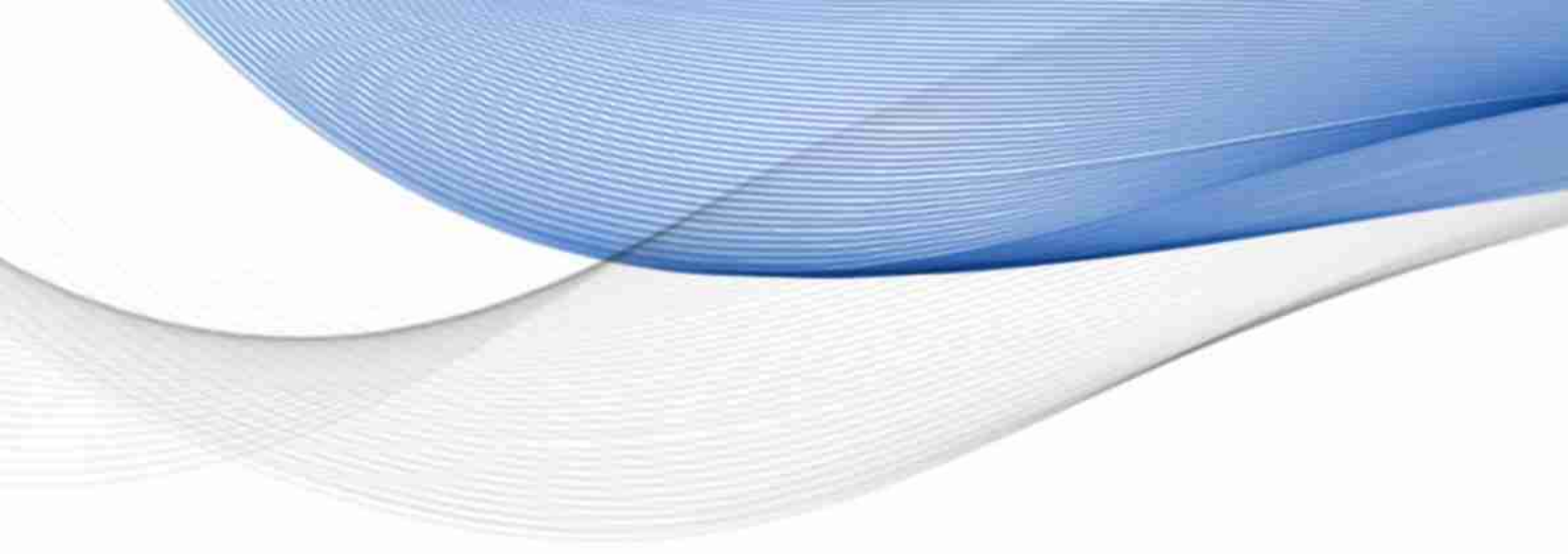




# Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2024

**Autorzy**

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

**Wkład pracy**

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

**Konflikt interesów**

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

**Dane kontaktowe**

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

**Zamawiający**

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

# Spis treści

|                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Spis treści.....                                                                                                                                                                                | 2  |
| Wykaz skrótów i akronimów .....                                                                                                                                                                 | 4  |
| Streszczenie .....                                                                                                                                                                              | 5  |
| 1 Cel analizy .....                                                                                                                                                                             | 7  |
| 2 Metodyka.....                                                                                                                                                                                 | 8  |
| 2.1 Populacja .....                                                                                                                                                                             | 9  |
| 2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....                                                           | 9  |
| 2.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry .....                                                                                                                                                           | 12 |
| 2.1.1.2 NDRP.....                                                                                                                                                                               | 14 |
| 2.1.1.3 Chłoniak Hodgkina .....                                                                                                                                                                 | 15 |
| 2.1.1.4 Rak urotelialny .....                                                                                                                                                                   | 16 |
| 2.1.1.5 Rak głowy i szyi .....                                                                                                                                                                  | 20 |
| 2.1.1.6 Rak przełyku oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego.....                                                                                                                            | 21 |
| 2.1.1.7 Rak nerkowokomórkowy .....                                                                                                                                                              | 22 |
| 2.1.1.8 Rak jelita grubego .....                                                                                                                                                                | 23 |
| 2.1.1.9 Rak piersi .....                                                                                                                                                                        | 24 |
| 2.1.1.10 Rak endometrium .....                                                                                                                                                                  | 25 |
| 2.1.1.11 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych .....                                                                                                                                | 26 |
| 2.1.1.12 Rak dróg żółciowych .....                                                                                                                                                              | 26 |
| 2.1.1.13 Rak żołądka oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego .....                                                                                                                           | 27 |
| 2.1.1.14 Rak szyjki macicy .....                                                                                                                                                                | 27 |
| 2.1.1.15 Podsumowanie.....                                                                                                                                                                      | 28 |
| 2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....                                                                                                                     | 29 |
| 2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...                                                                                             | 37 |
| 2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją ..... | 38 |
| 2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji .....                                                                                                                                | 44 |
| 2.2 Opis modelu.....                                                                                                                                                                            | 44 |
| 2.3 Perspektywa analizy .....                                                                                                                                                                   | 46 |
| 2.4 Horyzont czasowy analizy .....                                                                                                                                                              | 46 |
| 2.5 Analizowane koszty .....                                                                                                                                                                    | 47 |
| 2.5.1 Koszt wnioskowanego leku .....                                                                                                                                                            | 47 |
| 2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku ...                                                                                             | 47 |
| 2.5.1.2 Koszty Keytruda®.....                                                                                                                                                                   | 49 |
| 2.5.2 Koszty chemioterapii .....                                                                                                                                                                | 52 |
| 2.5.3 Koszty podania .....                                                                                                                                                                      | 52 |

