab. 3. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem płuca	n.d.	21 034
Pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym	85,00%	17 879
Pacjenci z przerzutowym NDRP		
Pacjenci z rakiem w IV stadium choroby	60,50%	10 817
Pacjenci z progresją ze stadium I-III do stadium IV	33,20%	2 345
Łącznie pacjenci z rakiem w IV stadium choroby i z progresją z I-III stadium do IV		13 161
Leczenie adjuwantowe za pomocą chemioterapii opartej na pochodnych platyny		

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
NDRP z PD-L1 \geq50% i brakiem mutacji genu EGFR lub ALK		
Pacjenci bez mutacji EGFR albo bez rearanżacji ALK	85%	11 187
Pacjenci z ekspresją PD-L1 \geq 50%	28%	3 132
Nieptaskonabłonkowy NDRP z brakiem mutacji genu EGFR lub ALK		
Pacjenci z rakiem nieptaskonabłonkowym	53,70%	7 068
Pacjenci bez mutacji EGFR albo bez rearanżacji ALK	85%	6 008
Płaskonabłonkowy NDRP		
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	46,30%	6 094
II linia leczenia		
Pacjenci z progresją ze stadium I-IIIa do stadium IIIB/IV	33,20%	1 460
Pacjenci z rakiem w IIIB/IV stadium choroby	75,40%	13 481
SUMA		14 941
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w I linii	77,90%	11 639
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w II linii	36,40%	4 237
Pacjenci z ekspresją PDL-1 \geq 1%	66,00%	2 796

n.d. – nie dotyczy

Poniżej przedstawiono oszacowane liczebności poszczególnych populacji z NDRP ze wskazaniami do leczenia pembrolizumabem:

- w monoterapii do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – **3 132**;
- w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, ang. *tumour proportion score*) wynosi \geq 50% i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej – **3 132**;
- w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu nieptaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej – **6 008**;
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nabpaklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych – **6 094**;
- w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS \geq 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii – **2 796**.

2.1.1.3 Chłoniak Hodgkina

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

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

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

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

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

Ponieważ kryteria Programu Lekowego B.77. pokrywają się ze wskazaniem z ChPL dla pembrolizumabu, liczbę pacjentów z HL oszacowano na podstawie liczby pacjentów, którzy byli leczeni w kolejnych latach brentuksymabem wedotyny. Założono, że wszyscy pacjenci z rozważanej populacji kwalifikujący się do leczenia brentuksymabem wedotyny otrzymali to leczenie. Liczbę pacjentów oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.77, pt. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina”. Zgodnie z tymi danymi w 2021 roku 226 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę brentuksymabu wedotyny (Statystyki NFZ). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025. Oszacowano, że w 2025 roku będzie 284 pacjentów z wyżej wymienionym wskazaniem do stosowania pembrolizumabu.

2.1.1.4 Rak urotelialny

W oszacowaniach dotyczących dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, wykorzystano założenia opublikowane w BIA Bavencio 2021.

W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem pęcherza - prognozę liczby nowo zdiagnozowanych przypadków w latach 2025 i 2026. Prognozę przeprowadzono z wykorzystaniem danych za lata 2011-2019 dotyczących nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem pęcherza wg raportów KRN. Zdecydowano się nie wykorzystywać danych raportowanych w latach 2020 i 2021 ze względu na widoczne zniżenie przez trwającą wtedy pandemię. Analiza danych rejestrowanych w KRN wykazała, że zapadalność na raka pęcherza moczowego systematycznie rośnie (Tab. 4). Przyjęto, że wzrost przypadków będzie liniowy (dopasowanie trendu liniowego $R^2=0,84$), zatem do danych historycznych KRN dopasowano trend liniowy, na podstawie którego oszacowano populację pacjentów w latach 2025 i 2026.

Tab. 4 Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą.

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2011	6 435	dane KRN
2012	6 892	
2013	7 188	
2014	7 072	
2015	7 386	
2016	7 506	
2017	7 510	
2018	7 685	
2019	7 574	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2020	7 918	Prognoza zachorowalności, nie-uwzględniająca danych z 2020 r. i 2021 r. (zmniejszenie liczby diagnozowanych chorych ze względu na pandemię)
2021	8 051	
2022	8 185	
2023	8 318	
2024	8 452	
2025	8 585	
2026	8 719	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odsetek pacjentów, którzy mieli progresję choroby mimo zastosowania terapii opartej na platynach, oszacowano jako średnią ważoną prawdopodobieństwa progresji w odnalezionych badaniach (Tab. 5). Przyjęto współczynnik równy 21,33%.

Tab. 5 Szacowanie współczynnika progresji po platynach.

Badanie	Współczynnik progresji	Populacja
Bamias 2004	29,31%	174
Bamias 2013	11,11%	126
Bellmunt 2012	15,00%	314
De Santis 2015	25,71%	35
DiGliotti 2007	6,30%	80
Holmsten 2020	20,00%	30
van der Maase 2000	25,70%	405
Łącznie	n.d.	1 084
Średnia ważona		21,33%

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

W oszacowaniu liczebności pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 , wykorzystano oszacowanie liczby pacjentów z lokalnie zaawansowanym (laUC, ang. *locally invasive urotelial cancer*) lub przerzutowym rakiem urotelialnym (mUC, ang. *metastatic urotelial cancer*) równą 2 723 pacjentów.

Przyjęto za publikacją Galsky 2013, że 70,4% pacjentów otrzymuje terapię I-linii, następnie na to nałożono odsetek pacjentów kwalifikowanych do terapii platynami – 80% oraz odsetek pacjentów, którzy będą przyjmowali karboplatinę równy 34,86%. Oszacowano, że w tej populacji 536 pacjentów będzie stosowało karboplatinę ($1\,922 * 80\% * 34,86\%$). Dodatkowo wśród pacjentów z laUC lub mUC oszacowano pacjentów, którzy niekwalifikowali się do leczenia w I-linii ($20\% * 1\,922 = 384$). Następnie wśród łącznej grupy pacjentów niekwalifikowanych do leczenia cisplatiną oszacowano liczbę pacjentów, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (odsetek równy 29,7% wg badania KN052) – $920 * 29,7\% = 273$.

Wykorzystano powyższe oszacowania i wartości (Tab. 7).

Tab. 7 Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, niezakwalifikowanych do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 10 .

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Pacjenci z laUC lub mUC	n.d.	2 730
Pacjenci, którzy otrzymują leczenie I-linii	70,40%	1 922
Pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii zawierającej platyny	80%	1 538
Pacjenci zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej platyny, lecz nie cisplatynę (założenia twórców modelu)	34,86%	536
Pacjenci niekwalifikowani do terapii zawierającej platyny	20%	384
Pacjenci, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (KN052)	29,7%	273

n.d. – nie dotyczy

2.1.1.5 Rak głowy i szyi

Do nowotworów szyi i głowy zalicza się ponad 20 różnych lokalizacji anatomicznych, wg klasyfikacji ICD-10 są to kody: C00-C15, C30-C33, C69 oraz C73 (Program Polityki Zdrowotnej). Liczebność populacji osób z rakiem szyi i głowy oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025.

Odsetki niezbędne do oszacowania liczby pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu zaczerpnięto z BIA Keytruda 2018 (por. Tab. 8). Oszacowana tym samym populacja pacjentów z rakiem głowy i szyi kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi 97 osób (por. Tab. 8).

Populację pacjentów z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 określono na podstawie publikacji Ferris 2016 (Ferris 2016). Odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 1 oceniono na 57%, co pozwoliło na oszacowanie populacji na 258 osób (57% * 452).

Tab. 8. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem głowy i szyi	n.d.	14 307
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	92,13%	13 181
Pacjenci z rakiem przerzutowym (IV stadium)	23,77%	3 133
Pacjenci otrzymujący chemioterapię	24,20%	758
Pacjenci otrzymujący chemioterapię na bazie platyny	72,22%	547
Pacjenci z progresją choroby	82,61%	452
Pacjenci z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$	21,50%	97
Pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 1\%$	57%	258

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

2.1.1.6 Rak przetyku oraz rak połączenia przetykowo-żołądkowego

Liczebność populacji osób z rakiem przetyku (ICD-10: C15) oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025.

Odsetek pacjentów z przerzutowym rakiem przetyku przyjęto za publikacją Wu 2017 równy 50%, więc liczbę pacjentów oszacowano na 740 osób ($1479 * 50\%$). Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przetyku przyjęto równy 81% (Cancer Research UK 2017), a więc populacja pacjentów wyniosłaby 599 osób ($740 * 81\%$). 45% pacjentów leczonych na przerzutowego raka przetyku otrzymuje chemioterapię (Cancer Research UK 2017), dlatego oszacowano, że populacja pacjentów z przerzutowym, nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przetyku, otrzymujących chemioterapię opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny wynosi 603 osoby ($1\ 339 * 45\%$) (por. Tab. 9).

W celu oszacowania populacji osób z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego (ICD-10: C16), oszacowano liczbę zachorowań pacjentów z rakiem żołądka na podstawie danych KRN w populacji osób dorosłych (15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025. Przyjęto, że w 2025 r. będzie 4 681 pacjentów z rakiem żołądka.

Odsetek pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego wynosi 10% (Łasińska 2013), więc populacja pacjentów wynosi 468 osób ($4\ 681 * 10\%$). Wśród pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, 80% posiada HER-2 ujemnego gruczolakoraka (Janjigian 2013). Na tej podstawie oszacowano populację pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego z HER-2 ujemnego gruczolakoraka na 374 osób ($468 * 80\%$). 75% stanowią pacjenci z przerzutami (Guzel 2011), co pozwala oszacować populację na 281 osób ($374 * 75\%$). Odsetek pacjentów z kolei z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ wynosi 27% (Scognamiglio 2017), dlatego populację pacjentów z przerzutowym, HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ oszacowano na 76 osoby ($281 * 27\%$) (por. Tab. 10).

Tab. 9 Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem przetyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem przetyku	n.d.	1 479
Pacjenci z rakiem przerzutowym	50%	740
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem	81%	599
Pacjenci otrzymujący chemioterapię	45%	603

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

Tab. 10 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Pacjenci z rakiem żołądka	n.d	4 681
Pacjenci z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego	10%	468
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego	80%	374
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, z przerzutami	27%	281
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z przerzutami oraz ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 10	75%	76

HER-2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; n.d. – nie dotyczy; TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej.

2.1.1.7 Rak nerkowokomórkowy

Populacja dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową

Liczbę zdiagnozowanych osób z rakiem nerki zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2021. Ze względu na sposób raportowania danych w analizie uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Jest to założenie konserwatywne, gdyż zgodnie z zapisami programu lekowego leczeniem objęte są osoby dorosłe, a dodatkowo ze względu na wyższą zapadalność w starszym wieku (większość zachorowań na nowotwory złośliwe nerki (80%) występuje po 55. roku życia [KRN]), nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka nerki w latach 2020-2021. Tym sposobem oszacowano liczbę nowych przypadków raka nerki w 2025 równą 5 272.

Zgodnie z publikacją Bharthuar 2012, między 20% a 30% pacjentów w momencie rozpoznania to pacjenci z chorobą przerzutową raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) (III i IV stopień zaawansowania RCC). W celu oszacowania populacji z zaawansowanym RCC przyjęto, że 30% nowo zdiagnozowanych pacjentów to pacjenci z chorobą przerzutową. Wymnażając oszacowaną liczebność populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem nerki w 2025 roku (5 272 pacjentów) przez odsetek pacjentów z chorobą przerzutową w momencie rozpoznania (30%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym na 1 582 osób (tj. $30\% * 5\ 272$). Odsetek pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki wyznaczono na podstawie najnowszych danych ASCO, zgodnie z którymi typ jasnokomórkowy stanowi około 77% przypadków raka nerki (raport AOTMiT, NCI NIH, Cairns 2011). Tym samym liczebność populacji wszystkich dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową oszacowano na 1 218 osób (tj. $77\% * 1\ 582$).

Populacja dorosłych pacjentów po radykalnej lub oszczędzającej nefrektomii z typem jasnokomórkowym raka nerkowokomórkowego z pośrednim wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub w stadium M1NED

Liczbę pacjentów z powyższym wskazaniem przyjęto na podstawie oszacowań BIA Keytruda 2020, wg których populację tę stanowi 1 489 osób w 2021 r. Przyjęto, że w 2025 r wielkość populacji będzie zbliżona i wykorzystano powyższą liczbę w zestawieniu.

2.1.1.8 Rak jelita grubego

Do nowotworów jelita grubego zaliczają się 4 różne lokalizacje anatomiczne, wg klasyfikacji ICD-10 są to kody: C18, C19, C20 oraz C21 (Program Polityki Zdrowotnej). Liczebność populacji osób z rakiem jelita grubego oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025.

Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego, u których w momencie rozpoznania obecne są przerzuty stanowi między 20% a 25% (Xu 2020). W celu oszacowania populacji pacjentów z przerzutami przyjęto wartość średnią z danych z publikacji Xu (zakres 20%-25%). Wymnażając oszacowaną liczbę pacjentów oszacowaną na rok 2025 (19 243) przez odsetek pacjentów z chorobą przerzutową w momencie rozpoznania (22,5%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami na 4 330 osób (tj. $19\,243 * 22,5\%$). Wśród pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych, 15% stanowią pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) (Gatalica 2016). Wymnażając oszacowaną liczbę dorosłych z rakiem jelita grubego z przerzutami (4 330) przez odsetek pacjentów z MSI-H, określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz MSI-H na **650 osób** (tj. $4\,330 * 15\%$). Natomiast odsetek pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) wśród pacjentów z rakiem jelita grubego przyjęto na 15% (Andre 2020), co pozwoliło na oszacowanie populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz dMMR na **650 osób** (tj. $4\,330 * 15\%$) (por. Tab. 11).

