

Pembrolizumab (Keytruda[®]) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka urotelialnego

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2024

Autorzy

Izabela Lach

Ewelina Kamińska

Michał Jakubczyk

Maciej Niewada

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Perspektywa.....	7
1.3 Horyzont czasowy i dyskontowanie	7
1.4 Grupa limitowa oraz cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka	8
2 Metodyka analizy	9
2.1 Źródła danych.....	9
2.2 Populacja.....	9
2.2.1 Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana.....	10
2.2.2 Populacja docelowa zgodna z wnioskiem	27
2.2.3 Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	27
2.2.4 Populacja docelowa uwzględniona w analizie wpływu na budżet	28
2.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	34
2.3 Model i założenia.....	34
2.4 Scenariusze porównywane	35
2.4.1 Scenariusz istniejący.....	36
2.4.2 Scenariusz nowy	36
2.5 Analizowane koszty	36
2.5.1 Koszt leków	37
2.5.2 Koszt podania leków	38
2.5.3 Koszty diagnostyki i monitorowania terapii.....	39
2.5.4 Koszty zdarzeń niepożądanych	42
2.5.5 Koszty kolejnej linii terapii	42
2.6 Zakres analizy wrażliwości.....	42
2.6.1 Wariant A – wariant minimalny.....	43
2.6.2 Wariant B – wariant maksymalny.....	43
2.6.3 Wariant C – modyfikacja odsetka pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii terapii	43
2.6.4 Zestawienie parametrów analizy wrażliwości i wariantu podstawowego.....	43
2.7 Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	44
3 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	48
3.1 Aktualne roczne wydatki NFZ.....	48
3.2 Wariant podstawowy.....	48
3.3 Wariant A – wariant minimalny.....	50
3.4 Wariant B – wariant maksymalny.....	52

3.5	Wariant C – modyfikacja odsetka pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii terapii	53
3.6	Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet.....	55
4	Dyskusja wyników i ograniczeń.....	57
5	Wnioski końcowe	61
6	Aneks 1 – klasy nowotworu wg AJCC.....	62
7	Aneks 2 – Ceny wg Obwieszczenia wrzesień 2024 oraz udziały w rynku wg Raportu refundacyjnego 2024	64
8	Aneks 3: Wyniki analizy podstawowej w populacji ECOG 2	66
8.1	Oszacowanie liczebności populacji	66
8.2	Wyniki analizy podstawowej.....	66
	Spis tabel	69
	Bibliografia	71

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
BC	rak pęcherza moczowego (ang. <i>bladder cancer</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
dMMR	zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
laUC	lokalnie zaawansowany rak urotelialny (ang. <i>locally invasive urotelial cancer</i>)
MSI-H	niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
mUC	przerzutowy rak urotelialny (ng. <i>metastatic urotelial cancer</i>)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TNBC	potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>)
ToT	czas stosowania terapii (ang. <i>Time on Treatment</i>)
TPS	odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>tumour proportion score</i>)
UC	rak urotelialny (ang. <i>urotelial cancer</i>)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego pt. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Metodyka

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego (finansowanie przedmiotowego leku bez dopłaty pacjenta) perspektywy te są tożsame. Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego podyktowanego okresem obowiązywania decyzji o refundacji. W trakcie trwania przyjętego horyzontu czasowego (w lipcu 2026 r.) Keytruda® utraci wyłączność rynkową, Wnioskodawca będzie wtedy zobligowany do obniżenia ceny. W przedłożonej analizie nie uwzględniono tego elementu, ponieważ na tym etapie prognozowanie nowej wysokości ceny jest w zasadzie niemożliwe, a na pewno byłoby obciążone wysokim ryzykiem błędu. Należy jednak podkreślić, że takie podejście ma charakter konserwatywny (przeszacowuje wydatki). W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania, diagnostyki i monitorowania terapii, koszty zdarzeń niepożądanych, oraz koszty terapii kolejnej linii.

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

Wielkość populacji oszacowano wykorzystując dane KRN o liczbie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Na podstawie tych danych szacowano liczbę pacjentów z typem urotelialnym oraz dodano szacunkową liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym innej lokalizacji niż pęcherz moczowy. W powyższej populacji zidentyfikowano pacjentów w stadium choroby lokalnie zaawansowanym lub z przerzutami. Wśród pozostałych oszacowano populację, która w momencie diagnozy była w niższym stadium choroby, ale nastąpi u nich progresja w ciągu roku. W kolejnym kroku szacowano liczbę pacjentów, u których stosowano terapię pochodnymi platyny oraz pacjentów, u których terapia ta została zakończona niepowodzeniem. Na końcową liczbę pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyn nałożono odsetek pacjentów, którzy będą spełniali kryteria włączenia do programu lekowego. W ostatecznych kalkulacjach przyjęto, że cała oszacowana populacja w scenariuszu nowym będzie stosowała pembrolizumab. W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu i stosowanie chemioterapii opartej na docetakselu i paklitakselu w ustalonej populacji pacjentów.

Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach cenowych: bez mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) – uwzględniając wnioskowaną cenę zbytu netto pembrolizumabu oraz z RSS (redukcją kosztów płatnika publicznego) – przyjmując cenę pembrolizumabu na podstawie informacji Zamawiającego. W obu wariantach przyjęto cenę efektywną paklitakselu za 1 mg wg najnowszych danych DGL [Komunikat DGL]. Dla docetakselu, jako że jest refundowany w ramach grup JGP, nie brano pod uwagę cen efektywnych (przy czym finansowanie w ramach JGP pokrywa także koszty leku). Dane do wyznaczenia innych kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie zaczerpnięto z zarządzeń Prezesa NFZ. Dodatkowo, korzystano z kosztów oszacowanych w Analizie Ekonomicznej dla pembrolizumabu, przeprowadzonej na potrzeby niniejszego wniosku.

Obliczenia przeprowadzono w modelu centralnym analizy wpływu na budżet, dostarczonym przez Wnioskodawcę. Model oryginalny zaadaptowano do warunków polskich podstawiając dane dotyczące

liczebności populacji, dane dotyczące długości trwania terapii, dane kosztowe oraz dane dotyczące podziału rynku w scenariuszach istniejącym i nowym.

Wyniki

Oszacowania populacyjne wskazują, że w I roku analizy populacja będzie równa [REDACTED], natomiast w II roku będzie to [REDACTED] włączonych do leczenia preparatem Keytruda®. W modelu cała populacja uwzględniona jest jednocześnie. Dodatkowo zastosowano jednak średni czas terapii w roku, dzięki któremu wprowadzone jest założenie o stopniowym włączaniu nowych pacjentów w trakcie dwóch lat analizy i tym samym o niejednakowym czasie trwania leczenia wszystkich chorych. Całkowite koszty w przypadku scenariusza istniejącego z perspektywy NFZ wynoszą [REDACTED]. W scenariuszu nowym analogiczne koszty w wariacie z RSS oszacowano na [REDACTED]. Oznacza to, że objęcie produktów Keytruda® w populacji docelowej refundacją generuje dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ wynoszące [REDACTED].

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż [REDACTED]

Podsumowanie i wnioski

Objęcie pembrolizumabu refundacją we wnioskowanym wskazaniu zwiększa koszty z perspektywy NFZ. W decyzji o ewentualnej refundacji należy jednak uwzględnić także dodatkowe korzyści zdrowotne, tj. wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrywać w kontekście korzystnych wyników analizy klinicznej i kosztowej-efektywności. Dodatkowo refundacja wnioskowanej technologii jest wskazana ze względu na występowanie dużej niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wprowadzenia bezpiecznej i skutecznej terapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie uzyskali odpowiedzi po zastosowaniu w I linii terapii zawierającej pochodne platyny, co zostało wyrażone głosami ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej na opublikowanej liście Top Ten Onko 2024. Aktualnie pacjenci w tym stanie nie mają dostępu do żadnej terapii, z wyjątkiem suboptymalnej chemioterapii. Po wprowadzeniu refundacji wnioskowanej technologii, pacjenci uzyskają dostęp do skutecznej terapii, która istotnie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia, co dodatkowo podkreślają wyniki Analizy Klinicznej.

Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu finansowaniem leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) w leczeniu raka urotelialnego (UC, ang. *urothelial cancer*) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, na budżet płatnika publicznego.

Szacowano wpływ wydania pozytywnej decyzji o objęciu finansowaniem leku Keytruda® w ramach programu lekowego B.141.FM pt. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wydatki wspólne – płatnika publicznego i pacjentów (czyli wpływu na budżet).

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

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

1.2 Perspektywa

Analizę wpływu na budżet, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania wnioskowanej terapii w ramach programu lekowego, współpłacenie ze strony świadczeniobiorcy jest znikome. Z tego względu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako obowiązujące także dla perspektywy wspólnej.

1.3 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Analizę, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, podyktowanego okresem obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ analiza wpływu na budżet ma na celu przedstawienie przepływu środków finansowych w czasie, a nie obliczenie ich bieżącej wartości. W analizie przyjęto, że pierwszym rokiem, w którym technologia będzie objęta refundacją będzie rok 2025. W oszacowaniach, tam gdzie było to konieczne, szacowano dane dla lat 2025 i 2026.



1.4 Grupa limitowa oraz cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych pembrolizumabu (Keytruda®) o terapię miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów. Lek ma być dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68”.

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w ośmiu programach lekowych. W związku z powyższym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

Szczegółowy opis ceny przedmiotowej technologii oraz ceny uwzględniającej mechanizm dzielenia ryzyka zawarto w rozdziale 1.7 analizy ekonomicznej [AE Keytruda 2024]. Poniżej przedstawiono najważniejsze tabelaryczne zestawienie cen rozważanego leku dla wersji bez mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*, por Tab. 1) oraz z RSS (por. Tab. 2).

Tab. 1. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Keytruda®, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126				

Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS.

Zawartość opakowania	PLN
Keytruda®, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126	

2 Metodyka analizy

2.1 Źródła danych

Analizę oparto o globalny model przygotowany przez Wnioskodawcę. Wielkość wnioskowanej populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz dotyczących populacji pacjentów z rakiem pęcherza oraz odsetka typu urotelialnego. Dodatkowo wykorzystano wskaźniki, takie jak: odsetek pacjentów w stadium zaawansowanym lub przerzutowym choroby, dane dotyczące populacji pacjentów, u których stosowana będzie terapia oparta o pochodne platyny oraz u których ta terapia zostanie zakończona niepowodzeniem. Dane te, ze względu na brak dostępnych polskich danych, oparto o opublikowane wartości opracowane w innych krajach.

Koszt pembrolizumabu w wersji bez RSS ustalono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ]. Jednocześnie, aby przedstawione analizy odpowiadały realiom ekonomicznym, wykorzystano rzeczywisty koszt opakowania wnioskowanej terapii ponoszony przez płatnika, uwzględniający RSS. Koszt docetakselu, obejmujący podanie oraz monitorowanie leczenia, został przyjęty zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r., w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [Zarządzenie 37/2024/DSOZ]. W przypadku paklitakselu wykorzystano średnią efektywną cenę za 1 mg wg najnowszych danych DGL [Komunikat DGL].

Dane dotyczące kosztów podania pembrolizumabu oraz paklitakselu, uwzględnione w niniejszej analizie, zaczerpnięto z Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe oraz Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [Zarządzenie 175/2023/DGL, Zarządzenie 10/2024/DGL]. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w przypadku terapii pembrolizumabem przyjęto zgodnie z katalogiem ryczałtów diagnostycznych [Zarządzenie 175/2023/DGL]. W przypadku chemioterapii wycenę świadczeń diagnostycznych oparto na Zarządzeniu 37/2024/DSOZ, Zarządzeniu 39/2024/DSOZ oraz Zarządzeniu 57/2023/DSOZ. Z kolei koszt monitorowania ustalono na podstawie Zarządzenia 10/2024/DGL. Koszty zdarzeń niepożądanych oraz kolejnej linii terapii przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej AE Keytruda 2024.