|                     |                                                                                            |           |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5.3.1             | Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią .....                                        | 52        |
| 2.5.3.2             | Koszty podania chemioterapii .....                                                         | 52        |
| 2.5.4               | Koszty monitorowania leczenia .....                                                        | 53        |
| 2.5.4.1             | Diagnostyka i monitorowania w PL .....                                                     | 53        |
| 2.5.4.2             | Monitorowanie leczenia chemioterapią .....                                                 | 53        |
| 2.5.4.3             | Monitorowanie po progresji.....                                                            | 54        |
| 2.5.5               | Koszty kolejnej linii leczenia.....                                                        | 54        |
| 2.5.6               | Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....                                                | 55        |
| 2.5.7               | Koszty opieki terminalnej .....                                                            | 58        |
| 2.6                 | Scenariusze analizy .....                                                                  | 59        |
| 2.6.1               | Scenariusz istniejący .....                                                                | 59        |
| 2.6.2               | Scenariusze nowe .....                                                                     | 59        |
| 2.7                 | Analiza wrażliwości .....                                                                  | 60        |
| <b>3</b>            | <b>Wyniki .....</b>                                                                        | <b>61</b> |
| 3.1                 | Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....                                          | 61        |
| 3.2                 | Scenariusz najbardziej prawdopodobny.....                                                  | 61        |
| 3.3                 | Scenariusz minimalny .....                                                                 | 66        |
| 3.4                 | Scenariusz maksymalny .....                                                                | 71        |
| 3.5                 | Analiza wrażliwości .....                                                                  | 76        |
| <b>4</b>            | <b>Ograniczenia i dyskusja .....</b>                                                       | <b>77</b> |
| <b>5</b>            | <b>Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń .....</b> | <b>80</b> |
| <b>6</b>            | <b>Wnioski .....</b>                                                                       | <b>81</b> |
| <b>7</b>            | <b>Aneks .....</b>                                                                         | <b>82</b> |
| 7.1                 | Projekt programu lekowego .....                                                            | 82        |
| 7.2                 | Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....                                                   | 88        |
| Spis rysunków ..... |                                                                                            | 90        |
| Spis tabel .....    |                                                                                            | 91        |
| Bibliografia .....  |                                                                                            | 94        |



## Wykaz skrótów i akronimów

|           |                                                                                                                                                            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AE        | Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )                                                                                                         |
| AOS       | Ambulatoryjna opieka specjalistyczna                                                                                                                       |
| AOTMiT    | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                         |
| ASDK      | Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne                                                                                                      |
| BIA       | Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i> )                                                                                             |
| ChPL      | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                       |
| EC        | Rak endometrium (ang. <i>endometrial cancer</i> )                                                                                                          |
| EMA       | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )                                                                                          |
| FDA       | Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )                                                                           |
| HTA       | Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )                                                                                   |
| ICD-10    | Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) |
| JGP       | Jednorodne Grupy Pacjentów                                                                                                                                 |
| KN-868    | Skrót akronimu badania KEYNOTE-868/NRG-GY018                                                                                                               |
| KRN       | Krajowy Rejestr Nowotworów                                                                                                                                 |
| MZ        | Ministerstwo Zdrowia                                                                                                                                       |
| n.a.      | Nie adekwatne                                                                                                                                              |
| n.d.      | Nie dotyczy                                                                                                                                                |
| NFZ       | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                                   |
| NRG-GY018 | Skrót akronimu badania NRG-GY018/KEYNOTE-868                                                                                                               |
| PFS       | Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i> )                                                                                           |
| PICOS     | Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )                           |
| PL        | Program lekowy                                                                                                                                             |
| PLN       | Polski złoty                                                                                                                                               |
| RSS       | Umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )                                                                                                   |
| ToT       | Krzywa czasu trwania leczenia (ang. <i>time of treatment</i> )                                                                                             |
| UE        | Unia Europejska                                                                                                                                            |
| URPL      | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                        |
| WHO       | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )                                                                                      |

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, kwalifikujących się do leczenia układowego. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® stosowanym w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem przeprowadzono na tle kosztów samej chemioterapii tj. karboplatyny z paklitakselem.

## Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o dane NFZ, dane KRN, [REDAKTOWANE] oraz przegląd literatury. W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków, monitorowania leczenia (diagnostyka i monitorowanie w PL, monitorowanie leczenia chemioterapią, monitorowanie po progresji), leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty w kolejnej linii leczenia oraz koszty opieki terminalnej. Nie zidentyfikowano innych kosztów różnicujących analizowane schematy leczenia. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) i leczenie całości populacji docelowej (100%) chemioterapią oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację Keytruda® w omawianym wskazaniu w ramach programu lekowego B.148. Poszczególne warianty różnią się szacowaną wielkością populacji docelowej.

Koszty terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, dane DGL oraz komunikaty NFZ. Analizę przeprowadzono dla ceny Keytruda® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS). W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem RSS, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki. Przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne. Wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w dalszych rozdziałach analizy.

## Wyniki

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano na [REDAKTOWANE]

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania leku Keytruda® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania leku Keytruda® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE]

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

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

## Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Keytruda® będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego. Należy jednocześnie wskazać, że obecnie w Polsce nie istnieje żaden program lekowy dotyczący 1. linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, kwalifikujących się do leczenia układowego. Dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia nawrotowego lub zaawansowanego (stadium  $\geq$ IIIB) raka endometrium po wystąpieniu progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii zawierającego platynę (leczenie w drugiej linii) (B.148), byłaby odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym nowotworem. Keytruda® w leczeniu skojarzonym z chemioterapią zapewnia znaczącą poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do leczenia standardowego karboplatiną i paklitakselem. Należy podkreślić, że byłaby to pierwsza refundowana terapia anty-PD-1, która stosowana jako terapia dodana do aktualnego standardu leczenia istotnie wpływa na poprawę efektów zdrowotnych we wnioskowanej grupie pacjentów, niezależnie od statusu MMR.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, kwalifikujących się do leczenia układowego. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatiną i paklitakselem), a następnie w monoterapii, przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej tj. samej chemioterapii (z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu).