Tab. 11. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem jelita grubego	n.d.	19 243
Pacjenci z rakiem przerzutowym	22,5%	4 330
Pacjenci z rakiem przerzutowym oraz z MSI-H	15%	650
Pacjenci z rakiem przerzutowym oraz z dMMR	15%	650
Łącznie	n.d.	1 300

dMMR – zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania; n.d. – nie dotyczy; MSI-H – niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia.

2.1.1.9 Rak piersi

Liczebność populacji kobiet z rakiem piersi (ICD-10: C50) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2023-2025.

Odsetek pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi stanowi między 15% a 20%. W celu oszacowania populacji pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi przyjęto wartość średnią z danych powoływanych na publikację Ryś-Bednarska 2012 (Ryś-Bednarska 2012) (zakres 15%-20%). Wymnażając oszacowaną populację pacjentów oszacowaną na rok 2025 (22 316) przez odsetek pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi (17,5%) określono

roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi na 3 905 osób (tj. $22\ 316 \cdot 17,5\%$). Wśród opisanej populacji, 25% stanowią pacjenci w nieoperacyjnym stadium IV (Cardoso 2018), co pozwoliło na oszacowanie populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV na 976 osób ($25\% \cdot 3\ 905$). 13% pacjentek wykazuje ekspresję PD-L1 $\geq 10\%$ (Szyłberg 2020), a więc populacja pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV oraz PD-L1 $\geq 10\%$ wynosi 127 osób ($13\% \cdot 976$). Pacjentki, które nie stosowały wcześniej chemioterapii stanowią 52% (ACS 2016), co pozwala na oszacowanie populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV oraz PD-L1 $\geq 10\%$, niestosujących wcześniej chemioterapii na 66 osób ($52\% \cdot 127$). Wyniki powyższych oszacowań przedstawiono w tabeli Tab. 12.

Tab. 12. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem piersi	n.d	22 316
Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi	17.5%	3 905
Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV (nieoperacyjnym)	25%	976
Liczba pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV (nieoperacyjnym) oraz PD-L1 $\geq 10\%$	13%	127
Liczba pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV (nieoperacyjnym) oraz PD-L1 $\geq 10\%$, wcześniej nie stosujący chemioterapii	52%	66

n.d. – nie dotyczy

Liczebność populacji obejmującej wszystkie pacjentki z rakiem piersi ustalono na 22 316 w 2025 r. w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50). Odsetek pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC, ang. *triple-negative breast cancer*) przyjęto na 17,5% (Ryś-Bednarska 2012). Odsetek pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka we wczesnym stadium określono na 75% (tj. suma stadium II i III z publikacji Pogoda 2020). Odsetek chorych z TNBC wysokiego ryzyka we wczesnym stadium kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego przyjęto na 87,5% (wg BIA Keytruda 2020). Wielkość populacji ze wskazaniem do leczenia adjuwantowego/neoadjuwantowego raka piersi wyniosła zatem 2 563.

2.1.1.10 Rak endometrium

Liczebność populacji osób z rakiem endometrium (trzonu macicy) (ICD-10: C54) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2023-2025.

Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium wynosi 33% (Seer 2021). Wymnażając oszacowaną populację pacjentów oszacowaną na rok 2025 (7 543) przez odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem trzonu macicy (33%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium na 2 512 osób (tj. $7\ 543 \cdot 33,3\%$). Wśród opisanej populacji, 50% stanowią pacjenci leczeni pochodnymi platyny (Johnstone 2014), co pozwoliło na oszacowanie populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem trzonu macicy leczonych pochodnymi platyny na 1 256 osób ($50\% \cdot 2\ 512$). 45,3% pacjentów nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii (Syeda 2020), a

więc populacja pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium leczonych pochodnymi platyny, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego wynosi **569 osób** (45,3% * 1 256). Wyniki niniejszych oszacowań przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem endometrium	n.d	7 543
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium	33%	2 512
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium, leczeni pochodnymi platyny	50%	1 256
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium, leczeni pochodnymi platyny, nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii	45,3%	569

2.1.1.11 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych

Rak żołądka

Liczebność populacji osób z rakiem żołądka (ICD-10: C16) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem żołądka w 2025 r. równą 4 681.

Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami stanowią 50% całej populacji, według publikacji Dicken 2005. Dodatkowo przyjęto, że wśród wszystkich pacjentów z rakiem żołądka jest 89,3% pacjentów z progresją po leczeniu I rzutu (Cotes Sanchis 2020). Dodatkowo chorych z MSI-H/dMMR będzie 16,5% (wg Guan 2021). Na podstawie tych informacji oszacowano liczbę pacjentów równą 345.

Rak jelita cienkiego

Liczebność populacji osób z rakiem jelita cienkiego (ICD-10: C17) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem żołądka w 2025 r. równą 487.

Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami stanowią 47,5% całej populacji, według publikacji Neugut 2001. Dodatkowo przyjęto, że wśród wszystkich pacjentów z rakiem jelita cienkiego jest 100% pacjentów z progresją, ponieważ PFS po chemioterapii nie przekracza 12 miesięcy (Negoi 2015). Dodatkowo chorych z MSI-H/dMMR będzie 20% (wg CADTH PEM). Na podstawie tych informacji oszacowano liczbę pacjentów równą 46.

Rak dróg żółciowych

Liczebność populacji osób z rakiem dróg żółciowych (ICD-10: C22, C24) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem dróg żółciowych 2025 r. równą 871.

Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami stanowią 70% całej populacji, według publikacji AOTMiT 2020. Dodatkowo przyjęto, że wśród wszystkich pacjentów z rakiem dróg żółciowych jest 100% pacjentów z progresją, ponieważ śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania jest bliska 100% (AOTMiT 2020). Dodatkowo chorych z MSI-H/dMMR będzie 3% (wg Yu 2021). Na podstawie tych informacji oszacowano liczbę pacjentów równą 19.

Powyższa populacja jest uwzględniona w całkowitej populacji rak dróg żółciowych, nie zostanie zsumowana tutaj.

Łączną liczbę pacjentów w tym wskazaniu oszacowano na 391.

2.1.1.12 Rak dróg żółciowych

Liczebność populacji osób z rakiem dróg żółciowych (ICD-10: C22, C24) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem żołądka w 2025 r. równą 871.

Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami stanowią 70% całej populacji, według publikacji AOTMiT 2020. Na podstawie tych informacji oszacowano liczbę pacjentów równą 618.

2.1.1.13 Rak żołądka oraz rak połączenia przelykowo-żołądkowego

Liczebność populacji osób z rakiem żołądka (ICD-10: C16) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem żołądka w 2025 r. równą 4 681.

Typ gruczolowy stanowi w tym przypadku 100%. Wskazania dotyczą zarówno pacjentów HER-2 dodatnich jak i ujemnych, dlatego ten czynnik pominięto w kalkulacjach. Uwzględniono pacjentów w stadium IIB-IIIC oraz IV (pacjentów z lokalnie zaawansowanym oraz przerzutowym nowotworem). Odsetki tych pacjentów przyjęto na podstawie publikacji Jim 2017, Zhang 2013 i Bernards 2013 równe odpowiednio 28,7% i 36,0%. Według tych danych pacjentów z rakiem lokalnie zaawansowanym jest 1 343, natomiast z rakiem przerzutowym 1 685. Dodatkowo pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym ograniczono do pacjentów nieoperacyjnych. Dane na ten temat uzyskano ze strony cancerresearchuk.org, wg której 54,3% tych pacjentów nie jest poddawanych operacji, co przekłada się na 729 pacjentów.

Łącznie w tym wskazaniu oszacowano liczbę pacjentów równą 2 414.

Tab. 14. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przelykowo żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem żołądka	n.d	4 681
Pacjenci z typem gruczolowym	100%	4 681
Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem	28,7%	1 343
Pacjenci z przerzutowym rakiem	36%	1 685

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem, nieoperacyjni	54,3%	729
Łącznie		2 414

2.1.1.14 Rak szyjki macicy

Liczebność raka szyjki macicy przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami u kobiet dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 przyjęto za Analizą Weryfikacyjną dla pembrolizumabu z 2023 roku (AWA Keytruda 2023), która wskazuje na liczebność 1 600 pacjentek rocznie (według kalkulacji eksperta).

2.1.1.15 Podsumowanie

Podsumowanie liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana przedstawia poniższa tabela (por. Tab. 15).

Tab. 15. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
1.	dorośli i młodzież w wieku od 12 lat pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem	1 278
2.	dorośli i młodzież w wieku od 12 lat pacjenci z leczonym adjuwantowo czerniakiem stopnia IIB, IIC lub III po całkowitej resekcji	607
3.	dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu (leczenie adjuwantowe) oraz po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny (leczenie neoadjuwantowe)	■
4.	dorośli pacjenci z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej	3 132
5.	dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanzacja w genie <i>ALK</i> w tkance nowotworowej	6 008
6.	dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami	6 094
7.	w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	2 796
8.	Pacjenci dorośli oraz dzieci w wieku od 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	284
9.	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	■
10.	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	273
11.	dorośli pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym w monoterapii w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu, u których ekspresja PD-L1 wynosi ≥ 1	258
12.	pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej	76

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
	i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	
13.	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym	1 218
14.	pacjenci po radykalnej lub oszczędzającej nefrektomii z typem jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowy z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki oraz pacjenci w stadium M1NED raka nerki	1 489
15.	w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)	650
16.	w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny, u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)	650
17.	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 leczeni chemioterapią	76
18.	dorośle pacjentki z potrójnie ujemnym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 10 , którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii powiązanej z przerzutami	66
19.	leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe u dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu	2 563
20.	dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny, i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii	569
21.	dorośli pacjenci z MSI-H lub dMMR z 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,	391
22.	dorośle kobiety z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	1 600
23.	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim lub ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przetykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	2 414
24.	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem dróg żółciowych	618
RAZEM		██████████

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

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda® brzmi:

- leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, po radykalnym leczeniu chirurgicznym, do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii.

Proponowana kategoria dostępności produktu Keytruda® stosowanego w monoterapii, obejmuje finansowanie w ramach istniejącego programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” za odpłatnością dla pacjenta: bezpłatnie. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona planowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego:

- 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy T2a o średnicy 4 cm) lub II lub IIIA lub IIIB [(T3-4 (guzy o średnicy >7cm), N2 wg 8. wersji klasyfikacji TNM);
- 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;
- 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania;
- 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 6) nieobecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);
- 8) wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, tuszczycy i bielactwa;
- 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL;
- 15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

W poniższych podrozdziałach (2.1.2.1 - 2.1.2.10) zostaną przedstawione kolejne kroki szacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku.

2.1.2.1 Zachorowania na raka płuca w Polsce

Liczbę zachorowań na raka płuca oszacowano w oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów.

Na podstawie danych empirycznych z lat 2000-2019 określono liniowy trend (dopasowanie modelu, $R^2 = 0,82$), który posłużył do prognozowania liczby pacjentów na lata 2020-2026. Chociaż KRN dostarcza dane za lata 2020 i 2021, nie zostały one uwzględnione w prognozie z powodu ogłoszenia stanu epidemicznego w Polsce w 2020 roku. Dane KRN wskazują, że w 2020 roku zanotowano spadek liczby przypadków raka płuca w porównaniu do poprzednich lat (19 110 w 2020 roku w porównaniu do 22 739 w 2019 roku). W 2021 roku liczba zachorowań nieznacznie wzrosła do wartości 20 572. W związku z tym trend liniowy wyznaczono od 2020 roku (Tab. 16).

Prognoza oparta na liniowym trendzie wyznaczonym z danych KRN przewiduje wzrost liczby zachorowań na raka płuca. Najnowsze prognozy sugerują, że liczba nowych przypadków nowotworów będzie rosła, a rak płuca stanie się drugim najczęściej występującym nowotworem zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn (Wojciechowska 2023).

W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto założenie za danymi prognozowanymi za pomocą trendu liniowego. [REDACTED]

Aby zaadresować niepewność powyższego założenia, w scenariuszu minimalnym obecnej analizy testowano scenariusz, w którym [REDACTED]

Tab. 16 Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 2000 - 2019 (według danych KRN) oraz prognoza na lata 2020 - 2026 (opracowanie własne) (KRN 2020).

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem	Komentarz
2000	15 730	4 232	19 962	Dane KRN
2001	15 692	4 302	19 994	
2002	15 822	4 582	20 404	
2003	16 045	4 869	20 914	
2004	16 224	4 814	21 038	
2005	16 118	5 159	21 277	
2006	15 988	5 397	21 385	
2007	15 742	5 679	21 421	
2008	15 438	5 845	21 283	
2009	15 506	6 207	21 713	
2010	15 122	6 203	21 325	
2011	14 863	6 485	21 348	
2012	15 539	6 838	22 377	
2013	14 872	7 084	21 956	
2014	14 963	7 503	22 466	
2015	14 834	7 727	22 561	

2016	14 995	8 018	23 013	Prognoza w oparciu o trend liniowy wyznaczony z danych KRN
2017	14 138	7 947	22 085	
2018	13 842	8 103	21 945	
2019	14 099	8 640	22 739	
2020			22 938	
2021			23 069	
2022			23 200	
2023			23 331	
2024			23 463	
2025			23 594	
2026			23 725	

2.1.2.2 Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Udział pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca został ustalony na poziomie 83% na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, zawartych w opracowaniu "Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2" (Tab. 17). Warto podkreślić lokalny charakter tych danych, które pochodzą z Polski (KRN 2019).

Podobne wartości dotyczące odsetka pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wynoszące 85,2% oraz 80%-85%, zostały przytoczone odpowiednio w analizie wpływu na budżet dla niwolumabu (Opdivo®) w połączeniu z ipilimumabem (Yervoy®) i chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (Opdivo® NDRP BIA 2020; tabela 13) oraz w analizie wpływu na budżet dla pembrolizumabu (Keytruda®) w połączeniu z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie nieptaskonabłonkowym (Keytruda® NDRP BIA 2018; tabela 28).