2.2 Populacja

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2023], oprócz oszacowania wpływu finansowania analizowanej technologii na wydatki płatnika i pacjenta, należy oszacować liczebność populacji:

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

Poniżej przedstawiono odpowiednie obliczenia.

2.2.1 Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana

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

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych 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_r po całkowitej resekcji,
- w leczeniu neoadjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, a następnie jako terapia adjuwantowa w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu,
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) 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 pemetreksedem 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-żółdkowego 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 żółdka lub gruczolakoraka połączenia żółdkowo-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 żółdka lub gruczolakoraka połączenia żółdkowo-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 na rok 2024 i przedstawione w kolejnych podrozdziałach.

2.2.1.1 Czerniak złośliwy skóry

Liczbę zdiagnozowanych osób z czerniakiem skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2021 [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. 3).

Tab. 3. 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, nieuwzględniająca danych z 2020 i 2022 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 **1278** osób (tj. $(15\% + 5\%) * 4594 + 10\% * (100\% - (15\% + 5\%)) * 4488$).

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 ($(25\% - 15\%) * 4594$), 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. $40\% * 19,9\% * 57,7\% * 70\% * 4594 + (25\% - 15\%) * 4594$).

2.2.1.2 NDRP

Liczebność populacji osób z rakiem płuca (ICD-10: C34) oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 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]. W oszacowaniu nowej populacji pacjentów w leczeniu adjuwantowym/neoadjuwantowym wykorzystano dane Wnioskodawcy, wg których liczba pacjentów ze wskazaniem do leczenia neoadjuwantowego wynosi 4183, wśród tych pacjentów będzie również grupa, która otrzyma następnie leczenie adjuwantowe, dlatego nie szacowano jej osobno.

Tab. 4. 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 chemioterapią opartą na pochodnych platyny		
Pacjenci otrzymujący terapię adjuwantową, neoadjuwantową	Założenie Wio-skodawcy	4 183
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
Niepłaskonabłonkowy NDRP z brakiem mutacji genu EGFR lub ALK		
Pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym	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 $>$ 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 – 4183;
- 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 – 3132;
- w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób

dorostych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanzacja w genie ALK w tkance nowotworowej – 6008;

- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nabpaklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych – 6094;
- 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 – 2796.

2.2.1.3 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.

2.2.1.4 Rak urotelialny

Oszacowania dotyczące dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny przedstawiono w rozdz. 2.2.2.

Liczbę 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 oszacowano z wykorzystaniem modelu oryginalnego dostarczonego przez wnioskodawcę, który uwzględnia również możliwość stosowania pembrolizumabu w I-szej linii leczenia (wskazanie niewnioskowane w przedmiotowych analizach HTA - badanie Keynote-052).

Wykorzystano oszacowanie liczby pacjentów z lokalnie zaawansowanym (laUC, ang. *locally invasive urotelial cancer*) lub przerzutowym (mUC, ang. *metastatic urotelial cancer*) równą 2723 pacjentów uwzględnioną w rozdz. 2.2.2. 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 karboplatynę równy 34,86%. Oszacowano, że w tej populacji 536 pacjentów będzie stosowało karboplatyny ($1917 \cdot 80\% \cdot 34,86\%$). Dodatkowo wśród pacjentów z laUC lub mUC oszacowano pacjentów, którzy niekwalifikowali się do leczenia w I-linii ($20\% \cdot 1917 = 383$). Następnie wśród łącznej grupy pacjentów niekwalifikowanych do leczenia cisplatyną oszacowano liczbę pacjentów, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (odsetek równy 29,7% wg badania KN052) – $918 \cdot 29,7\% = 273$.

Wykorzystano powyższe oszacowania i wartości (por. Tab. 5).

Tab. 5. 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.	2723
Pacjenci, którzy otrzymują leczenie I-linii	70,40%	1917
Pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii zawierającej platyny	80%	1534
Pacjenci zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej platyny, lecz nie cisplatynę (założenia twórców modelu)	34,86%	535
Pacjenci niekwalifikowani do terapii zawierającej platyny	20%	383
Pacjenci, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (KN052)	29,7%	273

n.d. – nie dotyczy

2.2.1.5 Rak głowy i szyi

Do nowotworów szyi i głowy zalicza się ponad 20 różnych lokalizacji anatomicznych, wg klasyfikacji ICD-10 są to kody: C00-C15, C30-C33, C69 oraz C73 [Program Polityki Zdrowotnej]. Liczebność populacji osób z rakiem szyi i głowy oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 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. 6). Oszacowana tym samym populacja pacjentów z rakiem głowy i szyi kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi 97 osób (por. Tab. 6).

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

Tab. 6. 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.

2.2.1.6 Rak przełyku oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego

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

Odsetek pacjentów z przerzutowym rakiem przełyku przyjęto za publikacją Wu 2017 równy 50%, więc liczbę pacjentów oszacowano na 740 osób ($1479 * 50\%$). Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przełyku przyjęto równy 81% [Cancer Research UK 2017], a więc populacja pacjentów wyniosłaby 599 osób ($740 * 81\%$). 45% pacjentów leczonych na przerzutowego raka przełyku otrzymuje chemioterapię [Cancer Research UK 2017], dlatego oszacowano, że populacja pacjentów z przerzutowym, nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przełyku, otrzymujących chemioterapię opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny wynosi 603 osoby ($1339 * 45\%$) (por. Tab. 7).

W celu oszacowania populacji osób z rakiem połączenia przełykowo-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 4681 pacjentów z rakiem żołądka.

Odsetek pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego wynosi 10% [Łasińska 2013], więc populacja pacjentów wynosi 468 osób ($4681 * 10\%$). 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. 8).

Tab. 7 Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem przetyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2021 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. 8 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2021 r.
Pacjenci z rakiem żołądka	n.d.	4 681
Pacjenci z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego	10%	468
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego	80%	374
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, z przerzutami	27%	281
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-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.

2.2.1.7 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 wnioskowanego programu lekowego leczeniem objęte zostaną 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 5272.

Zgodnie z publikacją Bharthuar 2012 [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 w analizie przyjęto, że 30% nowo zdiagnozowanych pacjentów to pacjenci z chorobą przerzutową. Wymnażając oszacowaną liczebność populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem nerki w 2025 roku (5272 pacjentów) przez odsetek pacjentów z chorobą przerzutową w momencie rozpoznania (30%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym na 1582 osób (tj. $30\% * 5272$). 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 1218 osób (tj. $77\% * 1582$).

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 1489 osób w 2021 r. Przyjęto, że w 2025 r wielkość populacji będzie zbliżona i wykorzystano powyższą liczbę w zestawieniu.

2.2.1.8 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 powoływanych na publikację 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 4330 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 (4330) 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. $4330 * 15\%$). 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. $4330 * 15\%$) (por. Tab. 9).

Na podstawie raportu „Proces leczenia w Polsce – analizy i modele, tom I: onkologia” [Więckowska 2015] przyjęto, że odsetek chorych kwalifikujących się do terapii I linii w ramach programu lekowego B.4 wynosi 54%.

Tab. 9. 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.

2.2.1.9 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. $22\ 316 * 17,5\%$). 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 ($25\% * 3628$). 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 ($13\% * 976$). 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 ($52\% * 127$). Wyniki powyższych oszacowań przedstawiono w tabeli Tab. 10.

Tab. 10. 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 wszystkich pacjentek 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 2563.

2.2.1.10 Rak endometrium

Liczebność populacji osób z rakiem endometrium (trzonu macicy) (ICD-10: C54) oszacowano na podstawie danych KRN [KRN] dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2023-2024.

Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium wynosi 33% [Seer 2021]. Wymnażając oszacowaną populację pacjentów oszacowaną na rok 2025 (7543) przez odsetek pacjentów z rakiem trzonu macicy (33%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium na 2512 osób (tj. $7543 * 33,3\%$). 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 1256 osób ($50\% * 2512$). 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 ($45,3\% * 1256$). Wyniki niniejszych oszacowań przedstawiono w tabeli Tab. 11.

Tab. 11. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2021 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem endometrium	n.d	7 543

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2021 r.
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium	33%	2 512
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium, leczenia pochodnymi platyny	50%	1 256
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium, leczenia pochodnymi platyny, nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii	45,3%	569

2.2.1.11 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 4681.

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 żołądka w 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.

2.2.1.12 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.

2.2.1.13 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 4681.

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, Jim 2017 i Bernards 2013 równe odpowiednio 28,7% i 36,0%. Według tych danych pacjentów z rakiem lokalnie zaawansowanym jest 1343, natomiast z rakiem przerzutowym 1685. 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 2414.

Tab. 12. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przelykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2021 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
Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem, nieoperacyjni	54,3%	729
Łącznie		2 414

2.2.1.14 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 Analizę Weryfikacyjną dla pembrolizumabu z 2023 roku [AWA Keytruda 2023], która wskazuje na liczebność 1600 pacjentek rocznie (według kalkulacji eksperta).

2.2.1.15 Podsumowanie

Podsumowując, liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana to około 37 642 pacjentów (por. Tab. 13).

Tab. 13. 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)	4 183
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 EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	3 132
5.	dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej	6 008
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	277
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

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
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 i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	97
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 leczenia chemioterapią	679
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	61
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		38 189

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

2.2.2 Populacja docelowa zgodna z wnioskiem

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym w ChPL [ChPL Keytruda]. W związku z tym oszacowania populacji docelowej zgodnej z wnioskiem są identyczne jak te zaprezentowane w rozdziale 2.2.1.4. Ostatecznie, w analizie podstawowej oszacowano, że populacja docelowa obejmuje ok. [REDACTED] (tj. liczba osób włączanych do leczenia rocznie).

2.2.3 Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [Obwieszczenie MZ] pembrolizumab jest obecnie finansowany w ramach ośmiu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego”,
- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.9 FM „Leczenie chorych na raka piersi”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki”,
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”
- B.58 „Leczenie chorych na raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”,
- B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” oraz
- B.159 „leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Dane dotyczące liczby pacjentów, u których stosowana jest wnioskowana technologia pochodzą z okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2023 roku. W analizie pominięto pacjentów leczonych w PL B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, ponieważ pembrolizumab w ramach tego programu refundowany jest dopiero od 1 października 2024 roku. Zgodnie z tym źródłem informacji, w 2023 r. było łącznie 6431 pacjentów leczonych pembrolizumabem w ramach siedmiu programów lekowych (por. Tab. 14). Należy zaznaczyć, że w ramach poszczególnych programów lekowych, dane NFZ nie pozwalają na rozbić liczby pacjentów wg szczegółowego wskazania, dlatego liczby zestawiano dla poszczególnych programów.

Tab. 14. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem
B.04	130
B.06	3 870
B.09	982
B.10	105
B.52	447

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem
B.58	100
B.59	797
Łącznie	6 431

W związku z umieszczeniem pembrolizumabu we wskazaniu leczenie raka urotelialnego w Wykazie Leków Niepodlegających Finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) w grudniu 2021 r., liczba chorych aktualnie stosujących pembrolizumab w tym wskazaniu jest bliska 0. Możliwe, że pojedyncze osoby, które zaczęły stosowanie pembrolizumabu przed tą datą i uzyskały odpowiedź na leczenie będą dalej leczone, jednak brakuje dokładnych danych na ten temat.

2.2.4 Populacja docelowa uwzględniona w analizie wpływu na budżet

Przedstawiona analiza wpływu na budżet dotyczy leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

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

Do oszacowania populacji docelowej uwzględnionej w analizie wpływu na budżet wykorzystano dane dotyczące zapadalności na UC, opublikowane dane dotyczące stopnia zaawansowania choroby oraz dane dotyczące struktury leczenia pacjentów z danym wskazaniem. Wykorzystano sposób oszacowania populacji opracowany na potrzeby polskiego wniosku, niezależnie od ścieżki opracowanej w modelu globalnym analizy wpływu na budżet, ponieważ trudno było ją dostosować tak, aby jak najlepiej odzwierciedlała warunki polskie. Wyniki tych oszacowań następnie podstawiono w odpowiednie komórki w arkuszu kalkulacyjnym.