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

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

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja (P)</b>            | Dorośli chorzy z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.                                                                                                                                              |
| <b>Interwencja (I)</b>          | Keytruda® (pembrolizumab) stosowana zgodnie z zapisami ChPL w I linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii                                                                                                     |
| <b>Komparator (C)</b>           | Chemioterapia (z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu)                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Efekty (O)</b>               | <ul style="list-style-type: none"><li>• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego,</li><li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych,</li><li>• aspekty etyczne i społeczne</li></ul> |
| <b>Perspektywa analizy</b>      | perspektywa płatnika publicznego                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Horyzont czasowy analizy</b> | 2 lata                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Porównywane scenariusze</b>  | scenariusz istniejący: aktualnie realizowany<br>scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu                                                                                                                                |

## 2 Metodyka

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

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

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.6).

## 2.1 Populacja

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

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

- w leczeniu czerniaka:
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji,
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP):
  - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej,
  - w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej,
  - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® należy również zastosować terapię celowaną,



- w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*):
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia,
- w leczeniu raka urotelialnego:
  - w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ ,
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*):
  - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU), do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ ,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu,
- w leczeniu raka nerkowokomórkowego (ang. RCC, *renal cell carcinoma*):
  - w skojarzeniu z aksytynibem, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
  - w skojarzeniu z lenwatynibem, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
  - w monoterapii, do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych,
- w leczeniu nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*):



- w raku jelita grubego (ang. CRC, *colorectal cancer*) w monoterapii, do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:
  - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami,
  - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoro-pyrimidyny,
- w nowotworach innych niż rak jelita grubego w monoterapii, do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:
  - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii,
  - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii,
- w leczeniu raka przełyku:
  - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ ,
- w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (ang. TNBC, *triple-negative breast cancer*):
  - w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie,
  - w skojarzeniu z chemioterapią do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami,
- w leczeniu raka endometrium (ang. EC, *endometrial carcinoma*):
  - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego,
  - w skojarzeniu z lenwatynibem do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne

platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii,

- w leczeniu raka szyjki macicy:
  - w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią), do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia,
  - w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ ,
- w leczeniu gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego (ang. GEJ, *gastro-oesophageal junction*):
  - w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przłykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ ,
  - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przłykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ ,
- w leczeniu raka dróg żółciowych (ang. BTC, *biliary tract carcinoma*):
  - w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, do stosowania 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 zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wg ChPL Keytruda) skorzystano z oszacowań przeprowadzonych dla pembrolizumabu na potrzeby poprzedniego wniosku refundacyjnego (BIA Keytruda 2024a). Oszacowania te zostały zaktualizowane i przedstawione w kolejnych podrozdziałach.

### 2.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry

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

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

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

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

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



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

### 2.1.1.2 NDRP

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

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

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

| Parametr                                                                           | Odsetek | Wielkość populacji, 2025 r. |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------|
| Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem płuca                                         | n.d.    | 21 034                      |
| Pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym                                              | 85,00%  | 17 879                      |
| <b>Pacjenci z przerzutowym NDRP</b>                                                |         |                             |
| 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                      |
| <b>Leczenie adjuwantowe za pomocą chemioterapii opartej na pochodnych platyny</b>  |         |                             |
|                                                                                    |         |                             |

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

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 – XXXXXXXXXX
- 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 – **3 132**;
- w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu nieplaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu *EGFR* lub rearanżacja w genie *ALK* w tkance nowotworowej – **6 008**;
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nabpaklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych – **6 094**;
- w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii – **2 796**.

### 2.1.1.3 Chłoniak Hodgkina

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

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



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

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

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

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

#### 2.1.1.4 Rak urotelialny

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

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

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

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



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

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





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

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

n.d. – nie dotyczy

W oszacowaniu liczebności pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami wykorzystano dane dotyczące nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem pęcherza - prognozę liczby nowo zdiagnozowanych przypadków w latach 2025 i 2026. W oszacowaniach przyjęto, że odsetek pacjentów zdiagnozowanych w stadium IV przerzutowym będzie odzwierciedlał odsetek nowotworów nieoperacyjnych i przyjęty zostanie na poziomie 18,3% za publikacją Ma 2020, zgodnie z opisem powyżej (Ma 2020). Odsetek pacjentów kwalifikujących się do otrzymania terapii I linii przyjęto za publikacją Galsky 2013 tj na poziomie 70,4% (Galsky 2013).

**Tab. 8. Oszacowanie liczby pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami.**

| Parametr                                      | Odsetek | Wielkość populacji, 2025 r. |
|-----------------------------------------------|---------|-----------------------------|
| Nowe przypadki raka urotelialnego             | n.d.    | 8 482                       |
| Pacjenci z przerzutowym lub nieoperacyjnym UC | 18,3%   | 1552                        |
| Pacjenci, którzy otrzymują leczenie I-linii   | 70,40%  | 1 093                       |

n.d. – nie dotyczy

### 2.1.1.5 Rak głowy i szyi

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

Odsetki niezbędne do oszacowania liczby pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu zaczerpnięto z BIA Keytruda 2018 (por. Tab. 9). Oszacowana



tym samym populacja pacjentów z rakiem głowy i szyi kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi 97 osób (por. Tab. 9).

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

**Tab. 9. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.**

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

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

### 2.1.1.6 Rak 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 ( $1479 \cdot 50\%$ ). Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przełyku przyjęto równy 81% (Cancer Research UK 2017), a więc populacja pacjentów wyniosłaby 599 osób ( $740 \cdot 81\%$ ). 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 ( $1\,339 \cdot 45\%$ ) (por. Tab. 10).

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 4 681 pacjentów z rakiem żołądka.

Odsetek pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego wynosi 10% (Łasińska 2013), więc populacja pacjentów wynosi 468 osób ( $4\,681 \cdot 10\%$ ). Wśród pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, 80% posiada HER-2 ujemnego gruczolakoraka (Janjigian 2013). Na tej podstawie oszacowano populację pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z HER-2 ujemnego gruczolakoraka na 374 osób ( $468 \cdot 80\%$ ). 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 przelykowo-żołądkowego, z ekspresją PD-L1  $\geq 10\%$  oszacowano na **76 osoby** ( $281 * 27\%$ ) (por. Tab. 11).