Aby zaadresować niepewność powyższego założenia, w scenariuszu maksymalnym obecnej analizy testowano scenariusz, w którym odsetek pacjentów z NDRP wynosi 85% (ACS, Szczekliki 2023).

Tab. 17 Typy morfologiczne raka płuca u chorych zdiagnozowanych w Polsce w latach 2014 - 2016 (KRN 2019).

Typ morfologiczny	Mężczyźni	Kobiety	Razem
Rak drobnokomórkowy	5 572 (16%)	3 838 (21%)	9 410 (17%)
Rak niedrobnokomórkowy	30 106 (84%)	14 681 (79%)	44 787 (83%)

2.1.2.3 Pacjenci w poszczególnych stopniach zaawansowania

Warunkiem kwalifikacji do leczenia lekiem Keytruda® jest potwierdzony przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego niedrobnokomórkowego raka płuca II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM. Udział pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania przyjęto za publikacją Zbytniewski 2023. Na uwagę zasługuje lokalny charakter danych - dane pochodzące z Polski.

Publikacja zawiera informacje zebrane retrospektywnie z bazy danych Polskiej Grupy Badawczej Raka Płuca (PLCSG), która obejmuje dane z 30 ośrodków torakochirurgicznych i zawiera informacje o każdej operacji raka płuca w Polsce. Ośrodki torakochirurgiczne są

zobowiązane do dostarczenia wszystkich informacji dotyczących danych pacjenta, zaawansowania nowotworu, techniki i zakresu operacji, powikłań i wizyt kontrolnych. Wszystkie ośrodki torakochirurgiczne są zobowiązane do gromadzenia danych, które są przekazywane do centralnego rejestru, przechowywane i analizowane. Do badania włączono łącznie 31 777 pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu NDRP w latach 2007-2020.

Uwzględniając dostępne dane polskie, w analizie przyjęto założenie, że 22,4% pacjentów z rakiem płuca jest w IB stopniu zaawansowania, 29,3% w II stopniu i 18,5% w IIIA stopniu zaawansowania (Tab. 18).

Tab. 18 Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania raka płuca (Zbytowski 2023).

Stopień zaawansowania	Udział, % (n)
IA1	2,0 (633)
IA2	12,3 (3 898)
IA3	11,4 (3 610)
IB	22,4 (7 121)
IIA	8,1 (2 565)
IIB	21,2 (6 726)
IIIA	18,5 (5 863)
IIIB	4,3 (1 361)

2.1.2.4 Pacjenci, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu

Warunkiem kwalifikacji do leczenia lekiem Keytruda® jest wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca. Powyższy odsetek pacjentów przyjęto za opinią ekspertów klinicznych.

Zgodnie z opinią, spośród pacjentów w IB, II i IIIA stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca, odsetek chorych, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu wynosi odpowiednio [redacted] (Tab. 19).

Z uwagi na fakt, że badanie KEYNOTE-091 rozpoczęło się w 2015 roku, do badania włączano uczestników z NDRP w stopniu IB (T2a \geq 4 cm), II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM. Podczas prowadzenia badania, w styczniu 2017 roku, wraz z publikacją 8 edycji TNM, wprowadzono aktualizację wytycznych dotyczących oceny stopnia zaawansowania, która została wdrożona klinicznie w styczniu 2018 roku.

W swoich odpowiedziach eksperci odnosili się do klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM - zgodnie z klasyfikacją stosowaną w badaniu KEYNOTE-091. Oznacza to, że do badania KEYNOTE-091 włączano uczestników z NDRP w stadium IB, II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM, co odpowiada stadium IB (T2a = 4cm) do IIIB [(T3-4 (>7cm), N2] zgodnie z 8 edycją TNM.

Tab. 19 Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania raka płuca, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu (dane Wnioskodawcy).

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu		
	[redacted]	[redacted]	Średnia
IB	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentów, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu		
			Średnia
II			
IIIA			

2.1.2.5 Pacjenci nieleczeni wcześniej neoadjuwantowo

Warunkiem kwalifikacji do leczenia lekiem Keytruda® jest wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego). Powyższy odsetek pacjentów przyjęto za opinią ekspertów klinicznych.

Zgodnie z opinią, odsetek chorych, którzy kwalifikowaliby się do leczenia operacyjnego i którzy nie stosowali terapii neoadjuwantowej, wynosi średnio [redacted] (Tab. 20).

Tab. 20 Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia operacyjnego, którzy nie byli leczeni neoadjuwantowo (dane Wnioskodawcy).

Odsetek pacjentów, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu		
		Średnia

2.1.2.6 Pacjenci przyjmujący leczenie adjuwantowe

Warunkiem kwalifikacji do leczenia lekiem Keytruda® jest przebyta chemioterapia uzupełniająca. Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania, którzy przyjmują leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji nowotworu, przyjęto za opinią eksperta klinicznego ([redacted]).

Zgodnie z opinią, spośród pacjentów w IB, II i IIIA stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca, odsetek chorych przyjmujących leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji nowotworu wynosi odpowiednio [redacted].

W swoich odpowiedziach eksperci odnosili się do klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM - zgodnie z klasyfikacją stosowaną w badaniu KEYNOTE-091. Podczas prowadzenia badania, w styczniu 2017 roku, wraz z publikacją 8 edycji TNM, wprowadzono aktualizację wytycznych dotyczących oceny stopnia zaawansowania, która została wdrożona klinicznie w styczniu 2018 roku. Oznacza to, że do badania KEYNOTE-091 włączano uczestników z NDRP w stadium IB, II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM, co odpowiada stadium IB (T2a = 4cm) do IIIB [(T3-4 (>7cm), N2)] zgodnie z 8 edycją TNM.

2.1.2.7 Pacjenci leczeni adjuwantowo pochodnymi platyny

Warunkiem kwalifikacji do leczenia lekiem Keytruda® jest przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania. W analizie konserwatywnie założono, że [redacted] będzie przyjmowało takie leczenie.

2.1.2.8 Częstość testowania w kierunku mutacji EGFR

Kwalifikacja do leczenia lekiem Keytruda® wymaga potwierdzonego braku mutacji genu EGFR oraz braku rearanżacji genów ALK i ROS1. Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego, ekspresja PD-L1 we wnioskowanej populacji chorych wynosi <50%. Na podstawie

wcześniejszych analiz (BIA oraz AWA) dotyczących podobnego wskazania (immunoterapia pierwszej linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca) przyjęto, że nie wszyscy pacjenci z rakiem płuca są testowani pod kątem mutacji *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*.

Odnaleziono polskie dane dotyczące liczby wykonanych badań genetycznych w związku z rakiem płuca C34, które opublikowane zostały w 2023 roku w raporcie „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” (Raport Diagnostyka 2023). Zgodnie z zaprezentowanymi danymi, w 2021 roku, spośród 21 681 przypadków zachorowań na raka płuca, badania molekularne wykonano u 6 708 chorych (30,9%).

2.1.2.9 Częstość braku mutacji *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*

Odsetek pacjentów, u których nie występują mutacje genu *EGFR* lub rearanżacje genu *ALK* przyjęto za publikacją Melosky 2022. Publikacja ta opisuje wyniki metaanalizy przeprowadzonej w celu zapewnienia ogólnoświatowego przeglądu danych dotyczących częstości występowania mutacji i submutacji genu *EGFR* (w szczególności delecji eksonu 19, substytucji eksonu 21 L858R i innych) oraz zidentyfikowania ważnych zmiennych towarzyszących, które wpływają na status mutacji *EGFR* u pacjentów z zaawansowanym NDRP.

Ostateczny ogólny model mutacji *EGFR* oszacował częstość ich występowania w Europie wynoszącą 12,8%. U 87,2% pacjentów nie stwierdza się obecności mutacji w genie *EGFR*.

2.1.2.10 Ekspresja PD-L1 <50%

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, populację docelową stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania i ekspresją PD-L1 <50%.

Powyższy odsetek pacjentów przyjęto za badaniem klinicznym KEYNOTE-091, który wynosił 71,5% (średnia z obu grup).

2.1.2.11 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

W Tab. 21 podsumowano kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (scenariusz podstawowy). W Tab. 22 podsumowano wielkość populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być stosowana, w zależności od przyjętego scenariusza (podstawowy, minimalny, maksymalny).

Tab. 21 Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█		█
	█	█	█	█
	█			
█	█	█		
█	█	█		█
█	█	█		
	█	█	█	
	█	█	█	█
	█	█	█	
	█			
█	█	█		
█	█	█		█
	█	█		
	█	█		

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

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 22 Oszacowanie populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być stosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Sc. podstawowy	■	■	Rozdziały 2.1.2.1 - 2.1.2.10; Tab. 21
Sc. minimalny	■	■	Rozdział 2.1.2.1, 2.5.6; Tab. 45
Sc. maksymalny	■	■	Rozdział 2.1.2.2, 2.5.6; Tab. 46

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

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, pembrolizumab jest obecnie finansowany w ramach ośmiu programów lekowych:

- B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”,
- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” (Obwieszczenie MZ).

Dane dotyczące liczby pacjentów, u których stosowana jest wnioskowana technologia pochodzą z okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2023 roku. Zgodnie z tym źródłem informacji, w 2023 r. było łącznie 6 431 pacjentów leczonych pembrolizumabem w ramach siedmiu programów lekowych (por. Tab. 23). Należy zaznaczyć, że w ramach poszczególnych programów lekowych, dane NFZ nie pozwalają na rozbicie liczby pacjentów wg szczegółowego wskazania, dlatego liczby zestawiano dla poszczególnych programów.

Tab. 23. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem
B.4	130
B.6	3 870
B.9	982
B.10	105
B.52	447
B.58	100
B.59	797
Łącznie	6 431

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

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

- [REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

W Tab. 24 zestawiono oszacowanie liczebności populacji w I i II roku refundacji na podstawie oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawionego w rozdziale 2.1.2.

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

Wskazanie	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Sc. podstawowy	[REDAKTED]	[REDAKTED]	Rozdziały 2.1.2.1 - 2.1.2.10; Tab. 21
Sc. minimalny	[REDAKTED]	[REDAKTED]	Rozdział 2.1.2.1, 2.5.6; Tab. 45
Sc. maksymalny	[REDAKTED]	[REDAKTED]	Rozdział 2.1.2.2, 2.5.6; Tab. 46

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

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

Tab. 25. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Wariant	Liczebność populacji		Odnośnik do rozdziału i tabeli
		I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	najbardziej prawdopodobny	[REDAKTED]	[REDAKTED]	Rozdział 2.1.2; Tab. 22
	minimalny	[REDAKTED]	[REDAKTED]	
	maksymalny	[REDAKTED]	[REDAKTED]	

Populacja	Wariant	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
		I rok	II rok	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		6 431		Rozdział 2.1.3; Tab. 23
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.4; Tab. 24
	minimalny	■	■	
	maksymalny	■	■	

2.2 Opis modelu

Analizę wpływu na budżet (BIA) przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę (Ryc. 1). Model został skonstruowany w programie Microsoft® Excel zgodnie z wytycznymi dotyczącymi analizy wpływu na budżet opublikowanymi przez *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes* (ISPOR). W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty testowania obecności mutacji genów *EGFR*, *ALK*, *ROS1* i ekspresji PD-L1 oraz koszty kolejnych linii leczenia. Analizowaną technologią wnioskowaną jest terapia pembrolizumabem (Keytruda®) w monoterapii.

Pacjenci uwzględnieni w modelu BIA to chorzy kwalifikujący się do leczenia adjuwantowego pembrolizumabem w stadium IB (T2a \geq 4 cm), II lub IIIA niedrobnokomórkowego raka płuca po resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, zgodnie z badaniem klinicznym KEYNOTE-091. Stopień zaawansowania nowotworu uwzględniony w modelu BIA oparty jest na 7. edycji TNM opublikowanej przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), ponieważ badanie KEYNOTE-091 rozpoczęto w 2015 roku, kiedy obowiązywała 7. edycja AJCC (AJCC 2010). W trakcie trwania badania, w styczniu 2017 roku, wraz z publikacją 8 edycji TNM, nastąpiła aktualizacja wytycznych dotyczących oceny stopnia zaawansowania, która została wdrożona klinicznie w styczniu 2018 roku. Aby zachować spójność w zakresie kwalifikacji i stratyfikacji uczestników badania, zastosowano system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM i kontynuowano go przez całe badanie. Kluczową cechą tej aktualizacji były zmiany w określeniu składowej T (guza pierwotnego) - systemu oceny stopnia zaawansowania, co doprowadziło do migracji w niektórych ogólnych stadiach. Oznacza to, że do badania KEYNOTE-091 włączano uczestników z NDRP w stadium IB, II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM, co odpowiada stadium IB (T2a = 4cm) do IIIB [(T3-4 (>7cm), N2] zgodnie z 8 edycją TNM (EPAR).