Zamiast ścieżki zaproponowanej w modelu globalnym - wykorzystano pozytywnie zwalidowane założenia opublikowane w BIA Bavencio 2021 i AWA Bavencio.

Oszacowania populacyjne przedstawione w BIA Bavencio zostały pozytywnie zweryfikowane przez analityków Agencji w AWA Bavencio, którzy zdecydowali się nie przeprowadzać obliczeń własnych, a jedynie uwzględnić oszacowania przedłożone w BIA Bavencio. Populacja docelowa dla awelumabu, oraz poszczególne punkty odcięcia i założenia zostały pozytywnie ocenione także w opiniach ekspertów (dra hab. n. med. Artura A. Antoniewicza, dra hab. n. med. Jakuba Kucharza oraz dra n. med. Piotra Tomczaka).

Wydaje się zatem, że ponieważ w przedłożonym wniosku dla pembrolizumabu, w którym kalkulacje populacji wnioskowanej zostały przeprowadzone przy zachowaniu analogicznych punktów odcięcia (zmienionych jedynie na etapie efektu uzyskanego po chemioterapii opartej o platyny - co jest punktem różnicującym populacje docelowe dla awelumabu i

pembrolizumabu), uprzednio pozytywnie zweryfikowanych, do tych przedstawionych w BIA Bavencio, to sposób oszacowania populacji jest poprawny.

Analizowano również możliwość oszacowania populacji w oparciu o dane dotyczące liczby zgonów wg KRN, jednak finalnie zdecydowano się zrezygnować z tego sposobu. Zakładając, że raportowane liczby zgonów w KRN dotyczyły pacjentów z najbardziej zaawansowaną postacią raka, można byłoby przyjąć, że liczby te będą równe populacji pacjentów z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem pęcherza. Zdecydowano jednak, że podejście to jest obciążone zbyt dużym ryzykiem błędu bowiem:

- KRN nie raportuje danych dot. liczby zgonów w podziale na etap zaawansowania choroby (możliwe są zgony na etapie lokalnie zaawansowanej choroby), czy ze względu na liczbę uprzednio otrzymanych terapii (a tylko chorzy po progresji na pierwszej linii chemioterapii opartej o platyny kwalifikują się do leczenia pembrolizumabem);
- takie podejście zakładałoby, że terapia pembrolizumabem jest ostatnią możliwą linią leczenia zaawansowanego raka urotelialnego, co nie jest poprawnym podejściem;
- takie podejście nie uwzględniałoby momentu zdiagnozowania choroby - liczba zgonów dotyczy także chorych zdiagnozowanych wiele lat temu na etapie choroby nieprzerzutowej, którzy zdążyli otrzymać wiele różnych terapii i którzy nigdy nie byłiby kandydatami do terapii pembrolizumabem;
- brak jest pewności dotyczącej sposobu raportowania zgonów. Nie jest pewne czy zgony chorych z powodu bezpośrednich przyczyn „innych” niż przyczyna nowotworowa są raportowane jako przyczyna „inna” czy też uznawane jest, że przyczyną zgonu jest nowotwór, niezależnie czy w rzeczywistości tak było (w danych KRN widać zaburzony stosunek liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego do nowych rozpoznań raka pęcherza moczowego - odpowiednio za rok 2021: 7043 nowych rozpoznań i aż 3861 zgonów).

Biorąc pod uwagę powyższe - w opracowanej ścieżce punktem wyjściowym była populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem pęcherza, której oszacowanie otrzymano poprzez zaproponowaną 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 2020-2022 ze względu na widoczne zaniżenie w raportowaniu przypadków do KRN przez trwającą wtedy pandemię.

Analiza danych rejestrowanych w KRN wykazała, że zapadalność na raka pęcherza moczowego systematycznie rośnie (por. Tab. 15). Przyjęto, że wzrost przypadków będzie liniowy (dopasowanie trendu liniowego [REDACTED]), zatem do danych historycznych KRN dopasowano trend liniowy, na podstawie którego oszacowano populację pacjentów w latach 2025 i 2026 (por. Rys. 1).

Tab. 15. Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą.

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2011	6 424	dane KRN

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2012	6 888	
2013	7 186	
2014	7 061	
2015	7 375	
2016	7 493	
2017	7 479	
2018	7 657	
2019	7 562	
2020	■	
2021	■	
2022	■	
2023	■	
2024	■	
2025	■	
2026	■	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów;



Rys. 1. Prognoza zapadalności na raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem regresji liniowej.

W dalszych oszacowaniach wykorzystano liczby otrzymane dla lat 2025 i 2026 równe odpowiednio ■.

Populacja pacjentów z rakiem urotelialnym uwzględnia nie tylko raka pęcherza moczowego, ale też nowotwór gruczołu krokowego, miedniczki nerkowej, moczowodu oraz innych i nieokreślonych narządów układu moczowego. Ponadto nie wszystkie przypadki nowotworu

pęcherza moczowego są w typie urotelialnym – typ urotelialny to jednak zdecydowana większość, 90% wszystkich przypadków (wg Bhatt 2012). Oszacowane liczby pacjentów z urotelialnym rakiem pęcherza wyniosły odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Liczbę przypadków raka urotelialnego w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy oszacowano z wykorzystaniem badań Eylert 2013 i Bhatt 2012 wg których w całej populacji raka urotelialnego, lokalizacje inne niż rak pęcherza moczowego stanowią 8,9%. Na tej podstawie oszacowano liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym równą [REDACTED] w kolejnych latach analizy.

Wskazanie dotyczy pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym urotelialnym rakiem. Według klasyfikacji AJCC (8. edycja), opisanej w rozdz. 6, stadium IV obejmuje poniższych pacjentów:

- Pacjenci z guzem naciekającym ścianę miednicy lub ścianę jamy brzusznej (T4b), bez przerzutów (M0) z dowolnym statusem węzłów chłonnych (dowolne N),
- Pacjenci z dowolnym guzem (dowolne T), dowolnym statusem węzłów chłonnych (dowolne N) z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych poza tętnicami biodrowymi wspólnymi (M1a),
- Pacjenci z dowolnym guzem (dowolne T), dowolnym statusem węzłów chłonnych (dowolne N) z przerzutami odległymi w dowolnych miejscach poza węzłami chłonnymi (cecha M).

Wskazanie zatem dotyczy pacjentów zdiagnozowanych w stadium IV wg AJCC oraz pacjentów, którzy nie mają przerzutów odległych (cecha M0), ale ich nowotwór nie pozwala na zastosowanie radykalnego leczenia, przez co postępowanie terapeutyczne u tych chorych nie różni się od postępowania u chorych z chorobą uogólnioną. Dodatkowo, w oszacowaniu liczby chorych należy wziąć pod uwagę przypadki chorych zdiagnozowanych w stadium nieprzerzutowym, u których zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego wystąpi „wznowa w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego pochodnymi platyny”.

Określenie populacji pacjentów zdiagnozowanych w klasie IV było trudne ze względu na brak aktualnych polskich danych oraz na rozbieżności w opublikowanych danych zagranicznych. Według odnalezionych publikacji odsetek ten może się mieścić pomiędzy 7% a 27%. Dodatkowo polskie *Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii* mówią o 38% pacjentach w stadium IV (MPZ 2015). Dane te są jednak nieaktualne (lata 2010-2012) i znacząco odbiegają od informacji odnalezionych w pozostałych publikacjach. Ich uwzględnienie nie zostało dodatkowo uznane za zasadne w poprzedniej ocenie Agencji (AWA Bavencio).

[REDACTED]

Tab. 16. Badania, w których raportowano odsetek pacjentów w IV stadium choroby.

Badanie	Wartość
Aly 2020	██████████
Andreassen 2016	██████████
Aziz 2020	██████████
Crow 2003	██████████
Ma 2020	██████████

W oszacowaniu liczby pacjentów, u których UC przyjmie postać zaawansowaną w momencie diagnozy zdecydowano wykorzystać dane SEER (Ma 2020) dotyczące odsetka występowania nowotworu w IV klasie wg AJCC w populacji pacjentów ze zdiagnozowanym UC ($10558 / (119010 - 54641 - 6651) = 18,3\%$) oraz współczynnik dotyczący częstości rocznych progresji lokalnie zaawansowanego UC do przerzutowego (16,9%) na podstawie publikacji Stein 2001. Tak oszacowano łączną liczbę pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym równą ██████████ i ██████████ pacjentów w kolejnych latach.

Następnie szacowano liczbę pacjentów stosujących terapię systemową (w tym chemioterapię opartą o pochodne platyny) w tej populacji na podstawie publikacji Galsky 2013, wg której 70,4% pacjentów będzie się kwalifikowało do otrzymania terapii I linii, z czego 80% będą stanowiły pochodne platyny. Liczbę pacjentów stosujących platyny w I linii oszacowano na ██████████ w kolejnych latach.

Na koniec oszacowano populację pacjentów, u których nastąpiła progresja po terapii platynami. Przeprowadzono wyszukiwanie dostępnych badań, które raportują prawdopodobieństwo progresji. Odnaleziono przegląd systematyczny Bloudek 2023 i na jego podstawie wyznaczono badania, w których oceniano skuteczność terapii opartych na platynach. Wszystkie badania wraz z współczynnikiem progresji podano poniżej. W oszacowaniach zdecydowano się nie uwzględniać badania DiGliotti 2007 ze względu na to, że jako jedyne było to badanie II fazy. Dodatkowo wynik przedstawiony w badaniu znacząco różnił się od wyników w pozostałych opracowaniach, co potwierdziło decyzję o nieuwzględnieniu tej publikacji. ██████████

Tab. 17. Szacowanie współczynnika progresji po platynach.

Badanie	Współczynnik progresji	Populacja
Bamias 2004	██████████	██████████
Bamias 2013	██████████	██████████
Bellmunt 2012	██████████	██████████
De Santis 2015	██████████	██████████

Badanie	Współczynnik progresji	Populacja
DiGiotti 2007	6,30%	80
Holmsten 2020		
van der Maase 2000		
Łącznie		
Średnia ważona		

Tab. 18. Poszczególne kroki w szacowaniu populacji docelowej.

Założenie	Wykorzystana wartość do obliczeń	Źródło	Oszacowanie	
			2025	2026
Prognoza liczby nowych przypadków raka pęcherza moczowego	Prognoza danych KRN			
Histologia urotelialna raka pęcherza	90%	Bhatt 2012		
Przypadki raka o innej lokalizacji niż pęcherz moczowy wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego	8,9%	Eylert 2013		
Nowe przypadki raka urotelialnego	Oszacowanie			
Pacjenci z przerzutowym UC		Ma 2023		
Pacjenci bez przerzutów	81,7%	Ma 2023		
Roczna progresja z laUC do mUC	16,9%	Stein 2001		
Pacjenci z mUC i laUC	Oszacowanie			
Pacjenci, którzy stosują terapię I-ej linii	70,4%	Galsky 2013		
Pacjenci, którzy stosują pochodne platyny w I-ej linii	80%	Galsky 2013		
Chorzy z progresją choroby po chemioterapii platynami (I rok)		Tab. 17		
Chorzy spełniający kryteria programu	73,0%	Niegisch 2018		

laUC – lokalnie zaawansowany rak urotelialny; mUC – przerzutowy rak urotelialny; UC – rak urotelialny;

W nawiązaniu do pisma o sygnaturze OT.423.1.77.2024.AKP.2 z dnia 9 grudnia 2024 r., w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet założono, że do leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego kwalifikować się będą pacjenci ze stanem sprawności 0-1 według kryteriów ECOG. Mając jednak na uwadze prośbę Ministra Zdrowia o wydanie opinii w sprawie włączenia do terapii pembrolizumabem pacjentów ze stanem sprawności ECOG = 2, niniejszą analizę uzupełniono o aneks, w którym populację docelową stanowią pacjenci z ECOG 2.

2.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.2.2-2.2.4 zestawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Podsumowanie szacunków rocznej wielkości populacji.