**Tab. 10 Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem przelyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.**

| Parametr                                                  | Odsetek | Wielkość populacji, 2025 r. |
|-----------------------------------------------------------|---------|-----------------------------|
| Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem przelyku             | 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. 11 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przelykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.**

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

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

### 2.1.1.7 Rak nerkowokomórkowy

#### Populacja dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową

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



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

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

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

### 2.1.1.8 Rak jelita grubego

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

Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego, u których w momencie rozpoznania obecne są przerzuty stanowi między 20% a 25% (Xu 2020). W celu oszacowania populacji pacjentów z przerzutami przyjęto wartość średnią z danych z publikacji Xu (zakres 20%-25%). Wymnażając oszacowaną liczbę pacjentów oszacowaną na rok 2025 (19 243) przez odsetek pacjentów z chorobą przerzutową w momencie rozpoznania (22,5%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami na 4 330 osób (tj.  $19\,243 * 22,5\%$ ). Wśród pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych, 15% stanowią pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) (Gatalica 2016). Wymnażając oszacowaną liczbę dorosłych z rakiem jelita grubego z przerzutami (4 330) przez odsetek pacjentów z MSI-H, określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz MSI-H na 650 osób (tj.  $4\,330 * 15\%$ ). Natomiast odsetek pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) wśród pacjentów z rakiem jelita grubego przyjęto na 15% (Andre 2020), co pozwoliło na oszacowanie populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz dMMR na 650 osób (tj.  $4\,330 * 15\%$ ) (por. Tab. 12).

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

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

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

### 2.1.1.9 Rak piersi

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

Odsetek pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi stanowi między 15% a 20%. W celu oszacowania populacji pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi przyjęto wartość średnią z danych powoływanych na publikację Rys-Bednarska 2012 (Rys-Bednarska 2012) (zakres 15%-20%). Wymnażając oszacowaną populację pacjentów oszacowaną na rok 2025 (22 316) przez odsetek pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi (17,5%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi na 3 905 osób (tj.  $22\,316 \cdot 17,5\%$ ). Wśród opisanej populacji, 25% stanowią pacjenci w nieoperacyjnym stadium IV (Cardoso 2018), co pozwoliło na oszacowanie populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV na 976 osób ( $25\% \cdot 3\,905$ ). 13% pacjentek wykazuje ekspresję PD-L1  $\geq 10\%$  (Szyberg 2020), a więc populacja pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV oraz PD-L1  $\geq 10\%$  wynosi 127 osób ( $13\% \cdot 976$ ). Pacjentki, które nie stosowały wcześniej chemioterapii stanowią 52% (ACS 2016), co pozwala na oszacowanie populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV oraz PD-L1  $\geq 10\%$ , niestosujących wcześniej chemioterapii na **66 osób** ( $52\% \cdot 127$ ). Wyniki powyższych oszacowań przedstawiono w tabeli Tab. 13.

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

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

n.d. – nie dotyczy



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

### 2.1.1.10 Rak endometrium

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

Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium wynosi 33% (Seer 2021). Wymnażając oszacowaną populację pacjentów oszacowaną na rok 2025 (7 543) przez odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem trzonu macicy (33%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium na 2 512 osób (tj.  $7\,543 \cdot 33,3\%$ ). Wśród opisanej populacji, 50% stanowią pacjenci leczeni pochodnymi platyny (Johnstone 2014), co pozwoliło na oszacowanie populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem trzonu macicy leczonych pochodnymi platyny na 1 256 osób ( $50\% \cdot 2\,512$ ). 45,3% pacjentów nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii (Syeda 2020), a więc populacja pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium leczonych pochodnymi platyny, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego wynosi **569 osób** ( $45,3\% \cdot 1\,256$ ). Wyniki niniejszych oszacowań przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

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

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |

### **2.1.1.11 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych**

#### **Rak żołądka**

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

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

#### **Rak jelita cienkiego**

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

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

#### **Rak dróg żółciowych**

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

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

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

Łączną liczbę pacjentów w tym wskazaniu oszacowano na **391**.

### **2.1.1.12 Rak dróg żółciowych**

Liczebność populacji osób z rakiem dróg żółciowych (ICD-10: C22, C24) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend



liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem żołądka w 2025 r. równą 871.

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

### 2.1.1.13 Rak żołądka oraz rak połączenia przelykowo-żołądkowego

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

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

Łącznie w tym wskazaniu oszacowano liczbę pacjentów równą 2 414.

Tab. 15. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przelykowo żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

| Parametr                                                | Odsetek | Wielkość populacji, 2025 r. |
|---------------------------------------------------------|---------|-----------------------------|
| Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem żołądka            | n.d     | 4 681                       |
| Pacjenci z typem gruczolowym                            | 100%    | 4 681                       |
| Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem                | 28,7%   | 1 343                       |
| Pacjenci z przerzutowym rakiem                          | 36%     | 1 685                       |
| Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem, nieoperacyjni | 54,3%   | 729                         |
| Łącznie                                                 |         | 2 414                       |

### 2.1.1.14 Rak szyjki macicy

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

Liczebność populacji dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia oszacowano na podstawie BIA Keytruda 2024. [REDACTED]

## 2.1.1.15 Podsumowanie

Podsumowanie liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana przedstawia poniższa tabela (por. Tab. 16).