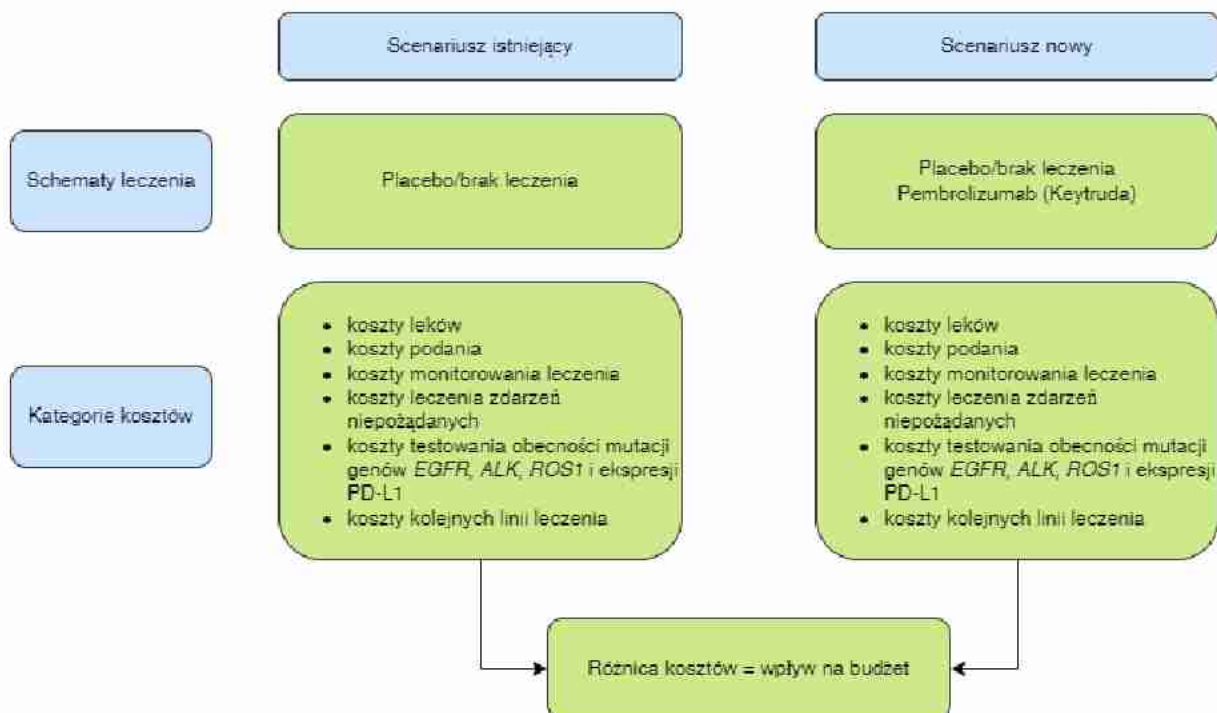
W momencie włączenia do modelu, pacjentów uznawano za wolnych od choroby (ang. *disease-free*, DF). Nowi chorzy kwalifikujący się do leczenia byli włączani stopniowo - co kwartał w całym horyzoncie czasowym analizy. Koszty modelowano w trybie tygodniowym i sumowano dla każdego kwartału w modelu. Zastosowanie cykli tygodniowych umożliwiło uwzględnienie danych dotyczących czasu leczenia (ang. *time on treatment*, TOT) dla terapii adjuwantowej. W modelu brano pod uwagę pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu adjuwantowym. W ramach kolejnych linii leczenia uwzględniono schematy terapii związane z leczeniem przerzutów miejscowych, a także I i II linii leczenia przerzutów odległych. W modelu uwzględniono możliwość przejścia pacjentów ze stanu wolnego od choroby

do stanu, w którym wystąpiły przerzuty miejscowe lub odległe. Pacjenci, którzy przeszli do stanu przerzutów miejscowych, mogli przejść tylko do stanu przerzutów odległych. Śmiertelność pacjentów została w sposób pośredni uchwycona poprzez śledzenie przejść pomiędzy stanami modelu Markowa oszacowanymi na podstawie danych z badania klinicznego KEY-NOTE-091 oraz danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (O'Brien 2022, Dane Wnioskodawcy). W modelu BIA w pierwszej kolejności wykorzystywane były dane pochodzące z badania KEY-NOTE-091.

W modelu dane wejściowe zostały pogrupowane w następujące kategorie:

- dane populacyjne: oszacowanie wielkości populacji pacjentów przeprowadzono na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych,
- dane dotyczące udziału w rynku: obecne udziały w rynku i prognozowane udziały w rynku po wprowadzeniu pembrolizumabu do leczenia adjuwantowego dla pacjentów z NDRP w stadium IB (T2a \geq 4 cm), II lub IIIA według 7. edycji AJCC po resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny; schematy stosowane w kolejnych liniach leczenia, w tym przerzutów miejscowych oraz odległych,
- dane dotyczące schematów leczenia: informacje o wielkości fiolek i cenach, sposób i częstotliwość podawania, względna intensywność dawki oraz dane dotyczące czasu leczenia,
- dane kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty testowania obecności mutacji genów EGFR, ALK, ROS1 i ekspresji PD-L1 oraz koszty kolejnych linii leczenia,
- parametry kliniczne: częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Ryc. 1 Schemat modelu wpływu na budżet.



2.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Keytruda® w ramach programu lekowego B.6.

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) będą jednakowe z wynikami obejmującymi jedynie perspektywę NFZ.

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

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy odpowiada czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata). Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. oszacowania analizy wpływu na budżet są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet, który nie może być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. Z kolei wytyczne AOTMiT zalecają stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Zatem przyjęcie 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet jest usankcjonowane zarówno wytycznymi AOTMiT jak i zapisami wynikającym bezpośrednio z Ustawy refundacyjnej.

Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata 2025-2026.

2.5 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące koszty:

- wnioskowanego leku,
- koszty podania,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty testowania obecności mutacji genów *EGFR*, *ALK*, *ROS1* i ekspresji PD-L1.

2.5.1 Koszty leków

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

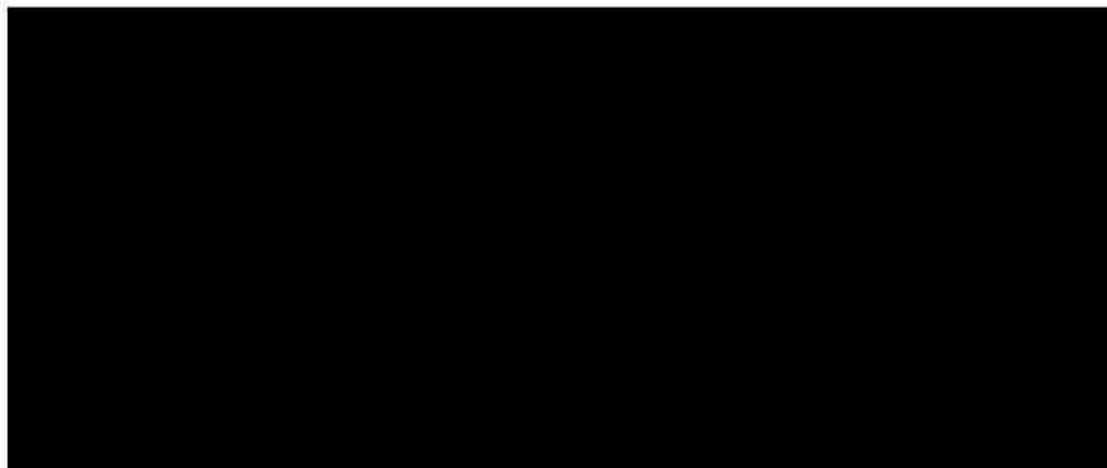
Wnioskodawca ubiega się o refundację pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, po radykalnym leczeniu chirurgicznym, w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego (PL) B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Treść proponowanego zapisu do programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

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

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

W modelu BIA pacjenci stosujący Keytruda® będą ją stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej ToT (czasu leczenia) z badania KEYNOTE-091. Żaden pacjent nie pozostał na leczeniu adjuwantowym w KEYNOTE-091 ponad datę odcięcia danych, dlatego obserwowane proporcje pacjentów, którzy otrzymali każdy cykl leczenia adjuwantowego, można było wykorzystać bezpośrednio, bez potrzeby ekstrapolacji poza obserwowany okres badania. Proporcje pacjentów pozostających na leczeniu pokazano na Ryc. 2.

Ryc. 2. Proporcje pacjentów pozostających na leczeniu w badaniu KEYNOTE-091 w subpopulacji po zastosowaniu leczenia adjuwantowego chemioterapią.



Jak pokazano na Ryc. 2, niewielki odsetek pacjentów w grupie pembrolizumabu w badaniu KEYNOTE-091 (data odcięcia danych: 24 stycznia 2023 r.) pozostawał na terapii adjuwantowej dłużej niż 1 rok, mimo że żaden pacjent w badaniu nie otrzymał więcej niż 18 dawek. Taki wynik jest spowodowany tym, że protokół pozwalał pacjentom na ukończenie wszystkich 18 dawek po upływie 1 roku, jeśli wcześniej wystąpiły opóźnienia w leczeniu. W każdym punkcie czasowym na krzywej ToT odsetek pacjentów pozostających na leczeniu obejmuje wszystkich pacjentów, którzy nie przegrali trwale leczenia adjuwantowego pembrolizumabem, nawet jeśli mają opóźnienia w dawkowaniu. W ramach modelu koszty leczenia adjuwantowego pembrolizumabem były naliczane w stałych odstępach co 3 tygodnie, zaczynając od pierwszej infuzji w cyklu 0, a zatem koszt 18. dawki został naliczony w $t = 51$ tygodni dla odsetka pacjentów nadal otrzymujących leczenie adjuwantowe w 51. tygodniu. Jeśli na przykład 18. dawka pacjenta została opóźniona do 54. tygodnia, jest on mimo to wliczony do odsetka pacjentów leczonych w 51. tygodniu zgodnie z krzywą ToT; koszt jego 18. dawki jest zatem stosowany w 51. tygodniu w ramach modelu ekonomicznego. Model ten nie wykorzystuje zatem części krzywej Kaplana-Meiera wykraczającej poza zaplanowany 1-letni okres leczenia (przedstawionej linią przerywaną na poniższym rysunku), ale powiązane koszty są zasadniczo odzwierciedlone w sposób opisany wcześniej. Aby uniknąć podwójnego liczenia wpływu opóźnień w leczeniu, nie zastosowano żadnych obniżek kosztów nabycia leku w oparciu o względną intensywność dawki (tj. względną intensywność dawki ustawiono na 100%).

Tab. 26. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka pembrolizumabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS							
Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml							
Z RSS							
Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml							

2.5.2 Koszty podania

2.5.2.1 Koszty podania pembrolizumabu

Podanie leku Keytruda® będzie odbywać się w 1. dniu cyklu leczenia (21 dni) i rozliczane będzie w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 27.

Założenie, że wszystkie podania pembrolizumabu będą rozliczane w trybie hospitalizacji jest konserwatywne, ponieważ pembrolizumab można również podawać jako infuzję w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (ze względu na jej krótki czas trwania: infuzja 30 minut) (ChPL Keytruda®).

Tab. 27. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 49/2024/DGL ujedn.

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

2.5.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnią się w zależności od stanu przed progresją i po progresji. Przed progresją wyróżniamy koszty monitorowania związane z leczeniem adjuwantowym pembrolizumabem w ramach PL oraz koszty monitorowania w ramieniu placebo. Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnej linii leczenia chemioterapią, zaś część pacjentów nie będzie kwalifikować się do leczenia, a koszt związany z progresją będzie tożsamy z kosztem opieki terminalnej.

2.5.3.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w modelu BIA założono, że koszty monitorowania chorych zakwalifikowanych do leczenia w PL będą równe ryczałtowi za diagnostykę w PL B.6. Oszacowanie tego kosztu przedstawiono w Tab. 28.

Z uwagi na fakt, że w rozliczeniach świadczeń PL B.06 nie uwzględnia się kwalifikacji do PL i weryfikacji jego skuteczności, również dla szacowania kosztów terapii lekiem Keytruda® nie uwzględniano kosztów kwalifikacji do PL.

Tab. 28. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6. (Zarządzenie 49/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00

2.5.3.2 Monitorowanie przed progresją w ramieniu placebo

W ramieniu placebo w ramach kosztów monitorowania uwzględniono koszty związane z wizytami kontrolnymi pacjentów zgodnie z wytycznymi PTOK 2022. Pomimo, iż w ramieniu placebo po zabiegu chirurgicznym pacjenci nie będą stosowali chemioterapii zdecydowano się uwzględnić koszty monitorowania jak w stanie po progresji z uwagi na fakt, że pacjenci Ci będą poddawani badaniom kontrolnym nie częściej niż po progresji i koszty te powinny być zbliżone. Dlatego też uwzględniono koszty monitorowania leczenia odbywające się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (Tab. 29). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. W modelu przyjęto założenie, że monitorowanie to odbywać się będzie raz na 3 miesiące.

Tab. 29. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.).

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

W ramach kosztów monitorowania leczenia brano pod uwagę również koszty związane z wizytami specjalistycznymi oraz koszty diagnostyki uwzględniające diagnostykę obrazową w postaci tomografii komputerowej.

W modelu przyjęto założenie, że wizyty specjalistyczne w pierwszych dwóch latach przed progresją będą odbywały się co 3 miesiące, natomiast w kolejnych latach co 6 miesięcy (PTOK 2022, APD 2024). Oszacowanie kosztu wizyty specjalistycznej przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

W ocenie kosztów tomografii komputerowej uwzględniono średni koszt wyceny tomografii komputerowej dwóch lub więcej okolic anatomicznych (Tab. 31). Następnie przyjęto założenie, że badania tomografii komputerowej w pierwszych dwóch latach przed progresją będą odbywały się co 3 miesiące, natomiast w kolejnych latach co 6 miesięcy (PTOK 2022, APD 2024).

Tab. 31. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez wzmocnienia kontrastowego	233,00

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00
Średni koszt [zł]		386,67

Podsumowanie kosztów monitorowania choroby przed progresją, w zależności od tego czy dotyczą one leczenia adjuwantowego pembrolizumabem czy pacjentów, u których zastosowano placebo, zestawiono w Tab. 32 oraz szczegółowo w modelu BIA. Na potrzeby działania modelu koszty te przeliczono na koszty tygodniowe.

Tab. 32. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją.