Populacja	Wielkość populacji	Oдноśnik do rozdziału
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	rozdział 2.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana	38 189	rozdział 2.2.1
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	6 431 (w tym 0 w populacji pacjentów objętej wnioskiem)	rozdział 2.2.3
Populacja docelowa uwzględniona w niniejszej analizie	[REDACTED]	rozdział 2.2.4

2.3 Model i założenia

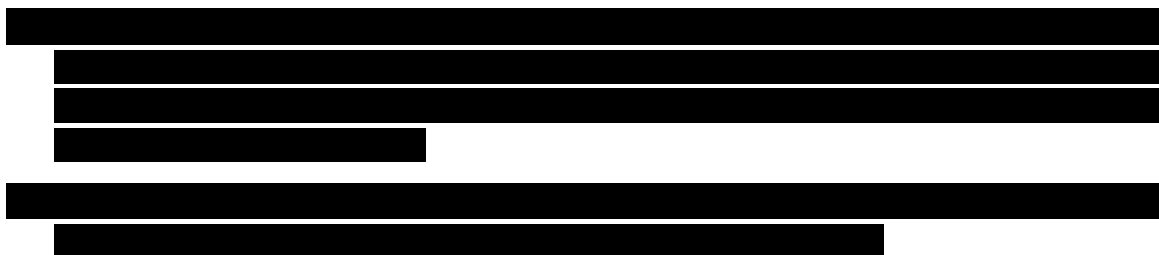
W oszacowaniach wykorzystano oryginalny globalny model BIA przygotowany przez firmę MSD do adaptacji w różnych krajach. Model opiera się na oszacowaniach populacyjnych oraz średnich kosztach poszczególnych terapii. Na potrzeby oszacowania średnich kosztów terapii wykorzystano cykle, trwające tydzień, wg których naliczane są koszty podania i monitorowania terapii.

W modelu centralnym, uwzględniono średni czas stosowania terapii w roku (zakładając, że cały średni czas stosowania zostanie uwzględniony w danym roku analizy). W oszacowaniach tych przyjęto, że pembrolizumab będzie stosowany przez pojedynczego pacjenta średnio przez 29,7 tygodni (cały koszt terapii zostanie poniesiony w jednym roku analizy) - ekstrapolacja na podstawie badania KEYNOTE-045, docetaksel przez 11 tygodni (Choueiri 2012), natomiast paklitaksel przez 9 tygodni (Vaughn 2002).

Ze względu na fakt, że uwzględnienie średniej długości stosowania pembrolizumabu z badania wymuszałoby przyjęcie założeń, że pacjenci do programu lekowego włączani są w jednym momencie (na początku trwania horyzontu) oraz że całkowite koszty leczenia pojedynczego pacjenta są ponoszone w jednym roku trwania analizy, zdecydowano się w załączonym dokumencie uwzględnić bliższy rzeczywistym warunkom sposób oszacowania średniej długości terapii. Analogiczną metodę przyjęto w ramieniu chemioterapii, zakładając, że podejście to odda najbardziej realne wartości.

Aby oszacować średni czas stosowania terapii w modelu wykorzystano oszacowania populacyjne opracowane w rozdz. 2.2.4. Przyjęto, że wartości te będą stanowiły łączne liczby pacjentów włączonych do programu w I i II roku analizy. Zdecydowano jednak, że pacjenci będą włączani systematycznie (nie jednocześnie w pierwszym analizowanym cyklu - tak jak proponował oryginalny model) i po równo w każdym kolejnym tygodniu analizy. Następnie na

liczbę pacjentów włączonych do programu, nałożono odsetek pacjentów, którzy ukończyli leczenie w każdym kolejnym tygodniu – na podstawie krzywych ToT:



Tym sposobem kalkulowano łączną liczbę pacjento-tygodni stosowania poszczególnych leków, uwzględniając informację, że będą oni włączani do programu systematycznie w każdym kolejnym tygodniu, oraz informację, jaki odsetek tych pacjentów będzie kończyło terapię w każdym kolejnym tygodniu.



Tab. 20. Oszacowane średnie długości populacji.

Ramie	Średnia długość terapii		
	I rok analizy	II rok analizy	I i II rok analizy
pembrolizumab	██████████	██████████	██████████
chemioterapia	██████████	██████████	██████████

Model oryginalny zaadaptowano do warunków polskich podstawiając dane dotyczące liczebności populacji (wg rozdz. 2.2.2), wyżej opisane dane dot. długości trwania terapii, dane kosztowe oraz dane dotyczące podziału rynku w scenariuszach istniejącym i nowym.

2.4 Scenariusze porównywane

W ramach analizy przedstawiono dwa scenariusze: scenariusz przedstawiający aktualną sytuację (brak finansowania przedmiotowego leku) – scenariusz istniejący, oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu finansowania nowej technologii – scenariusz nowy. Oba scenariusze przeprowadzono dla dwóch wersji cenowych analizowanych terapii: nieuwzględniającej oraz uwzględniającej mechanizm dzielenia ryzyka. Opis poszczególnych scenariuszy przedstawiono poniżej.

2.4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda pozytywnej decyzji o objęciu finansowaniem preparatu Keytruda® w ramach programu lekowego pt. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

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

W scenariuszu istniejącym założono, że pacjenci, którzy w scenariuszu nowym otrzymaliby pembrolizumab, będą przyjmowali chemioterapię (paklitaksel lub docetaksel). Ponieważ paklitaksel i docetaksel są refundowane w wielu różnych wskazaniach, jednak docetaksel jest rozliczany w ramach grup JGP nie zdecydowano się na uwzględnienie udziału w rynku na podstawie liczby pacjentów stosujących te substancje wg danych NFZ. Ponieważ jednak nie zidentyfikowano innych danych, na podstawie których można było oszacować te udziały, zdecydowano się przyjąć równe wartości 50% dla paklitakselu i 50% dla docetakselu, za poprzednią analizą BIA dla pembrolizumabu (BIA Keytruda 2019).

2.4.2 Scenariusz nowy

Scenariusz nowy odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że wydana zostanie pozytywna decyzja o refundacji preparatu Keytruda® w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

W wysokiej jakości badaniu klinicznym z randomizacją KEYNOTE-045 wykazano istotną statystycznie przewagę nad chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego [AKL Keytruda 2024],

2.5 Analizowane koszty

W celu pokazania całkowitych kosztów leków w kontekście ogólnych wydatków, w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono koszty diagnostyki, podania leków w ramach programu lekowego oraz w ramach katalogu chemioterapii i JGP, koszty monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia kolejną linią terapeutyczną.

2.5.1 Koszt leków

Oprócz kosztów wnioskowanej terapii pembrolizumabem, w modelu uwzględniono koszty chemioterapii, która będzie stosowana w przypadku niedostępności pembrolizumabu (w scenariuszu istniejącym). W ramach chemioterapii będą stosowane poniższe leki:

- paklitaksel,
- docetaksel.

Model wnioskodawcy dostosowano tak, aby uwzględniał specyficzne finansowanie podania docetakselu. Przyjęto, że docetaksel we wskazaniu rak urotelialny jest finansowany w ramach grup JGP.

2.5.1.1 Koszt docetakselu

Docetaksel w analizowanym wskazaniu nie jest finansowany w ramach katalogu C chemioterapia Obwieszczenie MZ w rozpoznaniach opisanych kodami C65, C66, C67 i C68. W niniejszej analizie przyjęto zatem, że będzie on finansowany w ramach świadczeń jednorodnych grup pacjentów (JGP). Założono, że będzie to hospitalizacja 1-dniowa w ramach świadczenia L08 „Nowotwory nerek i dróg moczowych” [Zarządzenie 37/2024/DSOZ]. W ramach powyższej wizyty szpitalnej uwzględniane będą łączne koszty podania, preparatu oraz koszty monitorowania pojedynczego podania docetakselu. Uwzględnioną wartość przedstawiono w Tab. 21. Wycenę punktową świadczenia wymnożono przez współczynnik korygujący na podstawie Zarządzenia 52/2023 ZLC.

W modelu przyjęto średnią długość trwania terapii równą 10,29 tygodni oszacowaną na podstawie liczby osób włączanych do terapii w poszczególnych tygodniach oraz danych ToT z badania KEYNOTE-045 (por. rozdz. 2). Przyjęto, że docetaksel będzie przyjmowany raz na 3 tygodnie, zatem pojedynczy pacjent otrzyma łącznie 3,4 podania leku.

Dla docetakselu, jako że jest refundowany w ramach grup JGP, nie brano pod uwagę cen efektywnych.

Tab. 21. Koszt docetakselu.

Uwzględniona wartość	Wycena świadczenia	Źródło	Współczynnik korygujący	Koszt
Łączny koszt preparatu, podania oraz monitorowania	2600 pkt	Wartość hospitalizacji 1-dniowej dla procedury L08 (5.51.01.0011008) wg Zarządzenia 37/2024/DSOZ	1,74 wg Zarządzenia 52/2023 ZLC	4524 PLN

2.5.1.2 Koszt paklitakselu

Średnią efektywną cenę za 1 mg paklitakselu ustalono na podstawie najnowszych danych DGL [Komunikat DGL].

Średni koszt jednej dawki substancji oszacowano wykorzystując cenę efektywną za mg, średnią dawkę leku oraz średnią powierzchnię ciała (BSA, ang. *body surface area*). Konserwatywnie przyjęto, że fiołka niewykorzystana w całości u jednego pacjenta była wykorzystana u kolejnego.

Średnią dawkę leku przyjęto na podstawie badań klinicznych. W badaniu Vaughn 2002 paklitaksel był podawany w dawce 80 mg/m². Charakterystykę pacjentów, w szczególności BSA wykorzystano z badania KEYNOTE-045, wg którego średnie BSA włączonego pacjenta wynosiło 1,85 m² (por. Tab. 22).

W modelu przyjęto średnią długość trwania terapii równą 10,29 tygodni oszacowaną na podstawie liczby osób włączanych do terapii w poszczególnych tygodniach oraz danych ToT z badania KEYNOTE-045 (por. rozdz. 2).

Tab. 22. Koszt paklitakselu.

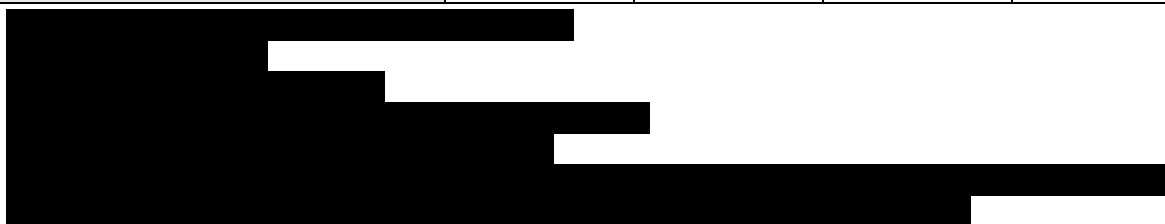
Przyjęte założenie	Źródło	Oszacowany koszt – paklitaksel
Średni koszt efektywny za 1 mg	Komunikat DGL	0,38 PLN/mg
Średnia dawka leku	Vaughn 2002	80 mg/m ²
Średnie BSA	KEYNOTE-045	1,85 m ²
Oszacowany średni koszt za pojedynczą dawkę		56,24 PLN

2.5.1.3 Koszt pembrolizumabu

Poniżej przedstawiono najważniejsze tabelaryczne zestawienie cen rozważanego leku dla wersji bez mechanizmu dzielenia ryzyka (por Tab. 1) oraz z RSS (por. Tab. 2).

Tab. 23. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Keytruda®, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126	████████	████████	████████	████████



Tab. 24. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS.