Tab. 16. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.

| L.p. | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                           | Wielkość populacji, 2025 r. |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1.   | dorośli i młodzież w wieku od 12 lat pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem                                                                                                                                                                        | 1 278                       |
| 2.   | dorośli i młodzież w wieku od 12 lat pacjenci z leczonym adjuwantowo czerniakiem stopnia IIB, IIC lub III po całkowitej resekcji                                                                                                                                                    | 607                         |
| 3.   | dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu (leczenie adjuwantowe) oraz po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny (leczenie neoadjuwantowe)                                                                    | ■                           |
| 4.   | dorośli pacjenci z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej                                                                          | 3 132                       |
| 5.   | dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacja w genie <i>ALK</i> w tkance nowotworowej                                                                                               | 6 008                       |
| 6.   | dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami                                                                                                                                                                                                                             | 6 094                       |
| 7.   | w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii                                                       | 2 796                       |
| 8.   | Pacjenci dorośli oraz dzieci w wieku od 3 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia | 284                         |
| 9.   | pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny                                                                                                              | ■                           |
| 10.  | pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$              | 273                         |
| 11.  | pacjenci z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami                                                                                                                                                                                               | 1 093                       |
| 12.  | dorośli pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym w monoterapii w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu, u których ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 1$                                                     | 258                         |
| 13.  | 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                         | 76                          |
| 14.  | dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym                                                                                                                                                                                                                           | 1 218                       |
| 15.  | 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                       |
| 16.  | 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                         |
| 17.  | 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                                                    | 650                         |



| L.p.         | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                          | Wielkość populacji, 2025 r. |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|              | z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)                                                                                                                                                                                     |                             |
| 18.          | dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 10$ leczeni chemioterapią                   | 76                          |
| 19.          | dorośle pacjentki z potrójnie ujemnym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 10$ , którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii powiązanej z przerzutami                                                   | 66                          |
| 20.          | leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe u dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu                                                                                             | 2 563                       |
| 21.          | 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                         |
| 22.          | dorośle pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikują się do leczenia układowego i które nie były wcześniej leczone za pomocą chemioterapii systemowej                                                                 | ■                           |
| 23.          | 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                         |
| 24.          | dorośle kobiety z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$                                                                                                            | 1 600                       |
| 25.          | dorośle pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia                                                                                         | ■                           |
| 26.          | dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim lub ujemnym gruczolakiem żołądka lub gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$               | 2 414                       |
| 27.          | dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem dróg żółciowych                                                                                                                                                                 | 618                         |
| <b>RAZEM</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>39 730</b>               |

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

## 2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej produktu Keytruda® obejmuje dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia nawrotowego lub zaawansowanego (stadium  $\geq$ IIIB) raka endometrium po wystąpieniu progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniej-

szego schematu chemioterapii zawierającego platynę (leczenie w drugiej linii) (B.148). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona planowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego:

- pierwotnie zaawansowany (stadium III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowy rak endometrium,
- wiek powyżej 18 roku życia;
- brak wcześniejszego leczenia raka endometrium za pomocą chemioterapii systemowej (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie chemioterapii w leczeniu uzupełniającym, o ile czas od zakończenia leczenia wynosi więcej niż 12 miesięcy),
- stan sprawności 0-2 według skali ECOG.

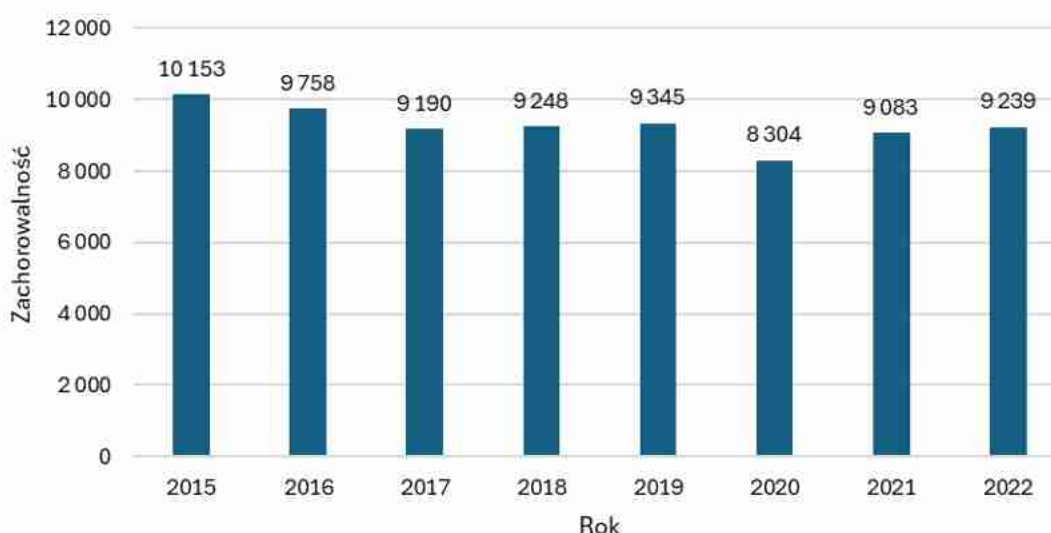
Proponowaną treść programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

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

### Chorzy z rakiem endometrium

Najnowsze dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za 2022 rok wskazują, że liczba zachorowań na raka endometrium w Polsce wyniosła 9239. Przytoczone dane NFZ dotyczą liczby pacjentów, dla których w danym roku odnotowano zaraportowanie świadczenia z danym kodem rozpoznania głównego wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków) po raz pierwszy (NFZ 2022). Według dostępnych danych NFZ między 2015 a 2022 rokiem odnotowano ponad 74 tys. przypadków zachorowań na raka endometrium w Polsce (Ryc. 1).

Ryc. 1. Zachorowalność na raka endometrium według danych NFZ (NFZ 2022).