Rodzaj terapii	Stan przed progresją: (koszt tygodniowy)		
	Lata 0-2	Lata 3-5	Lata 5+
Pembrolizumab	75,26 zł	75,26 zł	75,26 zł
Placebo	56,12 zł	38,42 zł	38,42 zł

2.5.3.3 Koszty monitorowania po progresji

Koszty monitorowania leczenia w kolejnych liniach po progresji nie różniły się w zależności od wcześniejszego leczenia pembrolizumabem czy placebo. Założenia dotyczące częstości monitorowania i wyceny poszczególnych świadczeń były tożsame z oszacowaniami przeprowadzonymi dla monitorowania choroby przed progresją w ramieniu placebo. Podsumowanie oszacowania tych kosztów przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia po progresji.

Rodzaj wcześniejszej terapii	Stan po progresji: (koszt tygodniowy)	
	Lata 0-2	Lata 3+
Pembrolizumab	56,12 zł	38,42 zł
Placebo	56,12 zł	38,42 zł

2.5.4 Koszty kolejnych linii leczenia

2.5.4.1 Koszty leczenia w stanie progresji/miejscowego nawrotu

Zgodnie z obowiązującymi zapisami PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pacjenci, którzy raz otrzymali leczenie z zastosowaniem immunoterapii, nie mogą kolejny raz przyjąć tego leczenia. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że w ramach kolejnych linii leczenia pacjenci, którzy w ramach leczenia adjuwantowego otrzymali pembrolizumab, w ramach kolejnych linii nie otrzymują leczenia celowanego, a jedynie dostępne schematy chemioterapii.

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

2.5.4.1.1 Koszty operacji

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ponowną operację w stanie miejscowej wznowy otrzymuje [REDACTED]. Oszacowanie średniego kosztu operacji przeprowadzono w oparciu o dane ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów dla 2023 r. biorąc pod uwagę grupy, w których raportowano zabieg lobektomii, tj. grupę D01: „Złożone zabiegi klatki piersiowej” oraz grupę D02: „Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej”. Aby obliczyć średni koszt operacji oszacowano średnią wartość hospitalizacji w tych grupach ważoną liczbą hospitalizacji (NFZ 2023). Oszacowanie zestawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Oszacowanie kosztu radykalnej operacji płuc po leczeniu neoadjuwantowym (NFZ 2022).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
D01	4 665	38%	47 200,66 zł
D02	7562	62%	37 572,49 zł
Łączny koszt			41 245,95 zł

2.5.4.1.2 Koszty radioterapii

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych radioterapię w stanie miejscowej wznowy otrzymuje [REDACTED]. Oszacowanie kosztu radioterapii przeprowadzono w oparciu o wycenę świadczenia teleradioterapii radykalnej i zestawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
Hospitalizacje do teleradioterapii (20 seansów)		
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.	352
Teleradioterapia - za cały cykl leczenia		
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560,00
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501,00
Średni koszt teleradioterapii radykalnej		9 531,00
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)		16 571,00

2.5.4.1.3 Koszty chemioterapii

Koszty chemioterapii zostały obliczone na podstawie przyjętych schematów dawkowania oraz jednostkowych kosztów za mg substancji czynnej (Tab. 38). Leki uwzględniane w ramach schematów leczenia w chemioterapii stosowanej w stanie miejscowego nawrotu są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Schematy dawkowania leków w poszczególnych schematach leczenia przyjęto na podstawie zapisów w ChPL dla tych leków lub na podstawie protokołów odpowiednich badań klinicznych (dane zamieszczone w modelu). Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2024 z danymi dla lutego 2024 r. (DGL 2024).

(Tab. 37).

U pacjentów, niezależnie od wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego, po wejściu w stan progresji/miejscowego nawrotu zaimplementowano jednorazowy koszt związany z leczeniem chemioterapią. Ten średni koszt oszacowano biorąc pod uwagę udziały poszczególnych schematów leczenia (na podstawie opinii ekspertów klinicznych) oraz ich średni czas leczenia.

Tab. 38. Schematy leczenia stosowane w ramach leczenia chemioterapią miejscowych nawrotów choroby.

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średni czas leczenia (tyg.)*	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
Karboplatyna + paklitaksel	karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	18,56	0,2142	DGL 2024
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	15,52	0,3522	
Gemcytabina + pochodne platyny ^a	gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	1,8,15 dzień x na 4 tyg.	6,46	0,0480	
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 4 tyg.	8,77	0,2142	
	cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1 x na 4 tyg.	3,00	0,4904	
Pemetreksed + pochodne platyny ^b	pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	17,05	0,4177	
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	20,02	0,2142	
	cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12,10	0,4904	
Winorelbina + cisplatyna	winorelbina	25 mg/m ²	dożylnie	1 x na tyg.	6,90	2,7074	
	cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1 x na 4 tyg.	6,90	0,4904	

*Obserwowany średni czas leczenia oszacowano na podstawie czasu leczenia pacjentów w badaniu KEYNOTE-091; a: udziały poszczególnych leków przyjęto na podstawie badania Danson 2023 (100% karboplatyna, 0% cisplatyna); b: udziały poszczególnych leków przyjęto na podstawie udziałów z badania KEYNOTE-189 (62,5% karboplatyna, 37,5% cisplatyna)

2.5.4.2 Koszty leczenia w stanie przerzutów odległych

W modelu BIA koszty leczenia związane ze stanami przerzutów odległych zostały zaimplementowane jako koszt jednorazowy po wejściu w stan przerzutów. Założono, że pacjenci, którzy weszli w stan przerzutów odległych otrzymują aktywne leczenie w pierwszej linii zaawansowanego NDRP. Brano pod uwagę również koszty leczenia w drugiej linii przerzutowego NDRP.

Koszty chemioterapii zostały obliczone na podstawie przyjętych schematów dawkowania oraz jednostkowych kosztów za mg substancji czynnej (Tab. 41). Leki uwzględniane w ramach schematów leczenia w chemioterapii są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Schematy dawkowania leków w poszczególnych schematach leczenia przyjęto na podstawie zapisów w ChPL dla tych leków lub na podstawie protokołów odpowiednich badań klinicznych (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, Tab. 41). Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2024 z danymi dla lutego 2024 r. (DGL 2024) lub na podstawie Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023 r. (Uchwała Rady NFZ) i odpowiedniej kwoty refundacji za ten okres (DGL 2023).

[Redacted]

[Redacted] (Tab. 39, Tab. 40).

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

Tab. 41. Podsumowanie dawkowania i kosztów schematów leczenia uwzględnianych w pierwszej i drugiej linii leczenia w stanie przerzutów odległych.

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Maksymalny czas leczenia (tyg.)	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
Pierwsza linia leczenia							
Gemcytabina + karboplatyna	gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	dzień 1,8,15 co 4 tyg.	16	0,05	
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 4 tyg.	16	0,21	
Gemcytabina + cisplatyna	gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	dzień 1,8,15 co 4 tyg.	16	0,05	
	cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1 x na 4 tyg.	16	0,49	
Niwolumab + ipilimumab + karboplatyna + paklitaksel	niwolumab	360 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	104	38,26	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
	ipilimumab	1 mg/kg	dożylnie	1 x na 6 tyg.	104	122,99	
	karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6	0,21	DGL 2024
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6	0,35	
Niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + pochodne platyny	niwolumab	360 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	104	38,26	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
	ipilimumab	1 mg/kg	dożylnie	1 x na 6 tyg.	104	122,99	
	pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6	0,42	DGL 2024
	karboplatyna	AUC 5-6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6	0,21	
	cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6	0,49	
Karboplatyna + (nab-) paklitaksel [nieplaskonablonkowy NDRP]	karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,35	
	nab-paklitaksel	100 mg/m ²	dożylnie	dzień 1,8,15 co 3 tyg.	12	7,31	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza wpływu na budżet

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Maksymalny czas leczenia (tyg.)	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
Karboplatyna + (nab-) paklitaksel [płaskonabłonkowy NDRP]	karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	DGL 2024
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,35	
	nab-paklitaksel	100 mg/m ²	dożylnie	dzień 1,8,15 co 3 tyg.	12	7,31	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
Pembrolizumab + karboplatyna + (nab-) paklitaksel	pembrolizumab	200 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	104	█	█
	karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	DGL 2024
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,35	
	nab-paklitaksel	100 mg/m ²	dożylnie	dzień 1,8,15 co 3 tyg.	12	7,31	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
Pembrolizumab + pemetreksed + pochodne platyny	pembrolizumab	200 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	104	█	█
	pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	bd	0,42	DGL 2024
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	
	cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,49	
Pemetreksed + pochodne platyny	pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	bd	0,42	DGL 2024
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	
	cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,49	
Druuga linia leczenia							
Docetaksel	-	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	bd	0,82	DGL 2024
Pemetreksed	-	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	bd	0,42	

2.5.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia adjuwantowego lekiem Keytruda® oraz podczas zastosowania placebo odnotowane w badaniu KEYNOTE-091. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które w badaniu KEYNOTE-091 występowały z częstością co najmniej 1% w którymkolwiek z ramion badania w populacji *as treated* (KEYNOTE-091). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2023) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 42).

Tab. 42. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Biegunka	F46 Choroby jamy brzusznej	3 574,17
Duszność	D37F Inne choroby układu oddechowego <66 r.ż.	3 287,20
Nadciśnienie	E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	4 656,75
Hiponatremia	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	2 789,33
Zapalenie płuc	Średnia ważona wartość grupy D17, D18, D48.	6 977,27
Śródmiąższowe choroby płuc	Średnia ważona wartość grupy D17, D18, D48.	6 977,27

2.5.6 Koszty testowania obecności mutacji genów *EGFR*, *ALK*, *ROS1* i ekspresji PD-L1

W modelu uwzględniono koszty testowania obecności mutacji genów *EGFR*, *ALK*, *ROS1* i ekspresji PD-L1. Koszty te oszacowano na podstawie ważonego kosztu badań genetycznych wykonywanych u pacjentów z rakiem płuc.

Odnalezione polskie dane dotyczące liczby wykonanych badań genetycznych (podstawowe, złożone, zaawansowane) u chorych z rakiem płuc, opublikowane zostały w 2023 roku w raporcie „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” (Raport Diagnostyka 2023). Ze względu na fakt, że wnioskowane wskazanie wymaga braku obecności mutacji genów *EGFR*, *ALK*, *ROS1* oraz obecność poziomu ekspresji PD-L1 w zakresie 0-50%, w obliczeniach przyjęto, że w ramach jednego badania testowana będzie obecność mutacji oraz poziom ekspresji PD-L1 - złożone i zaawansowane badania genetyczne.

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w raporcie, w 2021 roku wykonano 1 987 złożonych i 2 714 zaawansowanych badań genetycznych (Raport Diagnostyka 2023). W obliczeniach nie wykorzystano danych przedstawionych w raporcie, które pochodziły z 2022 roku ze względu na fakt, że były niepełne.

Koszty badań oszacowano na podstawie kosztów badań genetycznych w chorobach nowotworowych, pochodzących z Zarządzenia nr 37/2024/DSOZ ujedn. (Tab. 43). Wykorzystany w

modelu koszt ważony testowania obecności mutacji genów *EGFR*, *ALK*, *ROS1* i ekspresji PD-L1 wynosił 1 953,84 zł (Tab. 44).

Tab. 43 Koszt badań genetycznych - badania złożone i zaawansowane (Zarządzenia nr 37/2024/DSOZ ujedn.).

Kod produktu	Nazwa produktu	Wartość punktowa*
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 298
5.53.01.0005003	Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434
*1 pkt = 1 zł.		

Tab. 44 Ważony koszt testowania obecności mutacji genów *EGFR*, *ALK*, *ROS1* i ekspresji PD-L1.

Badanie	Koszt badania [zł]	Liczba wykonanych badań*	Udział w grupie
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 298	1 987	42,3%
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434	2 714	57,7%
Koszt ważony [zł]			1 953,84
*dotyczy 2021 roku.			

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

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

W scenariuszu istniejącym wszyscy (100%) pacjenci z populacji docelowej nie otrzymują aktywnego leczenia. Generowane koszty związane są z kosztami wynikającymi z kosztów kolejnej linii leczenia, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów związanych z testowaniem obecności mutacji i ekspresji PD-L1.

2.6.2 Scenariusze nowe

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

mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

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

Scenariusz nowy podobnie jak scenariusz istniejący analizowano w 3 wariantach:

- podstawowym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

[Redacted text block consisting of five horizontal black bars]

Tab. 45 Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym.

■		■	■	■
■		■	■	
■		■		
		■	■	
■		■		
		■		
		■		
		■		
		■		
		■		
		■		
■		■		
		■		
		■		

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

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 46 Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym.

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]			
	■ [REDACTED]	[REDACTED]		
	■ [REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
	■ [REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]			
	■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
■	[REDACTED]			
	■ [REDACTED]	[REDACTED]		
	■ [REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
	■ [REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]			
	■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – analiza wpływu na budżet

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

[REDACTED]

2.7 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę udziału poszczególnych parametrów.

W scenariuszu A analizy wrażliwości testowano zmianę odsetka pacjentów, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu, a w scenariuszu B testowano zmianę odsetka pacjentów nieleczonych wcześniej neoadjuwantowo. W scenariuszu podstawowym odsetki te przyjęto jako średnią wskazaną przez ekspertów. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym zmiana parametru wynosi +/- 5% (scenariusz A) oraz +/- 4% (scenariusz B), co jest spójne z opinią wskazaną przez poszczególnego eksperta.

Tab. 47 Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A	Odsetek pacjentów, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu	██████████ ██████████ ██████████	+/- 5%	Założenie zmienności odsetka pacjentów, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu na podstawie różnic w opinii ekspertów
B	Odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej neoadjuwantowo	███	+/- 4%	Założenie zmienności odsetka pacjentów nieleczonych wcześniej neoadjuwantowo na podstawie różnic w opinii ekspertów

2.8 Walidacja modelu

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

Wyniki przeprowadzonej walidacji wskazały na poprawność w działaniu modelu. Testując wyniki dla wartości ekstremalnych, np. 0 w komórkach zawierających dane kosztowe, nie odnotowano błędów w działaniu modelu i otrzymano wynik analizy wpływu na budżet równy 0. Analogiczne wyniki otrzymano testując wartości równe 0 uwzględnione w komórkach dotyczących wielkości populacji docelowej. Testowanie skrajnych wartości dotyczących udziału poszczególnych opcji terapeutycznych dostępnych w modelu nie wykazało nieprawidłowości.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 2.6.1).