Zawartość opakowania	████████ PLN
Keytruda®, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126	████████



2.5.2 Koszt podania leków

W przypadku terapii pembrolizumabem podawanym we wlewie dożylnym, przyjęto, że podanie leku odbywa się w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Koszty związane z podaniem pembrolizumabu wyzna-

czono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [175/2023/DGL]. W odpowiedzi na pismo o sygnaturze OT.423.1.77.2024.AKP.2 z dnia 9 grudnia 2024 roku, w ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym podanie pembrolizumabu będzie realizowane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (5.08.07.0000003) – rozdział **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

W przypadku paklitakselu, koszt podania oszacowano na podstawie danych DGL dotyczących chemioterapii [Zarządzenie 10/2024/DGL]. Ze względu na zapis obecny w ChPL Paclitaxel: „Ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii.”, przyjęto, że podanie tego leku nastąpi w ramach hospitalizacji, a zatem w ramach świadczenia: „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”. Wycenę punktu przeprowadzono w oparciu o dane dla odpowiednich procedur z Informatora Świadczeń JGP.

Przyjęto, że pembrolizumab i docetaksel będą podawane raz na 3 tygodnie, natomiast paklitaksel co tydzień.

Tab. 25. Koszty podania leków.

Substancja terapeutyczna	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
pembrolizumab	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,64	177,38
paklitaksel	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	5.08.05.0000175	390,00	1,64	639,60

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

2.5.3 Koszty diagnostyki i monitorowania terapii

2.5.3.1 Pembrolizumab

Diagnostyka oraz monitorowanie terapii pembrolizumabem będą rozliczane w ramach rocznego ryczałtu diagnostycznego w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. W związku z faktem, że przyjęta w analizie średnia długość terapii pembrolizumabem nie przekracza 52 tygodni (patrz 2.3), uwzględniono wyłącznie koszt odpowiadający ryczałtowi dla pierwszego roku leczenia, tj. koszt świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 1 rok terapii” (kod: 5.08.08.0000193), równy 3355,36 PLN (2045,95*1,64 PLN) [Zarządzenie 175/2023/DGL].

Monitorowanie terapii pembrolizumabem wg Programu Lekowego będzie odbywało się co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a następnie co 8 tygodni. W kalkulatorze przyjęto średnią częstotliwość wizyt monitorujących 1 na 3 tygodnie.

2.5.3.2 Chemioterapia

U pacjentów, którzy będą przyjmowali chemioterapię wyróżniono poniższe badania w ramach diagnostyki, wg Wytucznych PTOK:

- badanie ogólne moczu,
- podstawowe badania laboratoryjne i przedmiotowe,
- morfologia,
- parametry wydolności wątroby i nerek
- oznaczenie poziomu elektrolitów,
- elektrokardiogram.

Dodatkowo zalecane są badania histopatologiczne oraz badania w ramach diagnostyki obrazowej.

W Tab. 26 przedstawiono uwzględnione badania wraz z ich wyceną. Badania diagnostyki obrazowej przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 26. Badania uwzględnione w diagnostyce przy przyjmowaniu chemioterapii.

Badanie		Lista/Świadczenie	Kod produktu	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
pomiar masy ciała		W1/ W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75	■	■
pełne badanie przedmiotowe						
elektrokardiogram						
morfologia z rozmazem						
aminotransferazy						
Parametry biochemiczne	aminotransferazy (ALT lub AST)					
	bilirubina całkowita					
	kreatynina					
	glukoza					
	stężenie sodu					
	stężenie potasu					

Badanie		Lista/Świadczenie	Kod produktu	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
	stężenie wapnia					
	TSH					
	wolna T4					
badanie ogólne moczu						
diagnostyka histopatologiczna		Z1/Z103 Biopsja tkanek miękkich	5.31.00.0000103	173	■	■

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

Wycenę punktową świadczeń: rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa oparto na wartościach odpowiednich świadczeń wg Zarządzenia 37/2024/DSOZ. Wycenę badania PET-TK oparto na świadczeniu „pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I” wg Zarządzenia 39/2024/DSOZ (por. Tab. 27).

W analizie zdecydowano się uwzględnić wartość dla rezonansu magnetycznego, jako wartość środkową. Dodatkowo wydaje się, że ten rodzaj świadczenia będzie najczęściej wykorzystywany w diagnostyce obrazowej.

Tab. 27. Badania diagnostyki obrazowej.

Substancja terapeutyczna	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
rezonans magnetyczny	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego.	5.53.01.0001621	463	■	■
tomografia komputerowa	Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego.	5.53.01.0001604	192	■	■
badanie PET-TK	pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	5.10.00.0000103	2 795	■	■

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

Łączny koszt diagnostyki w ramieniu chemioterapii wyniósł zatem [REDACTED]

Monitorowanie leczenia pacjentów otrzymujących paklitaksel będzie rozliczane w ramach świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (5.08.05.0000008) wycenione-go na 443,46 PLN (270,4*1,64 PLN), zgodnie z Zarządzeniem 10/2024/DGL. Świadczenie 5.08.05.0000008 może być rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące, w związku z czym przyjęto, że wizyty monitorujące w ramieniu chemioterapii będą odbywały się 1 na 8 tygodni (co 2 miesiące).

2.5.4 Koszty zdarzeń niepożądanych

Oszacowania dotyczące kosztów zdarzeń niepożądanych przedstawiono w dokumencie AE Keytruda 2024, poniżej zamieszczono wykorzystane wartości, wraz z częstością zdarzeń (por. Tab. 28).

Tab. 28. Koszty zdarzeń niepożądanych wykorzystane w niniejszej analizie.

Zdarzenie niepożądane	Prawdopodobieństwo zdarzenia		Koszt zdarzenia, PLN
	Pembrolizumab	Chemioterapia	
anemia	0,75%	10,71%	[REDACTED]
astenia	0,38%	0,60%	[REDACTED]
biegunka	4,14%	3,57%	[REDACTED]
gorączka neutropeniczna	0,00%	5,36%	[REDACTED]
leukopenia	0,00%	7,74%	[REDACTED]
neutropenia	0,00%	15,48%	[REDACTED]
obwodowa neuropatia czuciowa	0,00%	3,57%	[REDACTED]
zmęczenie	1,13%	5,95%	[REDACTED]
zmniejszona liczebność białych krwinek	0,38%	10,12%	[REDACTED]
zmniejszona liczebność limfocytów	0,38%	4,17%	[REDACTED]
zmniejszona liczebność neutrofilów	0,38%	23,21%	[REDACTED]

PLN – polski złoty.

2.5.5 Koszty kolejnej linii terapii

Koszty kolejnej linii terapii przyjęto na podstawie AE Keytruda 2024. Całkowite koszty 6-tygodniowej terapii wyniosły [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w ramieniu chemioterapii i pembrolizumabu. W podstawowym wariancie analizy założono, że odsetek pacjentów przyjmujących przynajmniej jedną kolejną linię terapii będzie spójny z założeniami analizy ekonomicznej [AE Keytruda 2024. Rozdział 2.5.4], tj. 36,8% oraz 32,2% pacjentów leczonych odpowiednio pembrolizumabem i chemioterapią.

2.6 Zakres analizy wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano wpływ danych wejściowych obarczonych największą niepewnością oszacowań na wyniki analizy. Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na niepewność dotyczącą wielkości populacji uwzględnionej w niniejszej analizie. Każdy

z analizowanych wariantów przeprowadzono uwzględniając dwa warianty cenowe: nieuwzględniający oraz uwzględniający mechanizm dzielenia ryzyka.

2.6.1 Wariant A – wariant minimalny

Zdecydowano, że najbardziej niepewnym parametrem przyjętym w analizie, który może mieć wpływ na wyniki poniższej analizy będzie odsetek pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym wśród pacjentów z tym nowotworem. W analizie głównej przyjęto [REDACTED]. W wariacie minimalnym zdecydowano się przyjąć minimalną wartość zidentyfikowaną w dostępnych opracowaniach [REDACTED]. Po przyjęciu tej wartości populacja pacjentów, którzy mogliby przyjąć pembrolizumab zmalała do [REDACTED] w kolejnych latach analizy.

2.6.2 Wariant B – wariant maksymalny

W wariacie maksymalnym analizy wrażliwości przyjęto również alternatywną wartość odsetka pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym. Tym razem przyjęto wartość maksymalną zidentyfikowaną w odnalezionych pracach [REDACTED] (przy czym nie uwzględniono wartości raportowanej w polskich mapach potrzeb zdrowotnych ze względu na ich wyjątkowo odstającą wartość i nieaktualność). W tym wariacie populacja w pierwszym roku analizy będzie wynosiła [REDACTED] pacjentów w kolejnych latach.

2.6.3 Wariant C – modyfikacja odsetka pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii terapii

[REDACTED]

2.6.4 Zestawienie parametrów analizy wrażliwości i wariantu podstawowego

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów oszacowania. W Tab. 29 przedstawiono zmienne testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 29. Założenia analizy wrażliwości i wariantu podstawowego.

Zmienna testowana	Wariant podstawowy	Wariant A – minimalny	Wariant B – maksymalny	Wariant C
wielkość populacji uwzględnionej w niniejszej analizie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zmienna testowana	Wariant podstawowy	Wariant A – minimalny	Wariant B – maksymalny	Wariant C
odsetek pacjentów przyjmujących kolejną linię leczenia	Pembroli- zumab: 36,8% Chemio- terapia: 32,2%	Pembroli- zumab: 36,8% Chemio- terapia: 32,2%	Pembroli- zumab: 36,8% Chemio- terapia: 32,2%	

2.7 Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie

W Tab. 30 przedstawiono zestawienie parametrów, wraz z ich źródłami, wykorzystanych w niniejszej analizie.

Tab. 30. Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie.

Parametr		Wartość	Źródło	
Dane popu- lacyjne	Roczna liczba pa- cjentów włączanych do leczenia (I rok analizy; II rok ana- lizy)	wariant podsta- wowy		
		wariant minimalny		
		wariant maksy- malny		
	Odsetek pacjentów z histologią urotelialną wśród pacjentów z rakiem pęcherza mo- czowego		90%	Bhatt 2012
	Przypadki raka o innej lokalizacji wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego		8,9%	Eylert 2013
	Pacjenci z przerzutowym lub lokalnie zaa- wansowanym UC			Ma 2023
	Roczna progresja do laUC lub mUC		16,9%	Stein 2001
	Pacjenci, którzy stosują terapię I-ej linii		70,4%	Galsky 2013
	Pacjenci, którzy stosują pochodne platyny w I-ej linii		80%	Galsky 2013
Chorzy z progresją choroby po chemiote- racji platynami (I rok)			Średnia z: Bell- munt 2012 van der Maase 2000 Bamias 2013 Bamias 2004 Holmsten 2020 De Santis 2015	
Chorzy spełniający kryteria programu		73,0%	Niegisch 2018	
Dane kosz- towe	Koszt paklitakselu	Substancja Koszt za pojedynczą dawkę	0,38 PLN/mg 56,24 PLN	Oszacowanie na podstawie danych DGL, średniej dawki (Vaughn 2002) i średniego

Parametr		Wartość	Źródło		
		Podanie	639,60 PLN	BSA (KEYNOTE-045) Zarządzenie 10/2024/DGL	
		Diagnostyka	████████	Zarządzenia 37/2024/DSOZ Zarządzenia 57/2023/DSOZ	
		Monitorowanie	443,46 PLN	Zarządzeniem 10/2024/DGL	
		Koszt docetakselu	Łączny koszt preparatu, podania oraz monitorowania podania docetakselu	4524 PLN	Zarządzenie 37/2024/DSOZ
		Diagnostyka	████████	Zarządzenia 37/2024/DSOZ Zarządzenia 57/2023/DSOZ	
	Koszt pembrolizumabu	Substancja	██████████	Obwieszczenie MZ i dane Wnioskodawcy	
		Podanie	177,38 PLN	Zarządzenie 7/2024/DGL	
		Diagnostyka i monitorowanie	3355,36 PLN	Ryczałt diagnostyczny Zarządzenie 175/2023/DGL	
	Kolejna linia terapii	Koszt	pembrolizumab	██████████	AE Keytruda 2024
			chemioterapia	██████████	AE Keytruda 2024
Odsetek pacjentów stosujących terapię (wariant podstawowy)		pembrolizumab	36,8%	KEYNOTE-045	
		chemioterapia	32,2%	KEYNOTE-045	
Odsetek pacjentów stosujących terapię (analiza wrażliwości)		pembrolizumab	████████	Oszacowanie własne	
		chemioterapia	████████	Oszacowanie własne	
Zdarzenia niepożądane	Koszt	anemia	██████████	AE Keytruda 2024	
		astenia	██████████		
		biegunka	██████████		
		gorączka neutropeniczna	██████████		
		leukopenia	██████████		
		neutropenia	██████████		