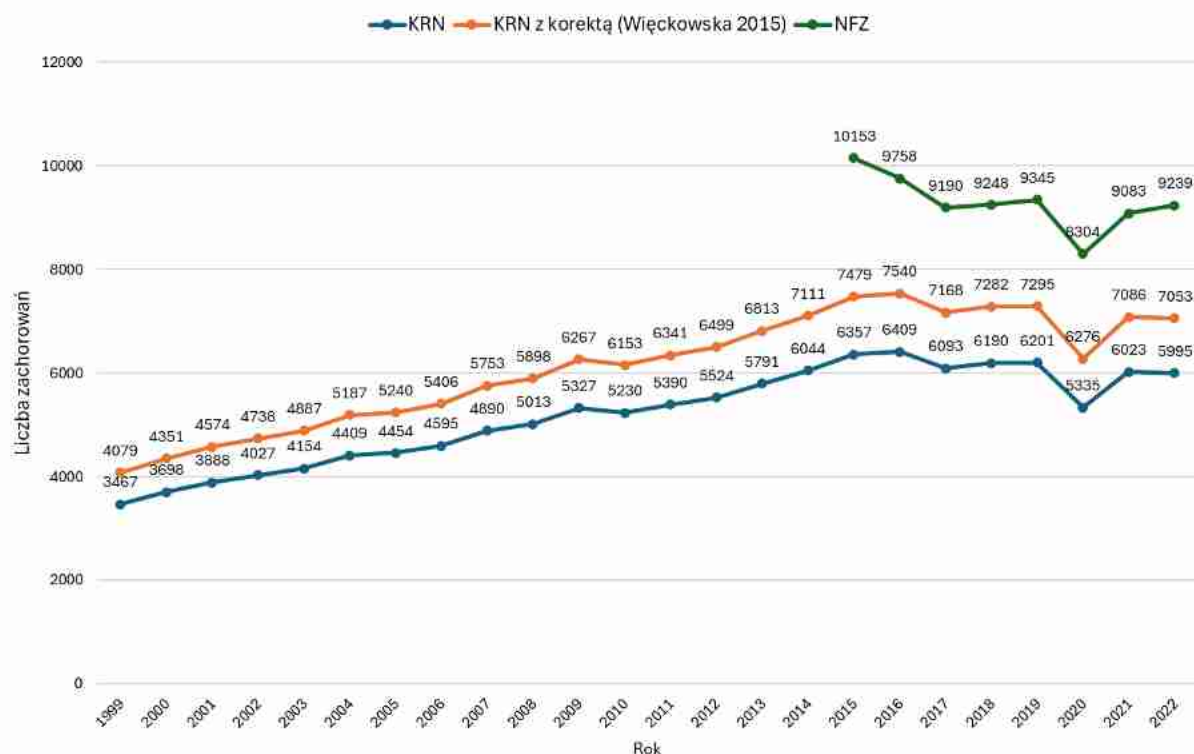
Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2022 rok wskazują, że liczba zachorowań na raka endometrium w Polsce w grupie wiekowej co najmniej 15 lat wyniosła 5995 (KRN). Według danych NFZ w 2022 roku odnotowano 9239 nowych przypadków zachorowań na raka endometrium. Niedooszacowanie danych KRN względem danych NFZ wynosi zatem 35,1% za 2022 rok. Dane KRN wskazują na roczny wzrost liczby zachorowań na raka endometrium w Polsce (Ryc. 2). Wyjątek stanowią dane za 2020, 2021 i 2022 rok, które wskazują na niższą



zapadalność, jednak może być to konsekwencją zaległości diagnostycznych związanych z pandemią COVID-19. W raporcie Więckowska i in. analizie poddano najważniejsze pod kątem występowania nowotwory żeńskich narządów płciowych, w tym raka endometrium. W wyniku analizy ustalono, że baza KRN cechuje się niedoszacowaniem rzędu 14-17%. Na podstawie analizy świadczeń udzielonych chorym w ramach leczenia szpitalnego lub w ramach AOS/ASDK stwierdzono, że średnio rocznie ponad 1000 pacjentek nie jest rejestrowanych w bazie KRN. Ostatecznie, po dokonaniu korekty danych raportowanych do KRN, ustalono że zachorowalność na nowotwór trzonu macicy rejestrowana w latach 2010-2012 obejmuje 86,4% rzeczywistych przypadków zachorowań (Tab. 17) (Więckowska 2015).

Porównanie zachorowalności na raka endometrium w Polsce według danych NFZ, KRN oraz danych KRN z korektą oszacowaną na podstawie publikacji Więckowska 2015 zestawiono na Ryc. 2. Z zestawienia danych wynika, że mimo uwzględnienia korekty związanej z niedoszacowaniem danych KRN liczba zachorowań jest nadal niższa niż ta, rejestrowana według danych NFZ. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że różnica wydaje się mieć charakter systematyczny - dynamika zmian od 2016 roku prezentuje się spójnie w obydwu źródłach. Biorąc pod uwagę omówioną powyżej istotną różnicę pomiędzy danymi raportowanymi przez NFZ oraz KRN oraz mając na względzie nadrzędną potrzebę zabezpieczenia interesu płatnika publicznego, jako źródło założeń do oszacowania liczby nowych zachorowań na raka endometrium w ciągu roku, konserwatywnie przyjęto dane NFZ. Podejście to jest również zgodne z tym, co przyjęto w BIA dla Jemperli w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (BIA Jemperli 2024).

**Ryc. 2. Porównanie liczby zachorowań na raka endometrium w Polsce według dostępnych danych KRN, KRN z korektą (na podstawie publikacji Więckowska 2015) i NFZ.**





**Tab. 17. Wyznaczenie niedoszacowania danych KRN dotyczących zapadalności na raka endometrium w latach 2010-2012 (Więckowska 2015).**

| Rok                                | Zachorowalność wg danych KRN | Zachorowalność po korekcie o dane z NFZ | Niedoszacowanie danych KRN (%) |
|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| 2010                               | 5230                         | 6 003                                   | 12,9%                          |
| 2011                               | 5390                         | 6 321                                   | 14,7%                          |
| 2012                               | 5524                         | 6 374                                   | 13,3%                          |
| Średnie niedoszacowanie danych KRN |                              |                                         | 13,6%                          |

Dane KRN i NFZ z ostatnich lat przed pandemią COVID-19 wskazują na wzrost zapadalności na raka endometrium w Polsce. W celu wyznaczenia prognozy zachorowań na raka endometrium na kolejne lata założono stały przyrost liczby zachorowań, który wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących zachorowalności odnotowywanych w latach 2017-2019. W prognozowaniu zapadalności nie uwzględniono danych z lat 2020-2022, aby wykluczyć efekt pandemii COVID-19. Według danych NFZ między 2017 a 2018 oraz między 2018 a 2019 rokiem odnotowano odpowiednio o 58 i o 97 więcej nowych przypadków zachorowań na raka endometrium, co daje średni wzrost nowych zachorowań rocznie na poziomie 78. Za BIA Jemperi 2024 przyjęto, że średni wzrost liczby zachorowań na raka endometrium na poziomie 78 nowych zachorowań rocznie będzie stały w kolejnych latach analizy. Aby wyznaczyć liczbę zachorowań na raka endometrium w 2023 roku i kolejnych latach, do liczby zachorowań odnotowanej w 2022 roku dodano przyjętą liczbę przyrostu zachorowań rocznie tj. 78 nowych zachorowań (BIA Jemperi 2024) (Tab. 18). W związku przyjętym 2-letnim horyzontem analizy wpływu na budżet oraz mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację horyzont czasowy obejmuje II połowę 2025, cały 2026 i I połowę 2027 roku. Na podstawie przyjętych założeń prognozowana liczba zachorowań na raka endometrium w I i II roku horyzontu BIA wynosi odpowiednio 9510 i 9588. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 19.