3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

W scenariuszu istniejącym (bez refundacji pembrolizumabu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą [REDAKTOWANE] i będą wynikały przede wszystkim z kosztów związanych z kolejnymi liniami leczenia, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów związanych z testowaniem obecności mutacji *EGFR*, *ALK*, *ROS1* i ekspresji PD-L1 (Tab. 48, Tab. 49). W scenariuszu istniejącym, testowanie obecności mutacji oraz poziomu ekspresji PD-L1 zostało uwzględnione ze względu na potencjalną możliwość zastosowania przez chorych innych opcji terapeutycznych dostępnych we wczesnym raku płuca, np. leczenia ozymertynibem w przypadku pacjentów, u których wykazano ekspresję genu *EGFR* lub terapii atezolizumabem w przypadku pacjentów, u których ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$.

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 49, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - podstawowym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się z wydatkami płatnika publicznego na refundację pembrolizumabu w ramach programu lekowego na poziomie odpowiednio [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (Tab. 48).

Refundacja preparatu Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała dodatkowymi wydatkami płatnika na poziomie [REDAKTOWANE]

Tab. 48 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leku - pembrolizumabu	■	■	■	■	■	■
Koszty podania	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszty kolejnej linii leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■	■
Koszty testowania	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■	■

Tab. 49 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leku - pembrolizumabu	■	■	■	■	■	■
Koszty podania	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszty kolejnej linii leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■	■
Koszty testowania	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■	■

3.3 Scenariusz minimalny

W scenariuszu istniejącym - minimalnym (bez refundacji pembrolizumabu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą [REDACTED] i będą wynikały przede wszystkim z kosztów związanych z kolejnymi liniami leczenia, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów związanych z testowaniem obecności mutacji i ekspresji PD-L1 (Tab. 50, Tab. 51).

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 51, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - minimalnym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się z wydatkami płatnika publicznego na refundację pembrolizumabu w ramach programu lekowego na poziomie odpowiednio [REDACTED]

(Tab. 50).

Refundacja preparatu Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała dodatkowymi wydatkami płatnika na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 50 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leku - pembrolizumabu	■	■	■	■	■	■
Koszty podania	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszty kolejnej linii leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■	■
Koszty testowania	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■	■

Tab. 51 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leku - pembrolizumabu	■	■	■	■	■	■
Koszty podania	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszty kolejnej linii leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■	■
Koszty testowania	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■	■

3.4 Scenariusz maksymalny

W scenariuszu istniejącym - maksymalnym (bez refundacji pembrolizumabu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą [REDACTED] i będą wynikały przede wszystkim z kosztów związanych z kolejnymi liniami leczenia, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów związanych z testowaniem obecności mutacji i ekspresji PD-L1 (Tab. 52, Tab. 53).

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 53, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - maksymalnym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązała się z wydatkami płatnika publicznego na refundację pembrolizumabu w ramach programu lekowego na poziomie odpowiednio [REDACTED]

[REDACTED] (Tab. 52).

Refundacja preparatu Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała dodatkowymi wydatkami płatnika na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Tab. 52 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leku - pembrolizumabu	■	■	■	■	■	■
Koszty podania	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszty kolejnej linii leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■	■
Koszty testowania	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■	■

Tab. 53 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leku - pembrolizumabu	■	■	■	■	■	■
Koszty podania	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszty kolejnej linii leczenia	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■	■
Koszty testowania	■	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■	■

3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 47. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w Tab. 54.

Wykazano, że zmiana odsetka pacjentów, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu (scenariusz A) spowoduje zmniejszenie szacowanych wydatków płatnika publicznego o ok. 0,7% - 6,9% w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu i testowania zmiany parametru o -5%. Zmiana parametru o +5% spowoduje wzrost szacowanych wydatków płatnika publicznego o ok. 0,8% - 7,1% w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu.

Zmiana odsetka pacjentów nieleczonych wcześniej neoadjuwantowa (scenariusz B) spowoduje zmniejszenie szacowanych wydatków płatnika publicznego o ok. 10,0% testując zmianę parametru o -4%. Zmiana parametru o +4% spowoduje wzrost szacowanych wydatków płatnika publicznego o ok. 6,5%.

Tab. 54 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ w wariacie podstawowym z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz analizy	I rok (zł)		Zmiana vs scenariusz podstawowy		II rok (zł)		Zmiana vs scenariusz podstawowy	
	Niższa wartość parametru	Wyższa wartość parametru	Niższa wartość parametru	Wyższa wartość parametru	Niższa wartość parametru	Wyższa wartość parametru	Niższa wartość parametru	Wyższa wartość parametru
Scenariusz podstawowy z uwzględnieniem RSS			nd				nd	
A			Zmniejszenie wydatków o:	Wzrost wydatków o:			Zmniejszenie wydatków o:	Wzrost wydatków o:
			IB 0,7% II 6,9% IIIA 2,2%	IB 0,8% II 7,1% IIIA 2,2%			IB 0,7% II 7,0% IIIA 2,2%	IB 0,8% II 7,0% IIIA 2,2%
B			Niższa wartość parametru	Wyższa wartość parametru	Niższa wartość parametru	Wyższa wartość parametru	Niższa wartość parametru	Wyższa wartość parametru
			Zmniejszenie wydatków o 10,0%	Wzrost wydatków o 6,5%			Zmniejszenie wydatków o 10,0%	Wzrost wydatków o 6,5%

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Analizę kosztów terapii pembrolizumabem przeprowadzono na tle placebo/braku leczenia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty wnioskowanego leku, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty testowania obecności mutacji i ekspresji PD-L1. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) i brak aktywnego leczenia całości populacji docelowej (100%) oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację Keytruda® w ramach proponowanego programu lekowego.

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

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

W scenariuszu podstawowym liczebność populacji, która mogłaby skorzystać z wnioskowanej technologii oszacowano na [REDACTED]. W scenariuszu minimalnym i maksymalnym docelową liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną terapię w [REDACTED]

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Keytruda® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Dla scenariusza **minimalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Keytruda® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Dla scenariusza **maksymalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Keytruda® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Ograniczeniem analizy jest niewystarczająca ilość danych epidemiologicznych na niektórych etapach szacowania populacji docelowej. Szacunki dotyczące liczby zachorowań na raka płuca w Polsce oraz odsetka pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca opieraty się

na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Na podstawie wyznaczonego trendu liniowego prognozowano liczbę pacjentów na lata 2020-2026. Chociaż KRN dostarcza dane za lata 2020 i 2021, nie zostały one uwzględnione w prognozie z powodu ogłoszenia stanu epidemicznego w Polsce w 2020 roku. Dane KRN wskazują na spadek liczby zachorowań na raka płuca w 2020 roku (19 110 przypadków w porównaniu do 22 739 w 2019 roku) oraz niewielki wzrost w 2021 roku (20 572 przypadki). Najnowsze prognozy sugerują, że liczba zachorowań na nowotwory będzie rosła, a rak płuca stanie się drugim najczęściej występującym nowotworem zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. W związku z tym trend liniowy wyznaczono od 2020 roku.

Parametrami cechującymi się niepewnością w oszacowaniu populacji docelowej jest częstość testowania w kierunku mutacji *EGFR/ALK/ROS1* oraz częstość testowania w kierunku ekspresji PD-L1. Na podstawie wcześniejszych analiz (BIA oraz AWA) dotyczących podobnego wskazania (immunoterapia pierwszej linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca) przyjęto, że nie wszyscy pacjenci z rakiem płuca są testowani pod kątem mutacji *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. W niniejszej analizie powołano się na najnowsze dostępne dane odnalezione dla populacji polskiej. Dane te dotyczące liczby wykonanych badań genetycznych w związku z rakiem płuca C34, które opublikowane zostały w 2023 roku w raporcie „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów”. Zgodnie z zaprezentowanymi danymi, w 2021 roku, spośród 21 681 przypadków zachorowań na raka płuca, badania molekularne wykonano u 6 708 chorych (30,9%).

Kolejnym ograniczeniem jest niepewność związana z danymi dotyczącymi częstości braku mutacji *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. Odnalezione informacje pochodzą z przeglądu piśmiennictwa, głównie światowego, co wiąże się z ryzykiem mniejszej adekwatności danych względem populacji pacjentów z Polski. Odsetek pacjentów, u których nie występują mutacje genu *EGFR* lub rearanżacje genu *ALK* przyjęto za publikacją Melosky 2022. Publikacja ta opisuje wyniki metaanalizy przeprowadzonej w celu zapewnienia ogólnoświatowego przeglądu danych dotyczących częstości występowania mutacji i submutacji genu *EGFR* (w szczególności delecji eksonu 19, substytucji L858R eksonu 21 i innych) oraz zidentyfikowania ważnych zmiennych towarzyszących, które wpływają na status mutacji *EGFR* u pacjentów z zaawansowanym NDRP. Ostateczny ogólny model mutacji *EGFR* oszacował częstość ich występowania w Europie.

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

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

6 Wnioski

Wprowadzenie proponowanego programu lekowego jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie skutecznego leczenia osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Terapia pembrolizumabem, w porównaniu do braku aktywnego leczenia, stanowi opcję stwarzającą szansę na wyleczenie u pacjentów z resekcyjnym rakiem płuca we wczesnych stopniach zaawansowania. Wprowadzenie refundacji pembrolizumabu będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami NFZ wynikającymi z kwalifikacji pacjentów z wnioskowanej populacji docelowej do leczenia pembrolizumabem w programie lekowym. Przyjęcie proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na ograniczenie wydatków NFZ.

7 Aneks

7.1 Projekt programu lekowego

Przedłożona propozycja programu lekowego (rozdział 7.1.) zawiera kryteria włączenia dla leczenia adjuwantowego wczesnego raka płuca (zgodnie z badaniem PEARLS/KEYNOTE-091 - wskazanie obecne wnioskowane) oraz dla leczenia okołoperacyjnego wczesnego raka płuca (zgodnie z badaniem KEYNOTE-671 - wniosek już przedłożony do Ministra Zdrowia).

LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem afatynibu albo ozymertynibu</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (<i>ang. not otherwise specified</i> – NOS); <p>2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p>	<p>1. Dawkowanie leków w programie</p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;</p> <p>2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów <i>EGFR</i>, lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> lub <i>KRAS</i>) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>3) pozytonowa tomografia emisyjna (PET-TK) (w przypadku leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem);</p>

<p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenie leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubrod- WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p>		<p>4) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku leczenia okołoooperacyjnego pembrolizumabem);</p> <p>5) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>6) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>7) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy alani- nowej;</p> <p>9) oznaczenie aktywności aminotransferazy aspara- ginianowej;</p> <p>10) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>11) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowa- nia inhibitorów PD-1 lub PD-L1;</p> <p>12) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;</p> <p>13) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>14) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nad- brzusza;</p> <p>15) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alani- nowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy aspara- ginianowej;</p>
--	--	---

<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii z wykorzystaniem ozymertynibu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie <i>EGFR</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); 2) obecność mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu; 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w 		<ol style="list-style-type: none"> 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1; 8) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu; 9) EKG; 10) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku aletynibu albo brygatynibu. <p>W przypadku stosowania inhibitorów <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, i <i>ROS1</i> oraz sotorasibu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku lorlatynibu - niezależnie od linii leczenia - lipidogram powinien być wykonywany przed włączeniem do leczenia, po 4-6 tygodniach i następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku stosowania immunoterapii wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku leczenia konsolidującego durwalumabem badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące (wyjątek – badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni).</p> <p>W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pkt 1-8 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej),
---	--	---

<p>ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i></p> <p>1) rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;</p> <p>2) obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego</p>		<p>– pkt 1-8 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie pembrolizumabem co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią albo durwalumabem z chemioterapią w drobnokomórkowym raku płuca – wymienione badania powinny być wykonywane przed każdym cyklem.</p> <p>W fazie leczenia podtrzymującego drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem albo durwalumabem – badania z pkt 1-8 co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia skojarzonego z docetakselem, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tygodni.</p> <p>Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej;</p>
--	--	--

<p>w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku;</p> <p>4) uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej;</p> <p>5) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>8) czynność nerek i wątroby umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem atezolizumabu</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</p>		<p>3) w przypadku terapii okołoperacyjnej pembrolizumabem - badania obrazowe konieczne w opinii lekarza prowadzącego do oceny stanu chorego.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>W przypadku leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem badania wykonywane są w tygodniu 7 i w tygodniu 13 neoadjuwantowej fazy leczenia oraz w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem adjuwantowej fazy leczenia. Po rozpoczęciu adjuwantowej fazy leczenia, ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 3 miesiące przez pierwsze 3 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy.</p> <p>W przypadku leczenia atezolizumabem albo durwalmabem w drobnokomórkowym raku płuca – co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia z docetakselem, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).</p> <p>Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p>
--	--	---

<p>2) zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM:</p> <p>a) IIA i IIB oraz IIIA,</p> <p>b) pT3pN2;</p> <p>3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;</p> <p>4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia;</p> <p>5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 \geq 50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>6) brak obecności mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neo-adjuwantowego);</p> <p>8) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p>		<p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <p>a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,</p> <p>b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),</p> <p>c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	---

<p>12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w ChPL;</p> <p>15) wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>16) ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia);</p> <p>17) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym:</p> <p>16) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);</p> <p>17) nieobecność mutacji w genie <i>EGFR</i> i rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwa-</p>		
--	--	--