Parametr		Wartość	Źródło	
		obwodowa neuropatia czuciowa	██████████	KEYNOTE-045
		zmęczenie	██████████	
		zmniejszona liczebność białych krwinek	██████████	
		zmniejszona liczebność limfocytów	██████████	
		zmniejszona liczebność neutrofilii	██████████	
	Chemioterapia	anemia	10,71%	
		astenia	0,60%	
		biegunka	3,57%	
		gorączka neutropeniczna	5,36%	
		leukopenia	7,74%	
		neutropenia	15,48%	
		obwodowa neuropatia czuciowa	3,57%	
		zmęczenie	5,95%	
		zmniejszona liczebność białych krwinek	10,12%	
		zmniejszona liczebność limfocytów	4,17%	
	zmniejszona liczebność neutrofilii	23,21%		
	Pembrolizumab	anemia	0,75%	
		astenia	0,38%	
		biegunka	4,14%	
gorączka neutropeniczna		0,00%		
leukopenia		0,00%		
neutropenia		0,00%		
obwodowa neuropatia czuciowa		0,00%		
zmęczenie		1,13%		
zmniejszona liczebność białych krwinek		0,38%		
zmniejszona liczebność limfocytów		0,38%		
zmniejszona liczebność neutrofilii	0,38%			
Średni czas stosowania terapii	docetaksel, paklitaksel	██████████	Oszacowanie własne	

Parametr		Wartość	Źródło
	pembrolizumab	██████████	Oszacowanie własne

laUC – lokalnie zaawansowany rak urotelialny; mUC – przerzutowy rak urotelialny; UC – rak urotelialny.

3 Wyniki analizy wpływu na budżet

3.1 Aktualne roczne wydatki NFZ

W celu oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przyjęto łączną populację pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano terapię opartą na pochodnych platyny, która okazała się nieskuteczna w 2024 r. równą [REDACTED]. Przyjęto, że aktualnie na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu ponoszone są koszty jedynie chemioterapii. Koszty przyjęto analogicznie jak w scenariuszu istniejącym. Poniżej zestawiono wyniki (por. Tab. 31).

Oszacowane aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wyniosły 4 932 234,71 PLN – patrz tabela poniżej.

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

Tab. 31. Aktualne wydatki NFZ od stycznia do grudnia 2024 r.

Kategoria kosztów	Koszt [PLN]
Koszty leku (pembrolizumab)	0,00
Koszty leku (chemioterapia)	41 401,36
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	3 800 159,36
Koszty zdarzeń niepożądanych	898 874,01
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	189 069,98
Koszty sumaryczne	4 932 234,71

Koszty w PLN.

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

3.2 Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy łączne koszty roczne w scenariuszu istniejącym wyniosły [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy. Przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka nie ma wpływu na koszty ponoszone w tym scenariuszu (por. Tab. 32 oraz Tab. 33).

W przypadku wariantu podstawowego bez uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka oszacowane łączne koszty roczne w scenariuszu nowym wyniosły [REDACTED] w I i II roku analizy i były wyższe od kosztów dla scenariusza istniejącego odpowiednio o [REDACTED] (por. Tab. 32).

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnieniem schematu podziału ryzyka oszacowane łączne koszty leczenia w scenariuszu nowym wyniosły [REDACTED] w I i II roku analizy i [REDACTED] (por. Tab. 33).

Tab. 32. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – wersja bez RSS.

Kategoria kosztów	I rok analizy [PLN]	II rok analizy [PLN]
Scenariusz istniejący		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■

Tab. 33. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – wersja z RSS.

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Koszty inkrementalne		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████

3.3 Wariant A – wariant minimalny

W wariantcie minimalnym analizy łączne koszty roczne w scenariuszu istniejącym wyniosły 2 ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy. Przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka nie ma wpływu na koszty ponoszone w tym scenariuszu (por. Tab. 34 oraz Tab. 35).

W przypadku wariantu minimalnego bez uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka oszacowane łączne koszty roczne w scenariuszu nowym wyniosły ██████████ w I i II roku analizy i były wyższe od kosztów dla scenariusza istniejącego odpowiednio o ██████████ (por. Tab. 34).

W przypadku wariantu minimalnego z uwzględnieniem schematu podziału ryzyka oszacowane łączne koszty leczenia w scenariuszu nowym wyniosły ██████████ w I i II roku analizy i ██████████ (por. Tab. 35).

Tab. 34. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – wersja bez RSS.

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Scenariusz nowy		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■

Tab. 35. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – wersja z RSS.

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Koszty sumaryczne	██████████	██████████

3.4 Wariant B – wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym analizy łączne koszty roczne w scenariuszu istniejącym wyniosły ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy. Przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka nie ma wpływu na koszty ponoszone w tym scenariuszu (por. Tab. 36 oraz Tab. 37).

W przypadku wariantu maksymalnego bez uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka oszacowane łączne koszty roczne w scenariuszu nowym wyniosły ██████████ w I i II roku analizy i były wyższe od kosztów dla scenariusza istniejącego odpowiednio o ██████████ (por. Tab. 36).

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnieniem schematu podziału ryzyka oszacowane łączne koszty leczenia w scenariuszu nowym wyniosły ██████████ w I i II roku analizy i ██████████ (por. Tab. 37).

Tab. 36. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – wariant bez RSS.

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Scenariusz nowy		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Koszty inkrementalne		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████

Tab. 37. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – wariant z RSS.

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Scenariusz nowy		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Koszty inkrementalne		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████

3.5 Wariant C – modyfikacja odsetka pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii terapii

W wariantcie C, w którym zmodyfikowano odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii kolejnej linii, łączne koszty roczne w scenariuszu istniejącym wyniosły ██████████ ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy. Przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka nie ma wpływu na koszty ponoszone w tym scenariuszu (por. Tab. 36 oraz Tab. 37).

W przypadku wariantu maksymalnego bez uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka oszacowane łączne koszty roczne w scenariuszu nowym wyniosły ██████████

██████████ w I i II roku analizy i były wyższe od kosztów dla scenariusza istniejącego odpowiednio o ██████████ (por. Tab. 36).

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnieniem schematu podziału ryzyka oszacowane łączne koszty leczenia w scenariuszu nowym wyniosły ██████████ w I i II roku analizy i ██████████ (por. Tab. 37).

Tab. 38. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnych kosztów terapii kolejnej linii – wariant bez RSS.

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Scenariusz nowy		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Koszty inkrementalne		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████

Tab. 39. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnych kosztów terapii kolejnej linii – wariant z RSS.

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Scenariusz nowy		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	████	████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Koszty inkrementalne		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████

3.6 Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

Wyniki wszystkich wariantów przeprowadzonej analizy, w wersji bez i z RSS wskazują, że pozytywna decyzja refundacyjna będzie ██████████ (por. Tab. 40).

W decyzji o ewentualnej refundacji należy jednak uwzględnić także dodatkowe korzyści zdrowotne, tj. wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrywać w kontekście korzystnych wyników analizy klinicznej. Stosowanie pembrolizumabu w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym wiąże się z poprawą rokowania rozumianego jako przeżycie całkowite. Dodatkowo należy zaznaczyć, że objęcie pembrolizumabu refundacją we wnioskowanym wskazaniu umożliwi leczenie pacjentów, którzy aktualnie mogą otrzymywać jedynie chemioterapię.

Tab. 40. Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych wszystkich wariantów niniejszej analizy.

Wariant analizy	Wersja bez RSS [PLN]		Wersja z RSS [PLN]	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant A – minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant B – maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant C	██████████	██████████	██████████	██████████

RSS – mechanizm podziału ryzyka

4 Dyskusja wyników i ograniczeń

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu na wydatki płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego pt. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10; C61, C65, C66, C67, C68)” w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. Pembrolizumab w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia byłby kolejną celowaną opcją leczenia w programie B.141.FM, w którym obecne są już inne terapie: awelumab, niwolumab oraz enfortumab wedotyny.

Refundowany dostęp do pembrolizumabu po niepowodzeniu uprzedniej chemioterapii opartej o platyny wyrównałby dostęp do terapii celowanych, bowiem do tej pory dostęp do tego rodzaju leczenia w przypadku raka urotelialnego z przerzutami (lub lokalnie zaawansowanego ale nie kwalifikującego się do radykalnego leczenia) mieli tylko chorzy, u których zastosowano chemioterapię opartą o platyny i którzy uzyskali minimum stabilizację choroby (tacy chorzy zyskują dostęp zarówno do awelumabu, jak i enfortumabu wedotyny). Chorzy z progresją choroby po chemioterapii opartej o platynach są pozbawieni dostępu do celowanej terapii, zatem tacy pacjenci mogą otrzymać wyłącznie chemioterapię opartą o taksany (finansowane off-label).

Dodatkowo pembrolizumab w leczeniu raka urotelialnego znalazł się na liście Top Ten Onko w 2024, co oznacza, że potrzeba wprowadzenia jego refundacji jest wyjątkowo duża w opinii ekspertów, wydaje się zatem, że czas potrzebny na adaptację tych zmian i dostosowanie się ośrodków do stosowania nowo dostępnej terapii będzie możliwie krótki. W analizie zdecydowano nie uwzględniać czasu potrzebnego na adaptację środowiska do zmian, lecz uwzględnić scenariusz, w którym cała populacja docelowa, która będzie mogła otrzymać nowy lek, dostanie go najszybciej jak to możliwe. Wobec tych założeń wydłużanie horyzontu czasowego analizy ponad 2 lata wydawało się nie nieść dodatkowej wartości informacyjnej, jako że w tych latach populacja będzie się już zmieniać tylko w wyniku wzrostu liczby zdiagnozowanych pacjentów z rakiem urotelialnym.

W analizie uwzględniono koszty diagnostyki, leków, ich podania, monitorowania, koszty zdarzeń niepożądanych oraz koszty stosowania kolejnej linii terapii. Wydaje się zatem, że wykorzystane kategorie kosztów w sposób wyczerpujący będą opisywały wydatki ponoszone przez płatnika i pacjenta po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przyjęto brak refundacji pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu, oraz scenariusz nowy, w którym założono objęcie refundacją preparatu Keytruda®. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się wielkością populacji uwzględnionej w niniejszej analizie. Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach cenowych: bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS) – dla wnioskowanej ceny zbytu netto dla pembrolizumabu oraz z uwzględnieniem RSS (redukującego koszty płatnika publicznego) – na podstawie informacji Zamawiającego odnośnie do ceny pembrolizumabu.

Oszacowanie dotyczące liczebności populacji, w szczególności oparcie populacji pacjentów na grupie chorych z nowotworem pęcherza, jest obarczone niepewnością. Rak urotelialny obejmuje większość przypadków raka pęcherza – ok 90%. Jest to największa grupa wśród pacjentów z rakiem urotelialnym, jednak nowotwór ten może obejmować również inne narządy np.:

- moczowód,
- miedniczkę nerkową,
- cewkę moczową,
- gruczoł krokowy.

Ponieważ brak jest danych na temat liczby pacjentów w powyższych grupach (Krajowy Rejestr Nowotworów nie dostarcza danych na temat tych konkretnych nowotworów), a oszacowanie ile wśród tych przypadków jest pacjentów z typem urotelialnym byłoby bardzo przybliżone i obarczone dużym ryzykiem błędu, zdecydowano przyjąć rozwiązanie, które szacowało pacjentów z rakiem urotelialnym na podstawie zapadalności na raka pęcherza. Warto podkreślić, że przypadki występowania raków urotelialnych w gruczole krokowym (C61) są bardzo rzadkie i dotyczą raczej fragmentu cewki moczowej przechodzącej przez gruczoł krokowy (C68).