**Tab. 18. Liczba nowych zachorowań na raka endometrium według danych NFZ (NFZ 2022).**

| Rok  | Zachorowalność | Źródło                                                                                                                                                                                                  |
|------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2015 | 10 153         | Dane NFZ                                                                                                                                                                                                |
| 2016 | 9 758          |                                                                                                                                                                                                         |
| 2017 | 9 190          |                                                                                                                                                                                                         |
| 2018 | 9 248          |                                                                                                                                                                                                         |
| 2019 | 9 345          |                                                                                                                                                                                                         |
| 2020 | 8 304          |                                                                                                                                                                                                         |
| 2021 | 9 083          |                                                                                                                                                                                                         |
| 2022 | 9 239          |                                                                                                                                                                                                         |
| 2023 | 9 317          | Obliczenia własne (ekstrapolacja danych NFZ, założenie stałego przyrostu na poziomie 78 pacjentów rocznie, zgodnie ze wzrostem liczby zachorowań odnotowywanym w latach 2017-2019, za BIA Jemperi 2024) |
| 2024 | 9 394          |                                                                                                                                                                                                         |
| 2025 | 9 472          |                                                                                                                                                                                                         |
| 2026 | 9 549          |                                                                                                                                                                                                         |
| 2027 | 9 627          |                                                                                                                                                                                                         |

**Tab. 19. Liczebność pacjentek z rakiem endometrium w 1. i 2. roku horyzontu BIA.**

| Parametr             | I. rok BIA | II. rok BIA | Źródło                         |
|----------------------|------------|-------------|--------------------------------|
| Zachorowalność na EC | 9510       | 9588        | NFZ 2022, ekstrapolacja danych |

Wnioskowaną populację chorych stanowią pacjentki z pierwotnie zaawansowanym (stadium III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowym rakiem endometrium (niezależnie od stadium zaawansowania). W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania danych epidemiologicznych zidentyfikowano 4 publikacje, w których raportowano dane dotyczące pacjentek z rakiem endometrium z podziałem na stopnie zaawansowania nowotworu. Trzy spośród czterech odnalezionych publikacji dotyczyły badań przeprowadzonych w polskiej populacji (Chmyłko 2010, Więckowska 2015, Stachowicz 2021), z kolei jedna publikacja obejmowała dane dla pacjentek z populacji Szwecji (Herbst 2023). Publikacje Chmyłko 2010 i Więckowska 2015 zostały uwzględnione we wszystkich trzech poprzednich wnioskach refundacyjnych dotyczących raka endometrium (BIA Jemperli 2022, BIA Jemperli 2024, BIA Keytruda 2024c). We wnioskach dla Jemperli 2024 i Keytruda 2024c uwzględniono dodatkowo 1 publikację, odpowiednio: Stachowicz 2021 i Herbst 2023. W związku z powyższym, celem zachowania spójności z poprzednimi wnioskami refundacyjnymi w niniejszej analizie pod uwagę wzięto średni odsetek pacjentek w danym stadium zaawansowania raka endometrium na podstawie czterech przytoczonych badań tj. na poziomie: 56,3%, 24,2%, 12,3% i 5,9% odpowiednio dla I, II, III i IV stadium zaawansowania wg FIGO. Szczegóły przedstawiono w Tab. 20.

**Tab. 20. Rozkład stadiów zaawansowania I-IV wśród pacjentek z rakiem endometrium na podstawie danych literaturowych: Chmyłko 2010, Więckowska 2015, Herbst 2023, Stachowicz 2021.**

| Publikacja         | Data zbierania danych | N      | Rozkład ze względu na stopień zaawansowania |         |          |         |
|--------------------|-----------------------|--------|---------------------------------------------|---------|----------|---------|
|                    |                       |        | FIGO I                                      | FIGO II | FIGO III | FIGO IV |
| Chmyłko 2010       | 1982-2001             | 1045   | 68,40%                                      | 15,40%  | 13,10%   | 3,10%   |
| Więckowska 2015    | 2010-2012             | 18 723 | 20%                                         | 54%     | 14%      | 12%     |
| Herbst 2023        | 2010-2014             | 6791   | 72,50%                                      | 7,60%   | 9,40%    | 5,60%   |
| Stachowicz 2021    | 2012-2020             | 236    | 64,40%                                      | 19,90%  | 12,70%   | 3,00%   |
| Średni odsetek (%) |                       |        | 56,3%                                       | 24,2%   | 12,3%    | 5,9%    |

### Odsetek nawrotów

Kolejnym krokiem do oszacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku było wyznaczenie odsetka pacjentek z rakiem endometrium w stadium I i II, u których wystąpił nawrót choroby.

W ramach przeglądu danych epidemiologicznych zidentyfikowano 9 publikacji, w których przedstawiono dane dotyczące odsetka nawrotów u pacjentek z rakiem endometrium w I i/lub II stopniu zaawansowania: Bidziński 2007, Chmyłko 2010, Gottwald 2010, Serkies 2013, Jeppesen 2016, Ozgul 2018, Michalak 2020, Rychlik 2020, Karkia 2024. Ze względu na to, że do badania Rychlik 2020 kwalifikowano pacjentki o średnim ryzyku nawrotu, badanie to nie zostało uwzględnione w oszacowaniu odsetka pacjentek z nawrotem. Dane z poszczególnych 8 publikacji zestawiono w Tab. 21.