<p>lidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>18) przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego;</p> <p>19) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>20) stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej;</p> <p>21) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>22) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubrod-Who lub ECOG;</p> <p>23) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL;</p> <p>24) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>25) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>26) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, huszczycy i bielactwa;</p> <p>27) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii określonych w ChPL</p> <p>28) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
---	--	--

<p>1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy T2a o średnicy 4 cm) lub II lub IIIA lub IIIB [(T3-4 (guzy o średnicy >7cm), N2 wg 8. wersji klasyfikacji TNM); 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania; 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 6) nieobecność mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego); 8) wiek powyżej 18 roku życia; 		
--	--	--

<p>9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubrod- WHO lub ECOG;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą le- czenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowa- nych stosowanym leczeniem farmakologicznym cho- rób współwystępujących;</p> <p>13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicz- nych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynno- ści tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembro- lizumabu określonych w ChPL;</p> <p>15) wykluczenie współwystępowania innych nowotwo- rów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rea- ranżacją w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> do leczenia z wykorzy- staniem substancji czynnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kryzotynib (rearanżacja genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepo- wodzeniem wcześniejszej chemioterapii), – alektynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) albo brygatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kry- zotynibem), 		
---	--	--

<ul style="list-style-type: none"> – lorlatynib (rearanżacja genu <i>ALK</i>) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora <i>ALK</i> drugiej generacji), – entrektynib (rearanżacja genu <i>ROS1</i>) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii) <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS); 2) obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w 		
---	--	--

<p>ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu albo alektynibu albo brygatynibu albo lorlatynibu albo entrektynybu określonych w ChPL;</p> <p>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii, 		
---	--	--

<ul style="list-style-type: none"> – rak nieplaskonablonkowy z ekspresją PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, – rak plaskonablonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, – rak plaskonablonkowy lub nieplaskonablonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu: <ol style="list-style-type: none"> a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii, b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią; 3) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka plaskonablonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane); 		
--	--	--

<p>4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i</p>		
---	--	--

<p>ipilimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);</p> <p>2) wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genu <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS;</p> <p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w</p>		
--	--	--

<p>ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w ChPL;</p> <p>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.8. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczolowego płuca;</p>		
---	--	--

<ol style="list-style-type: none">2) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>;3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);6) wiek powyżej 18 roku życia;7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);9) wykluczenie współwystępowania choroby zakrzepowo-zatorowej;10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;		
---	--	--

<p>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu i docetakselu określonych w ChPL;</p> <p>13) wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;</p> <p>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) z mutacją G12C w genie KRAS z zastosowaniem sotorasibu</p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,</p> <p>b) raka wielkokomórkowego;</p> <p>2) obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus – KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazo-</p>		
---	--	--

<p>wych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania sotorasibu określonych w aktualnej ChPL;</p> <p>12) wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
---	--	--

<p>1.10. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) zaawansowanie kliniczne w stopniu III – chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny; 3) brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii); 4) stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
--	--	--

<p>1.11. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. <i>extensive stage</i>) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM; 3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 4) wiek powyżej 18 roku życia; 5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa; 8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 		
---	--	--

<p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.12. Chorych na międzybłoniaka opłucnej do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu</p> <p>1) rozpoznanie międzybłoniaka opłucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego;</p> <p>2) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>3) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> <p>4) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p>		
---	--	--

<p>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</p> <p>7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu i ipilimumabu określonych w ChPL;</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia wskazanych w pkt 3, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy niż wskazano w pkt 2.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>2.6. Inhibitory kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> (afatynib, ozymertynib) lub <i>ALK/ROSI</i> (kryzotynib, entrektynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib) lub inhibitor KRAS (sotorasib)</p>		
---	--	--

<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami stosowania leków oraz z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <ol style="list-style-type: none">1) stosowanie leków anty-<i>EGFR</i> w ramach pierwszej linii (afatynib, ozymertynib) lub drugiej, trzeciej i kolejnych linii leczenia (ozymertynib) albo leków anty-<i>ROS1</i> lub anty-<i>ALK</i> w ramach pierwszej lub kolejnej linii leczenia (kryzotynib, entrektytib, alektytib, brygatynib, lorlatynib) albo inhibitora angiogenezy (nintedanib) albo anty-KRAS w drugiej i kolejnej linii leczenia (sotorasib) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;2) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;3) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>, KRAS dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);4) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>, KRAS dopuszcza się		
--	--	--

<p>kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysoko dawkowa lub chirurgia);</p> <p>5) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</p> <p>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p> <p>6) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbřizusa,</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET).</p> <p>2.7. Inhibitory PD-1 (pembrolizumab, cemiplimab, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) lub PD-L1 (atezolizumab)</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, cemiplimab, atezolizumab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p>		
--	--	--

<p>2) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii obejmuje okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację;</p> <p>3) stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego raka płuca - w fazie leczenia wstępnego, przed zabiegiem chirurgicznym - jest prowadzone przez maksymalnie 4 cykle oraz w fazie leczenia uzupełniającego, po zabiegu chirurgicznym - przez maksymalnie 13 cykli lub do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub podjęcia przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania;</p> <p>4) stosowanie pembrolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji obejmuje okres 1 roku (do zakończenia 18. podań) lub do stwierdzenia nawrotu choroby, pojawienia się nowego nowotworu złośliwego lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację;</p> <p>5) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);</p> <p>6) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy</p>		
--	--	--

<p>atezolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;</p> <p>7) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</p> <p>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</p> <p>8) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET);</p> <p>9) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia);</p> <p>2.8. Inhibitor PD-L1 (durwalumab)</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami oraz kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1) stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym (pkt 1.10) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania</p>		
---	--	--

<p>durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;</p> <p>2) stosowanie durwalumabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (pkt 1.11) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;</p> <p>3) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) w leczeniu konsolidującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> – przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii, – w czasie leczenia – co 3 miesiące, <p>b) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w czasie leczenia łącznie z chemioterapią – przed trzecim (3.) cyklem leczenia, – w trakcie monoterapii – przed pierwszym (1.) cyklem i następnie co 3 cykle leczenia; <p>4) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p> <p>5) w przypadku leczenia durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania durwalumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p>		
---	--	--

<p>1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST</p> <p>a) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, <i>ROS1</i>, <i>KRAS</i> oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablastycznego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),</p> <p>b) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, <i>ROS1</i>, <i>KRAS</i> oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablastycznego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),</p> <p>c) powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy chorych leczonych konsolidująco durwalumabem po radiochemioterapii oraz chorych leczonych na drobno-komórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwalumabu, jak również nie dotyczy chorych w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumabu;</p> <p>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym;</p>		
---	--	--

<p>3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>7) przerwanie stosowania inhibitorów <i>EGFR</i>, <i>ALK</i>, <i>ROSL</i>, <i>KRAS</i> dłuższe niż 8 tygodni albo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dłuższe niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>8) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>9) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego);</p> <p>10) upływanie 12 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu i pembrolizumabu po całkowitej resekcji.</p>		
---	--	--

7.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 55. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2024) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2024 r. (Obwieszczenie MZ)
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ◦ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ◦ docelowej, wskazanej we wniosku; ◦ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.1.1
	Rozdział 2.1.2
	Rozdział 2.1.3
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2.1; Tab. 22
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2.5
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kwalifikacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...) Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.

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

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	10
Tab. 2. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych i dzieci od 12 r.ż. (wiek 10+).....	15
Tab. 3. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	16
Tab. 4 Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą.	18
Tab. 5 Szacowanie współczynnika progresji po platynach.	20
.....	20
Tab. 7 Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, niezakwalifikowanych do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 10	22
Tab. 8. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	22
Tab. 9 Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem przetyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.....	23
Tab. 10 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	24
Tab. 11. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	25
Tab. 12. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.....	26
Tab. 13. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.....	27
Tab. 14. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przetykowo żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	28
Tab. 15. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.	29
Tab. 16 Zachorowalność na raka płuc w Polsce w latach 2000 - 2019 (według danych KRN) oraz prognoza na lata 2020 - 2026 (opracowanie własne) (KRN 2020).....	32
Tab. 17 Typy morfologiczne raka płuca u chorych zdiagnozowanych w Polsce w latach 2014 - 2016 (KRN 2019).....	33
Tab. 18 Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania raka płuca (Zbytniewski 2023).	34
Tab. 19 Odsetek pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania raka płuca, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu (dane Wnioskodawcy).	34
Tab. 20 Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia operacyjnego, którzy nie byli leczeni neoadjuwantowo (dane Wnioskodawcy).....	35
Tab. 21 Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	37

Tab. 22. Oszacowanie populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być stosowana.	40
Tab. 23. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	40
Tab. 24. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	41
Tab. 25. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	41
Tab. 26. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.	48
Tab. 27. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 49/2024/DGL ujedn.	49
Tab. 28. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6. (Zarządzenie 49/2024/DGL ujedn.).....	49
Tab. 29. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.).....	50
Tab. 30. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.).....	50
Tab. 31. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.).....	50
Tab. 32. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją.	51
Tab. 33. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia po progresji.	51
.....	52
Tab. 35. Oszacowanie kosztu radykalnej operacji płuc po leczeniu neoadjuwantowym (NFZ 2022).....	52
Tab. 36. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.).....	53
.....	53
Tab. 38. Schematy leczenia stosowane w ramach leczenia chemioterapią miejscowych nawrotów choroby.....	54
.....	55
.....	55
Tab. 41. Podsumowanie dawkowania i kosztów schematów leczenia uwzględnianych w pierwszej i drugiej linii leczenia w stanie przerzutów odległych.	57
Tab. 42. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).	59
Tab. 43 Koszt badań genetycznych - badania złożone i zaawansowane (Zarządzenia nr 37/2024/DSOZ ujedn.).....	60
Tab. 44 Ważony koszt testowania obecności mutacji genów <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> i ekspresji PD-L1.....	60

Tab. 45	Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym.	62
Tab. 46	Oszacowania liczebności populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym.	64
Tab. 47	Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.	68
Tab. 48	Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant z RSS).	70
Tab. 49	Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant bez RSS).	70
Tab. 50	Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant z RSS).	72
Tab. 51	Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).	72
Tab. 52	Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).	74
Tab. 53	Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).	74
Tab. 54	Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ w wariancie podstawowym z uwzględnieniem RSS.	76
Tab. 55.	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).	111

Spis rycin

Ryc. 1 Schemat modelu wpływu na budżet.	43
Ryc. 2. Proporcje pacjentów pozostających na leczeniu w badaniu KEYNOTE-091 w subpopulacji po zastosowaniu leczenia adjuwantowego chemioterapią.	47

Bibliografia

- ACS** American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html> [dostęp: 11.07.2024]
- ACS 2016** American Cancer Society, Cancer Treatment & Survivorship, Facts&Figures, 2016-2017
- AJCC 2010** Edge, S.B., et al., eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. 2010, Springer: New York.
- Aly 2020** Aly A, Johnson C, Doleh Y, Chirikov V, Botteman M, Shenolikar R, Hussain A. The Real-World Lifetime Economic Burden of Urothelial Carcinoma by Stage at Diagnosis. *J Clin Pathw*. 2020 May;6(4):51-60.
- Andre 2020** André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
- Andreassen 2016** BK Andreassen B Aagnes R Gislefoss M Andreassen R Wahlqvist. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. *BMC Cancer*. 2016 Oct 13;16(1):799. doi: 10.1186/s12885-016-2832-x.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD 2024** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2024.
- AWA Bavencio** Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” [169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf](https://aotm.gov.pl/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf) (aotm.gov.pl)
- AWA Keytruda 2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” Analiza weryfikacyjna. [chrome-extension://efaidnbmnribpcajpcglclefindmkaj/https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/140/AWA/140_AWA_OT.423.1.44.2023_Keytruda_25.01.24_BIP_REOPTR.pdf](https://efaidnbmnribpcajpcglclefindmkaj/https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/140/AWA/140_AWA_OT.423.1.44.2023_Keytruda_25.01.24_BIP_REOPTR.pdf)
- Aziz 2020** Aziz A, Raza SJ, Davaro F, May A, Siddiqui S, Hamilton Z. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Oct 13;S1558-7673(20)30227-5.
- Bamias 2004** A Bamias, G Aravantinos, C Deliveliotis, D Bafaloukos, C Kalofonos, N Xiros, A Zervas, D Mitropoulos, E Samantas, D Pectasides, P Papakostas, D Gika, C Kourousis, A Koutras, C Papadimitriou, C Bamias, P Kosmidis, M A Dimopoulos; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):220-8. doi: 10.1200/JCO.2004.02.152.
- Bamias 2013** A Bamias, U Dafni, A Karadimou, E Timotheadou, G Aravantinos, A Psyrris, I Xanthakis, M Tsiatas, V Koutoulidis, C Constantinidis, C Hatzimouratidis, E Samantas, A Visvikis, M Chrisophos, K Stravodimos, C Deliveliotis, A Eleftheraki, D Pectasides, G Fountzilias, M A Dimopoulos. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus

- gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16 /03). *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):1011-7. doi: 10.1093/annonc/mds583.
- Bellmunt 2012** Joaquim Bellmunt, Hans von der Maase, Graham M Mead, Iwona Skoneczna, Maria De Santis, Gedske Daugaard, Andreas Boehle, Christine Chevreau, Luis Paz-Ares, Leslie R Laufman, Eric Winquist, Derek Raghavan, Sandrine Marre-aud, Sandra Collette, Richard Sylvester, Ronald de Wit. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012 Apr 1;30(10):1107-13. doi: 10.1200/JCO.2011.38.6979.
- Bernards 2013** Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GAP, et al. No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3056-60.
- Bharthuar 2012** Bharthuar A. Metastatic renal cell carcinoma: Current scenario and future trends. *South Asian J Cancer.* 2012;1(1):30-35.
- Bhatt 2012** Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 Jul;12(7):929-39.
- BIA Bavencio 2021** Kaczor M, wójcik R. Analiza wpływu na budżet płatnika. Bavencio® (awelimumab). Kraków 2011 chrome-extension://efaidnbmnnnbpcjpcglclefindmkaj/https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2021/169/AW/169_AW_OT.4231.58.2021_Bavencio_AKL.pdf, ostatni dostęp: 2024.05.
- BIA Keytruda® 2018** HTA consulting. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuc o typie nieplaskonablonkowym. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2018.
- BIA Keytruda® 2020** HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020.
- BIA Keytruda® 2022** HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu pooperacyjnym raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022.
- Cancer research UK 2017** Cancer Research UK, Oesophageal cancer, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-Three>, [dostęp: 03.2024]
- Cardoso 2018** Cardoso, F., Spence, D., Mertz, S., Corneliussen-James, D., Sabelko, K., Gralow, J., ... & Mayer, M. (2018). Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015). *The Breast*, 39, 131-138.
- ChPL Keytruda®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.07.2024].
- Cotes Sanchis 2020** Cotes Sanchis A, Gallego J, Hernandez R, Arrazubi V, Custodio A, Cano JM, Aguado G, Macias I, Lopez C, López F, Visa L, Garrido M, Martínez Lago N, Fernández Montes A, Limón ML, Azkárate A, Pimentel P, Reguera P, Ramchandani A, Cacho JD, Martín Carnicero A, Granja M, Martín Richard M, Hernández Pérez C, Hurtado A, Serra O, Buxo E, Vidal Tocino R, Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. *PLoS One.* 2020 Jul 31;15(7):e0235848. doi: 10.1371/journal.pone.0235848. PMID: 32735623; PMCID: PMC7394396.
- Crow 2003** Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. *BJU Int.* 2003 Oct;92(6):563-6.
- Dane Wni-oskodawcy** Merck data on file, *KEYNOTE-091 summary of clinical efficacy.* 2022.