Analizowano również możliwość oszacowania populacji o dane dotyczące zgonów wg KRN. Zakładając, że raportowane liczby zgonów dotyczyły pacjentów z najbardziej zaawansowaną postacią raka, można byłoby przyjąć, że liczby te będą równe populacji pacjentów z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem pęcherza. Zdecydowano jednak, że podejście to jest obarczone zbyt dużym ryzykiem błędu, aby można je było wykorzystać w analizach.

Ograniczeniem niniejszej analizy może być oparcie oszacowań populacyjnych na danych zagranicznych ze względu na brak aktualnych polskich danych epidemiologicznych dotyczących raka urotelialnego, z wyjątkiem danych KRN. Jedynym dodatkowym polskim zidentyfikowanym źródłem były Mapy Potrzeb Zdrowotnych, których, ze względu na mało wiarygodne i nieaktualne dane, zdecydowano się nie uwzględniać. Jednym z kluczowych elementów oszacowań był odsetek pacjentów z nowotworem lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, który przyjęto na podstawie amerykańskiej bazy danych SEER, która jest wiarygodnym źródłem. Dodatkowo założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości, wykorzystując zidentyfikowane wartości minimalną i maksymalną.

Należy dodatkowo wspomnieć, że w oszacowaniach populacji wykorzystano założenia opublikowane w BIA Bavencio 2021. Liczebności chorych i kolejne punkty odcięcia wraz z wartościami numerycznymi przedstawione w BIA Bavencio zostały pozytywnie zwalidowane w opiniach ekspertów (dra hab. n. med. Artura A. Antoniewicza, dra hab. n. med. Jakuba Kucharza oraz dra n. med. Piotra Tomczaka). Oszacowania populacyjne przedstawione w BIA Bavencio zostały dodatkowo pozytywnie zweryfikowane przez analityków Agencji w AWA Bavencio, którzy zdecydowali się nie przeprowadzać obliczeń własnych, a jedynie uwzględnić oszacowania przedłożone przez Wnioskodawcę. Wydaje się zatem, że w przedłożonym wniosku, sposób oszacowania populacji jest poprawny, ponieważ wykorzystano już zweryfikowane i ocenione punkty odcięcia.

Ostatecznie oszacowana liczba pacjentów w I i II roku analizy wynosiła odpowiednio [REDACTED]. W wariantach minimalnym i maksymalnym liczby te odpowiednio wyniosły [REDACTED]. Scenariusze minimalny i maksymalny pokazują, w jaki sposób ew. przeszacowanie lub niedoszacowanie populacji może zmienić ostateczne wyniki przedstawionej analizy.

Dodatkowym ograniczeniem może być założenie o udziałach preparatów: paklitaksel i docetaksel w ramach chemioterapii. Ze względu na brak danych, w scenariuszu istniejącym analizie przyjęto równy udział poszczególnych terapii, a więc po 50% dla paklitakselu i docetakselu. W rzeczywistości rozkład pacjentów może być inny, nie należy się jednak spodziewać znacząco różnych wyników, ponieważ koszty stosowania chemioterapii są stosunkowo niskie (w odniesieniu do kosztu pembrolizumabu) i nie generują wysokich kosztów.

Oszacowane koszty stosowania kolejnej linii terapii mogą być obarczone niepewnością. Przede wszystkim są uwzględnione w całości, niezależnie od tego, czy czas stosowania terapii u danego pacjenta zmieści się w horyzoncie analizy. Należy jednak podkreślić, że założenie to jest konserwatywne. Dodatkowo, udział poszczególnych terapii przyjęto na podstawie danych z badania (brak polskich danych na ten temat), czyli na podstawie najlepszych dostępnych danych klinicznych. Co istotne, wykorzystany schemat leczenia w kolejnej linii miał wpływ na uzyskiwane wyniki kliniczne w badaniu, szczególnie w zakresie przeżycia całkowitego. Wykorzystanie zatem obu parametrów (tj. konkretny schemat i jego udział) z badania wydaje się podejściem spójnym i zgodnym z zasadami HTA. Dodatkowo w metodyce tej nie uwzględniono stosowania enfortumabu wedotyny z uwagi na niedostępność tej terapii w momencie prowadzenia badania KEYNOTE-045. Nie jest bowiem pewne jak uwzględnienie tego leku wpłynęłoby na uzyskiwane wyniki zdrowotne (w badaniu rejestracyjnym wykazano istotny wpływ na OS terapii z użyciem enfortumabu wedotyny). Dodatkowo, nie jest pewne jaki jest efektywny koszt stosowania tej terapii i warunki refunacyjno-cenowe (w tym przypadku konieczne było wdrożenie mechanizmu RSS opartego o wyniki kliniczne - zgodnie z zapisami Ustawy o Funduszu Medycznym). Wydaje się zatem, że uwzględnienie jedynie kosztu stosowania enfortumabu wedotyny bez uwzględniania efektów zdrowotnych, byłoby wbrew metodyce HTA.

Dodatkowym ograniczeniem analizy może być nieuwzględnienie kosztów opieki paliatywnej i terminalnej. Wydaje się jednak, że w horyzoncie czasowym objętym analizą koszty te będą minimalne i nie będą miały wpływu na wnioskowanie. Dodatkowo wariant ten jest konserwatywny z uwagi na korzystniejsze wartości OS w ramieniu pembrolizumabu, co oznacza wyższe koszty opieki paliatywnej i terminalnej w ramieniu komparatora.

Wyniki wszystkich wariantów przeprowadzonej analizy, w wersji bez i z RSS dla każdej z analizowanych populacji wskazują, że pozytywna decyzja refundacyjna [REDACTED] (por. Tab. 40). Wydatki te będą wynosiły [REDACTED] w kolejnych latach w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS. Zaobserwowany wzrost kosztów wynika z faktu, że pacjenci włączeni w 1. roku są częściowo leczeni w 2. roku. Należy jednak zauważyć, że w kolejnych latach terapii wzrost wydatków nie powinien już być obserwowany przez fakt, że po 2. roku bardzo mało pacjentów pozostaje w aktywnym leczeniu (ok. 10%). Wzrost może wynikać z faktu włączania większej liczby pacjentów do programu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Łączny wzrost wydatków jednak należy rozpatrywać dodatkowo w kontekście:

- pozytywnych wyników analizy klinicznej, w której wykazano wyższe korzyści zdrowotne z zastosowania pembrolizumabu (stosowanie pembrolizumabu wiąże się z poprawą rokowania rozumianą jako przeżycie całkowite – AKL Pembrolizumab 2024),
- aktualnej sytuacji w terapii pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, którym dzisiaj proponowana jest jedynie chemioterapia,
- niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, na co wskazuje wyraźnie lista Top Ten Onko 2024, wg której pembrolizumab w leczeniu raka urotelialnego jest z punktu widzenia klinicystów i pacjentów jedną z najbardziej brakujących terapii onkologicznych w Polsce.

5 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza wykazała, że pozytywna decyzja o objęciu preparatu leku Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego pt. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10; C61, C65, C66, C67, C68)” będzie generowała wydatki z perspektywy NFZ, zarówno w pierwszym, jak i w drugim roku analizy w populacji objętej wnioskiem.

Dla analizy podstawowej bez uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka z perspektywy płatnika publicznego będą to wydatki zwiększone o ██████████ w pierwszym roku analizy i ██████████ w drugim roku analizy. Natomiast w wersji analizy uwzględniającej RSS stosowanie preparatu Keytruda® z perspektywy NFZ będzie generowało zwiększone wydatki o ██████████ odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy. Stabilność wnioskowania w odniesieniu do uzyskiwanych wyników została potwierdzona we wszystkich wariantach analizy wrażliwości.

Należy jednak mieć na uwadze, że pomimo wzrostu wydatków refundacja wnioskowanego leku jest wskazana ze względu na podkreśloną na opublikowanej liście Top Ten Onko 2024 niezaspokojoną potrzebę zdrowotną wprowadzenia bezpiecznej i skutecznej terapii pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie uzyskali odpowiedzi po zastosowaniu I linii terapii zawierającej pochodne platyny. Aktualnie pacjenci w tym stanie nie mają dostępu do żadnej terapii, z wyjątkiem chemioterapii. Po wprowadzeniu refundacji wnioskowanej technologii, pacjenci uzyskają dostęp do skutecznej terapii, która istotnie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia oraz czasu wolnego od progresji choroby [AKL Keytruda 2024].

6 Aneks 1 – klasy nowotworu wg AJCC

Poniżej przedstawiono klasyfikację nowotworu pęcherza wg *The American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System (8th edition, 2017)*.

T - guz pierwotny

- Tx Ocena guza pierwotnego nie jest możliwa
- T0 Brak guza pierwotnego
- Ta Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
- Tis Rak in situ 'płaski guz'
- T1 Guz nacieka tkankę łączną podnabłonkową
- T2 Guz nacieka błonę mięśniową
- T2a Guz powierzchownie nacieka mięśniówkę (poniżej 50% głębokości)
 - T2b Guz głęboko nacieka mięśniówkę (ponad 50%)
- T3 Guz nacieka tkanki okotopęcherzowe
- T3a Mikroskopowo
 - T3b Makroskopowo
- T4 Guz nacieka jeden z następujących narządów: stercz, macicę, pochwę, ścianę miednicy, ścianę jamy brzusznej
- T4a Guz nacieka stercz, macicę lub pochwę
 - T4b Guz nacieka ścianę miednicy lub ścianę jamy brzusznej

N - węzły chłonne

- Nx Ocena regionalnych węzłów chłonnych nie jest możliwa
- N0 Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
- N1 Obecność przerzutów w pojedynczym węźle chłonnym miedniczy (podbrzusznym, zaślonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
- N2 Obecność przerzutów w więcej niż jednym węźle chłonnym miedniczy (podbrzusznym, zaślonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
- N3 Obecność przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych wspólnych

M - przerzuty odległe

- Mx Ocena przerzutów odległych nie jest możliwa
- M0 Brak przerzutów odległych
- M1 Obecność przerzutów odległych
- M1a Obecność przerzutów odległych ograniczonych do węzłów chłonnych poza węzłami biodrowymi wspólnymi

- M1b Obecność przerzutów odległych w dowolnych miejscach poza węzłami chłonnymi

Tab. 41. Klasy nowotworu wg AJCC.

Stopień	Cecha			
	T	N	M	
0a	Ta	N0	M0	M0
0is	Tis	N0	M0	M0
I	T1	N0	M0	M0
II	T2a	N0	M0	M0
	T2b	N0	M0	M0
IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0	M0
IIIA	T1-T4a	N1	M0	M0
IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0	M0
IVA	T4b	Dowolne N	M0	M0
IVA	Dowolne T	Dowolne N	M1a	M1a
IVB	Dowolne T	Dowolne N	M1b	M1b

7 Aneks 2 – Ceny wg Obwieszczenia wrzesień 2024 oraz udziały w rynku wg Raportu refundacyjnego 2024

Tab. 42. Ceny wg Obwieszczenia wrzesień 2024 oraz udziały w rynku wg Raportu refundacyjnego 2024.

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Udział w grupie	Łączne udziały w grupie wg prezentacji	Średni koszt	Średni koszt za mg
Docetaksel	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	34,34	0,78%	n/d	n/d	1,72
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	34,34	1,63%			
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	137,36	11,50%			
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	137,36	7,52%			
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	274,72	27,64%			
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	274,72	50,92%			
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	20,61	0,25%	0,57%	20,61	0,69
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	20,61	0,24%			
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	20,61	0,09%			

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Udział w grupie	Łączne udziały w grupie wg prezentacji	Średni koszt	Średni koszt za mg
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	68,69	4,10%	6,64%	65,7807	0,66
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	53,46	1,27%			
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	68,69	1,27%			
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	103,04	0,50%	1,31%	85,8382	0,57
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	71,43	0,28%			
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	77,27	0,53%			
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	154,55	13,52%	#####	165,964	0,55
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	206,07	23,39%			
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	143,1	34,27%			
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	274,75	20,31%	20,31%	274,75	0,46

8 Aneks 3: Wyniki analizy podstawowej w populacji ECOG 2

W ramach niniejszego aneksu przeanalizowano wariant, w którym analizowaną populację stanowią będą chorzy z ECOG 2. Oszacowania te stanowią odpowiedź na uwagi zamieszczone w piśmie o sygnaturze OT.423.1.77.2024.AKP.2. Rozważono wyłącznie wariant podstawowy.