- ConcertAI Patient360 EMR database. Data on file, *Analysis of early stage (IB-III A) NSCLC adult patients following complete resection*.
Opinia ekspertów klinicznych. Dane w pliku word.
- De Santis 2015** M De Santis, P J Wiechno, J Bellmunt, C Lucas, W-C Su, L Albiges, C-C Lin, E Senkus-Konefka, A Flechon, L Mourey, A Necchi, W C Loidl, M M Retz, N Vaissière, S Culine. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol.* 2016 Mar;27(3):449-54. doi: 10.1093/annonc/mdv609.
- DGL 2023** NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2023 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html> [dostęp: 27.06.2024].
- DGL 2024** NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8599.html> [dostęp: 26.06.2024].
- Dicken 2005** Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 2005 Jan;241(1):27-39. doi: 10.1097/01.sla.0000149300.28588.23. PMID: 15621988; PMCID: PMC1356843.
- DiGliotti 2007** L Dogliotti, G Carteni, S Siena, O Bertetto, A Martoni, A Bono, D Amadori, H Onat, L Marini. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol.* 2007 Jul;52(1):134-41. doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.029.
- Donizy 2015** Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. (2015) Paucity of tumorinfiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. *Anticancer Res.* 35(1):351-358.
- EPAR** https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 29.07.2024]
- Eylert 2013** Eylert MF, Hounsome L, Verne J, Bahl A, Jefferies ER, Persad RA. Prognosis is deteriorating for upper tract urothelial cancer: data for England 1985-2010. *BJU Int.* 2013 Jul;112(2):E107-13.
- Ferris 2016** Ferris Robert, L., George, B., Jerome, F., Joel, G., Dimitrios, C. A., Lisa, L., ... & Saba Nabil, F. (2016). Iglesias Docampo Lara C, Haddad Robert, Rordorf Tamara, Kiyota Naomi, Tahara Makoto, Monga Manish, Lynch Mark, Geese William J, Kopit Justin, Shaw James W, Gillison Maura L. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*, 375(19), 1856-1867.
- Galsky 2013** MD Galsky, SChowdhurry, J Bellmunt, YN Wong, F Recine, SK Pal, EL Moshier, S Ladoire, U De Giorgi, EY Yu, G Niegisch, SJ Crabb, MA Mardones, A Necchi, AR Golshayan, A Bamias, R Mano, LCh Harshman, T Powles and JE Rosenberg, RISC Investigators. Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:15_suppl, 4525-4525.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4525, ostatni dostęp: 04.2024
- Gatalica 2016** Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in

- the era of personalized medicine. *Fam Cancer*. 2016 Jul;15(3):405-12. doi: 10.1007/s10689-016-9884-6.
- Guan 2021** Guan WL, Ma Y, Cui YH, Liu TS, Zhang YQ, Zhou ZW, Xu JY, Yang LQ, Li JY, Sun YT, Xu RH, Wang FH, Qiu MZ. The Impact of Mismatch Repair Status on Prognosis of Patients With Gastric Cancer: A Multicenter Analysis. *Front Oncol*. 2021 Nov 25;11:712760. doi: 10.3389/fonc.2021.712760. PMID: 34900669; PMCID: PMC8655239.
- Holmsten 2020** Karin Holmsten, Niels Viggo Jensen, Lene Sonne Mouritsen, Erika Jonsson, Camilla Mellnert, Mads Agerbæk, Cecilia Nilsson, Mette Moe, Andreas Carus, Elisabeth Öfverholm, Outi Lahdenperä, Yvonne Brandberg, Hemming Johansson, Mats Hellström, Hans von der Maase, Helle Pappot, Anders Ullén. Vinflunine/gemcitabine versus carboplatin/gemcitabine as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma: A randomised phase II trial (VINGEM). *Eur J Cancer*. 2020 Mar;127:173-182. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.033.
- ISPOR** Sullivan, S.D., et al., *Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force*. Value Health, 2014. 17(1): p. 5-14.
- Janjigian 2013** Yelena Y Janjigian, Nerissa Viola-Villegas, Jason P Holland, Vadim Divilov, Sean D Carlin, Erica M Gomes-DaGama, Gabriela Chiosis, Gregory Carbonetti, Elisa de Stanchina, Jason S Lewis. Monitoring afatinib treatment in HER2-positive gastric cancer with 18F-FDG and 89Zr-trastuzumab PET. *J Nucl Med*. 2013 Jun;54(6):936-43. doi: 10.2967/jnumed.112.110239. Epub 2013 Apr 11.
- Jim 2017** Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, Espey DK, Wiggins CL, Weir HK. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer*. 2017;123 Suppl 24(Suppl 24):4994-5013.
- Johnstone 2014** Johnstone TC, Lippard SJ. The chiral potential of phenanthriplatin and its influence on guanine binding. *J Am Chem Soc*. 2014 Feb 5;136(5):2126-34. doi: 10.1021/ja4125115. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24417436; PMCID: PMC3937553.
- KEYNOTE-091** O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(10):1274-86.
- Keytruda NDRP BIA 2018** HTA Consulting. Pembrolizumab (Keytruda) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuca o typie nieplaskonabłonkowym. Kraków - grudzień 2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_4_OT_4331_34_AWB_Keytruda_2019.08.07.pdf [dostęp: 06.03.2024]
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 16.07.2024]
- KRN 2019** Didkowska J, Wojciechowska U, Śliwczyński A. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2 (aktualizacja 14.04.2020). Centrum Onkologii; Warszawa 2019: Tabela 1.4., Tabela 2.1, Rysunek 2.3. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf [dostęp: 06.03.2024]
- Łasińska 2013** Łasińska, I., Kwinta, L., Litwiniuk, M., & Wysocki, P. J. (2013). Leczenie okołoperacyjne gruczolakoraka przelyku, połączenia przelykowo-żołądkowego oraz żołądka: nowe standardy postępowania i kontrowersje. *Onco-Review*, 3(1), 11-17.

Lugowska 2012	Lugowska I., Szkultecka-Dębek M., Sozańska-Solak A., Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M., Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> . 2012;2:41-47.
Ma 2020	X Ma, MS; L Long; S Moon; B JS Adamson, SS Baxi. Comparison of Population Characteristics in Real-World Clinical Oncology Databases in the US: Flatiron Health, SEER, and NPCR. 2023, https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037143
Melosky 2022	Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, Kayser A, Moran M, Cappuzzo F. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. <i>Mol Diagn Ther</i> . 2022 Jan;26(1):7-18.
MPZ 2015	Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf
Negoi 2015	Negoi I, Paun S, Hostiuc S, Stoica B, Tanase I, Negoi RI, Beuran M. Most small bowel cancers are revealed by a complication. <i>Einstein (Sao Paulo)</i> . 2015 Oct-Dec;13(4):500-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3380. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26676271; PMCID: PMC4878621.
Neugut 2001	Neugut AI, Marvin MR, Chabot JA. Adenocarcinoma of the small bowel. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. <i>Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented</i> . Munich: Zuckschwerdt; 2001. PMID: 21028753.
NFZ 2023	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2023 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 04.06.2024].
Niegisch 2028	Matt D. Galsky, Simon Chowdhury, Joaquim Bellmunt, Yu-Ning Wong, Federica Recine, Su-manta Kumar Pal, Erin L. Moshier, Sylvain Ladoire, Ugo De Giorgi, Evan Y. Yu, Guenter Niegisch, Simon J. Crabb, Mabel A Mardones, Andrea Necchi, Ali Reza Golshayan, Aristotelis Bamias, Roy Mano, Lauren Christine Harshman, Thomas Powles, Jonathan E. Rosenberg, and RISC Investigators. Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with met-astatic urothelial cancer (UC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013 31:15_suppl, 4525-4525.
O'Brien 2022	O'Brien, M., et al., <i>Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial</i> . <i>Lancet Oncol</i> , 2022. 23(10): p. 1274-1286.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r, w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r [dostęp: 18.07.2024].
Opdivo® NDRP BIA 2020	Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf [dostęp: 06.03.2024]
Program Polityki Zdrowotnej	Ogólnopolski program profilaktyki zdrowotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J i wsp. Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ – EDUKACJA</i> 2022, tom 8, nr 1

Raport Diagnostyka 2023	https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2023/06/raport-diagnostyka-molekularna-www.pdf [dostęp: 06.03.2024]
Rozporządzenie MZ 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 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
Ryś-Bednarska 2012	Ryś-Bednarska, M., & Romanowicz, H. (2012). Potrójnie ujemny rak piersi—diagnostyka i leczenie. <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> , 62(6), 450-454.
Scognamiglio 2017	Scognamiglio, T., & Chen, Y. T. (2018). Beyond the percentages of PD-L1-positive tumor cells: induced versus constitutive PD-L1 expression in primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. <i>Head and Neck Pathology</i> , 12(2), 221-229.
Seer 2021	Cancer Stat Facts: Uterine Cancer, 2021, https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/corp.html , [Ostatni dostęp: 28.02.2022]
Statystyki NFZ Stein 2001	https://statystyki.nfz.gov.pl/DrogPrograms [dostęp: 25.06.2024]. JP Stein, G Lieskovsky, R Cote, S Groshen, A C Feng, S Boyd, E Skinner, B Bochner, D Thangathurai, M Mikhail, D Raghavan, D G Skinner. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. <i>J Clin Oncol</i> . 2001 Feb 1;19(3):666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
Syeda 2020	Syeda, S., Chen, L., Hou, J. Y., Tergas, A. I., Khoury-Collado, F., Melamed, A., ... & Wright, J. D. (2019). Chemotherapy, radiation, or combination therapy for stage III uterine cancer. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 134(1), 17.
Szczeklik 2023	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 [dostęp: 11.07.2024]
Szylberg 2020	Szylberg, L., Antoniewicz, E., Olszewski, W., Kowalewski, A., Zdrenka, M., Dziekan, B., ... & Marszałek, A. (2021). PD-L1 expression in triple-negative breast cancer: a cross-sectional study in a Polish population. <i>Polish Journal of Pathology</i> , 71(4), 301-306.
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html [dostęp: 27.06.2024].
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.
van der Maase 2000	H von der Maase, SW Hansen, JT Roberts, L Dogliotti, T Oliver, MJ Moore, I Bodrogi, P Albers, A Knuth, CM Lippert, P Kerbrat, P Sanchez Rovira, P Wersall, SP Cleall, DF Roychowdhury, I Tomlin, CM Visseren-Grul, PF Conte. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. <i>J Clin Oncol</i> . 2000 Sep;18(17):3068-77. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.
Wojciechowska 2023	Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Didkowska J. Cancer incidence and mortality in Poland in 2020 <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> 2023
Xu 2020	Xu, W., He, Y., Wang, Y., Li, X., Young, J., Ioannidis, J., ... & Theodoratou, E. (2020). Risk factors and risk prediction models for colorectal cancer metastasis and recurrence: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. <i>BMC medicine</i> , 18(1), 1-19.
Yu 2021	Yu J, Zhang X, Huang Q, Tan S, Xiong X, Gou H. Rare DNA Mismatch Repair-Related Protein Loss in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma and

	Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma and Their Response to Immunotherapy. <i>Cancer Manag Res.</i> 2021 May 31;13:4283-4290.
Zarządzenie nr 2/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 2/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/35819/ [dostęp: 25.06.2024].
Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ (ujedn.) z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43306/ [dostęp: 31.07.2024]
Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 35/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43210/ [dostęp: 26.06.2024].
Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 49/2024/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43240/ https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2030/ [dostęp: 26.06.2024].
Zbytniewski 2023	Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Sienkiewicz-Ulita AW, Woźnica K, Dziedzic M, Orłowski TM, Dziedzic DA. The effectiveness of surgical treatment of lung cancer in Polish academic and nonacademic centers. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2023 Aug 30;12(8):1717-1727.
Zhang 2013	Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. <i>World J Gastroenterol.</i> 2013;19(34):5598-5606.