8.1 Oszacowanie liczebności populacji

Liczebność pacjentów ze stanem sprawności ECOG 2 obliczono jako różnicę liczebności populacji ze stanem sprawności ECOG 0-2, tj. [REDACTED], oraz liczebności chorych ze stanem sprawności ECOG 0-1 oszacowanej w rozdziale 2.2.4. Podsumowanie liczebności populacji uwzględnionej w niniejszym aneksie zaprezentowano poniżej.

Tab. 43. Liczebność populacji w zależności od ECOG.

Stan sprawności wg kryteriów ECOG	Liczebność populacji	
	I rok analizy	II rok analizy
0-2	[REDACTED]	[REDACTED]
0-1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]

8.2 Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ECOG 2. W analizie uwzględniono kategorie kosztów spójne z analizą podstawową przeprowadzoną w populacji chorych z ECOG 0-1.

W wariantcie podstawowym analizy łączne koszty roczne w scenariuszu istniejącym wyniosły [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy. Przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka nie ma wpływu na koszty ponoszone w tym scenariuszu (por. Tab. 44 i Tab. 45).

W przypadku wariantu podstawowego bez uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka oszacowane łączne koszty roczne w scenariuszu nowym wyniosły [REDACTED] w I i II roku analizy i były wyższe od kosztów dla scenariusza istniejącego odpowiednio o [REDACTED] (por. Tab. 44).

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnieniem schematu podziału ryzyka oszacowane łączne koszty leczenia w scenariuszu nowym wyniosły [REDACTED] w I i II roku analizy i [REDACTED] (por. Tab. 45).

Tab. 44. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – populacja ECOG 2, wersja bez RSS.

Kategoria kosztów	I rok analizy [PLN]	II rok analizy [PLN]
Scenariusz istniejący		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■

Tab. 45. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – populacja ECOG 2, wersja z RSS.

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty leku (pembrolizumab)	■	■
Koszty leku (chemioterapia)	■	■

Kategoria kosztów	I rok analizy	II rok analizy
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████
Koszty inkrementalne		
Koszty leku (pembrolizumab)	██████████	██████████
Koszty leku (chemioterapia)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki, podania i monitorowania	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Inne (koszt kolejnej linii terapii)	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████

Spis tabel

Tab. 1. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.	8
Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS.	8
Tab. 3. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych i dzieci od 12 r.ż. (wiek 10+).	13
Tab. 4. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	15
Tab. 5. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, niezakwalifikowanych do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 10	17
Tab. 6. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	18
Tab. 7 Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem przetyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	19
Tab. 8 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	19
Tab. 9. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	21
Tab. 10. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	22
Tab. 11. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	22
Tab. 12. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przetykowo żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	24
Tab. 13. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.	25
Tab. 14. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	27
Tab. 15. Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą.	29
Tab. 16. Badania, w których raportowano odsetek pacjentów w IV stadium choroby.	32
Tab. 17. Szacowanie współczynnika progresji po platynach.	32
Tab. 18. Poszczególne kroki w szacowaniu populacji docelowej.	33
Tab. 19. Podsumowanie szacunków rocznej wielkości populacji.	34
Tab. 20. Oszacowane średnie długości populacji.	35
Tab. 21. Koszt docetakselu.	37
Tab. 22. Koszt paklitakselu.	38
Tab. 23. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.	38
Tab. 24. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS.	38

Tab. 25. Koszty podania leków.	39
Tab. 26. Badania uwzględnione w diagnostyce przy przyjmowaniu chemioterapii.....	40
Tab. 27. Badania diagnostyki obrazowej.	41
Tab. 28. Koszty zdarzeń niepożądanych wykorzystane w niniejszej analizie.	42
Tab. 29. Założenia analizy wrażliwości i wariantu podstawowego.	43
Tab. 30. Zestawienie danych wykorzystanych w niniejszej analizie.	44
Tab. 31. Aktualne wydatki NFZ od stycznia do grudnia 2024 r.	48
Tab. 32. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – wersja bez RSS.	49
Tab. 33. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – wersja z RSS.	49
Tab. 34. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – wersja bez RSS.....	50
Tab. 35. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – wersja z RSS.....	51
Tab. 36. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – wariant bez RSS. ...	52
Tab. 37. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – wariant z RSS.	53
Tab. 38. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnych kosztów terapii kolejnej linii – wariant bez RSS.	54
Tab. 39. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnych kosztów terapii kolejnej linii – wariant z RSS.	54
Tab. 40. Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych wszystkich wariantów niniejszej analizy.	56
Tab. 41. Klasy nowotworu wg AJCC.....	63
Tab. 42. Ceny wg Obwieszczenia wrzesień 2024 oraz udziały w rynku wg Raportu refundacyjnego 2024.	64
Tab. 43. Liczebność populacji w zależności od ECOG.	66
Tab. 44. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – populacja ECOG 2, wersja bez RSS.	67
Tab. 45. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego – populacja ECOG 2, wersja z RSS.	67

Bibliografia

- ACS 2016** American Cancer Society, Cancer Treatment & Survivorship, Facts&Figures, 2016-2017
- AE Keytruda 2024** ██████████ Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Analiza ekonomiczna. 2024
- AKL Keytruda 2024** ██████████ Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Analiza kliniczna. 2024
- 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 147/2020** Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)” <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6824-147-2020-zlc>, dostęp: 05.2024
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016.
- APD Keytruda 2020** Tabor B., Miros J., Jakubczyk M., Niewada M Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2020.
- APD Keytruda 2024** Będkowska A, Jakubczyk M, Niewada M. Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Analiza problemu decyzyjnego. 2024
- 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://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/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
- 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://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf) (aotm.gov.pl)
- 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 Fountzilas, 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, Geddske Daugaard, Andreas Boehle, Christine Chevreau, Luis Paz-Ares, Leslie R Laufman, Eric Winquist, Derek Raghavan, Sandrine Marreaud, 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.
- Bellmunt 2017** Joaquim Bellmunt, Ronald de Wit, David J Vaughn, Yves Fradet, Jae-Lyun Lee, Lawrence Fong, Nicholas J Vogelzang, Miguel A Climent, Daniel P Petrylak, Toni K Choueiri, Andrea Necchi, Winald Gerritsen, Howard Gurney, David I Quinn, Stéphane Culine, Cora N Sternberg, Yabing Mai, Christian H Poehlein, Rodolfo F Perini, Dean F Bajorin, KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.
- 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® (awelumab). Kraków 2011 chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_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 niepłaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2018.
- BIA Keytruda 2020** Tabor B., Jakubczyk M., Niewada M. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020.
- Cancer research UK** Cancer Research UK, Kidney cancer <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/kidney-cancer/stages-types-grades/types-grades#other>, [Ostatni dostęp: 28.02.2024]
- 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>, [Ostatni 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.
- Choueiri 2012** Choueiri TK, Ross RW, Jacobus S, et al. Double-Blind, Randomized Trial of Docetaxel Plus Vandetanib Versus Docetaxel Plus Placebo in Platinum-Pretreated Metastatic Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(5):507-12.

- ChPL Keytruda** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Keytruda®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2024.05.01.
- 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.
- 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.
- 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.
- Eylert 2013** Eylert MF, Hounscome 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.
- Galsky 2013** MD Galsky, SChowdhury, 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.
- GUS 2024** Prognoza ludności na lata 2023-2060. Data publikacji: 31.08.2023.
- 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.
- 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.
- 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-045** Y Fradet, J Bellmunt, DJ Vaughn, JL Lee, L Fong, NJ Vogelzang, MA Climent, DP Petrylak, TK Choueiri, A Necchi, W Gerritsen, H Gurney, DI Quinn, S Culine, CN Sternberg, K Nam, TL Frenkl, RF Perini, R de Wit, DF Bajorin. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Annals of Oncology* 30: 970-976, 2019, doi:10.1093/annonc/mdz127.
- KN052** Jacqueline Vuky , Arjun V Balar , Daniel Castellano , Peter H O'Donnell , Petros Grivas , Joaquim Bellmunt , Thomas Powles , Dean Bajorin , Noah M Hahn , Mary J Savage , Xiao Fang , James Luke Godwin , Tara L Frenkl , Blanca Homet Moreno , Ronald de Wit , Elizabeth R Plimack. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 10;38(23):2658-2666. doi: 10.1200/JCO.19.01213.
- Komunikat DGL** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8707.html>, ostatni dostęp: 2024.12.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <http://onkologia.org.pl/raporty/>, ostatni dostęp: 2024.12.
- Łasińska 2013** Łasińska, I., Kwinta, Ł., Litwiniuk, M., & Wysocki, P. J. (2013). Leczenie okołoooperacyjne gruczolakoraka przetyku, połączenia przetykowo-żołądkowego oraz żołądka: nowe standardy postępowania i kontrowersje. *OncoReview*, 3(1), 11-17.
- Ługowska 2012** Ługowska I., Szkulciecka-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. *Journal of Health Policy and Outcomes Research*. 2012;2:41-47.
- Ma 2020** X Ma, L Long, S Moon, B. J.S. Adamson, SS. Baxi. Comparison of Population Characteristics in Real-World Clinical Oncology Databases in the US: Flatiron Health, SEER, and NPCR. medRxiv 2020.03.16.20037143"
- 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>
- 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. *Einstein (Sao Paulo)*. 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. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001. PMID: 21028753.
- Niegisch 2018** Niegisch G, Gerullis H, Lin SW, Pavlova J, Gondos A, Rudolph A, Haas G, Hennies N, Kramer MW. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer*. 2018 Mar 29;9(8):1337-1348.
- Obwieszczenie MZ** Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r>, ostatni dostęp: 2024.12.
- Raport refundacyjny 2024** Raport dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-wrzesień 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8708.html>; ostatni dostęp: 2024.12.
- Ryś-Bednarska 2012** Ryś-Bednarska, M., & Romanowicz, H. (2012). Potrójnie ujemny rak piersi – diagnostyka i leczenie. *Nowotwory Journal of Oncology*, 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. *Head and Neck Pathology*, 12(2), 221-229.
- Seer 2021** Cancer Stat Facts: Uterine Cancer, 2021, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>, [Ostatni dostep: 28.02.2022]
- Stein 2001** 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. *J Clin Oncol*. 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. *Obstetrics and gynecology*, 134(1), 17.
- Szylberg 2020** Szylberg, Ł., Antoniewicz, E., Olszewski, W., Kowalewski, A., Zdrenka, M., Dziekan, B., ... & Marszałek, A. (2021). PD-L1 expression in triple-negative breast cancer: a cross-sectional study in a Polish population. *Polish Journal of Pathology*, 71(4), 301-306.
- Top Ten Onko 2024** TOP TEN ONKO 2024, czyli 10 najbardziej potrzebnych nowych leków w onkologii. [TOP TEN ONKO 2024, czyli 10 najbardziej potrzebnych nowych leków w onkologii - Puls Medycyny - pulsmedycyny.pl](https://www.pulsmedycyny.pl), ostatni dostęp: 05.2024.
- 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. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3068-77. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.
- Vaughn 2002** Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20(4):937-40.

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.
Zarządzenia 52/2023 ZLC	Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352). https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8088-52-2023-zlc ; ostatni dostęp:2024.05.
Zarządzenie 37/2024/DSOZ	Zarządzenie NR 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
Zarządzenie 39/2024/DSOZ	Zarządzenie Nr 39/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych.
Zarządzenie 175/2023/DGL	Załącznik Nr 1 do Zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. (tekst jednolity).
Zarządzenie 57/2023/DSOZ	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r.
Zarządzenie 7/2024/DGL	Załącznik Nr 1 do Zarządzenia Nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r.
Zarządzenie 10/2024/DGL	Zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r.