Cztery spośród ośmiu analizowanych publikacji obejmowały badania przeprowadzone na terenie Polski: Bidziński 2007, Chmyłko 2010, Gottwald 2010 i Michalak 2020. W przypadku pozostałych publikacji raportowano dane z krajów europejskich takich jak: Dania, Turcja czy Wielka Brytania. Jedna z ośmiu publikacji Serkies 2013 stanowiła przegląd obejmujący 2 badania, w których raportowano odsetki pacjentek z nawrotem choroby (Sorbe 2009, Sorbe 2012). Badanie Sorbe 2009 przeprowadzono w 5 krajach Europy: Szwecja, Szwajcaria, Finlandia, Turcja, Słowenia, z kolei badanie Sorbe 2012 przeprowadzone zostało wyłącznie w Szwecji.

W większości analizowanych publikacji przedstawiano dane dotyczące nawrotów choroby zarówno w I jak II stopniu zaawansowania nowotworu. W publikacjach Bidziński 2007 i Ozgul 2018 analizowano wyłącznie populacje odpowiednio w I i II stopniu zaawansowania raka endometrium. Publikacja Serkies 2013, stanowi przegląd obejmujący dwa badania pozwalające określić odsetek nawrotów choroby w I stopniu zaawansowania (Sorbe 2009 i Sorbe 2012). W przypadku odsetka pacjentek z nawrotami w II stopniu zaawansowania, jedyne badanie z przeglądu Serkies 2013, w którym raportowano ten odsetek, obejmowało również pacjentki w I stopniu zaawansowania, co może wiązać się z pewnym niedoszacowaniem tego odsetka. W związku z powyższym dane z publikacji Serkies 2013 uwzględniono wyłącznie w zakresie szacowania odsetka nawrotów wśród pacjentek w I stopniu zaawansowania nowotworu.

Odsetki nawrotów w I stopniu zaawansowania raka endometrium wskazane w publikacjach wahały się od 5,7% (Chmyłko 2010, Jeppesen 2016) do 21,3% (Michalak 2020). W przypadku II stopnia zaawansowania nowotworu w publikacjach wskazywano na odsetki od 12,3% (Ozgul 2018) do 41,8% nawrotów. Liczebność populacji w poszczególnych zakwalifikowanych badaniach wahała się od 81 do 2077 pacjentów. Ze względu na wskazywane pewne rozbieżności w zakresie odsetków pacjentek z nawrotem w I i II stopniu zaawansowania nowotworu w poszczególnych badaniach zdecydowano o wyznaczeniu średniej dotyczącej odsetka pacjentek, u których nastąpił nawrót, zarówno w I jak II stopniu zaawansowania nowotworu, ważonej liczebnością populacji w danym stadium choroby w badaniu. W związku z powyższym oszacowano odsetek nawrotów wśród pacjentek w I i II stopniu zaawansowania raka endometrium, odpowiednio na poziomie 7,7% i 18,5%.

Tab. 21. Odsetek pacjentek, u których nastąpił nawrót w stopniu zaawansowania I-II na podstawie danych literaturowych.

| Publikacja                                                | Kraj/region | N (I i/lub II stadium) | n w I stadium | n w II stadium | Odsetek pacjentek, u których nastąpił nawrót |         |
|-----------------------------------------------------------|-------------|------------------------|---------------|----------------|----------------------------------------------|---------|
|                                                           |             |                        |               |                | FIGO I                                       | FIGO II |
| Bidziński 2007                                            | Polska      | 203                    | 203           | -              | 14,3%                                        | -       |
| Chmyłko 2010                                              | Polska      | 588                    | 474           | 114            | 5,7%                                         | 21,9%   |
| Gottwald 2010                                             | Polska      | 116                    | 96            | 18             | 6,3%                                         | 27,8%   |
| Serkies 2013*                                             | Europa**    | 2077                   | 1172          | -              | 5,9%                                         | -       |
| Jeppesen 2016                                             | Dania       | 2612                   | 2180          | 432            | 5,7%                                         | 13,7%   |
| Ozgul 2018                                                | Turcja      | 81                     | -             | 81             | -                                            | 12,3%   |
| Michalak 2020                                             | Polska      | 419                    | 328           | 91             | 21,3%                                        | 41,8%   |
| Karkia 2024                                               | Wlk. Bryt.  | 558                    | 506           | 52             | 11,1%                                        | 17,3%   |
| Średnia ważona liczbą populacji w danym stadium w badaniu |             |                        |               |                | 7,7%                                         | 18,5%   |

\*przegląd obejmujący 2 badania, w których raportowano odsetek pacjentek z nawrotem choroby w I stopniu zaawansowania (Sorbe 2009, Sorbe 2012)





## Odsetek pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-2

Kolejnym warunkiem kwalifikacji do leczenia preparatem Keytruda® w raku endometrium ma być stan sprawności według skali ECOG określony na stopień 0-2. Przyjęto, iż wszyscy pacjenci kwalifikujący się do podania chemioterapii charakteryzują się stanem sprawności wg skali ECOG 0-2. Zatem odsetek chorych ze stopniem sprawności wg skali ECOG 0-2 przyjęto na poziomie 100%.

Tab. 23. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

| Krok                                                                                                                  | Parametr                                                               | I rok | II rok | Źródło                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.                                                                                                                    | Liczba nowych zachorowań z powodu EC                                   | 9510  | 9588   | NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie)                                                                                  |
| <b>Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania</b>                                                                 |                                                                        |       |        |                                                                                                                                                                      |
| 2.                                                                                                                    | % pacjentek w stadium I                                                | 56,3% |        | przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023                                                                  |
|                                                                                                                       | Liczba pacjentek                                                       | 5354  | 5398   | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                          |
|                                                                                                                       | % pacjentek w stadium II                                               | 24,2% |        | przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023                                                                  |
|                                                                                                                       | Liczba pacjentek                                                       | 2301  | 2320   | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                          |
|                                                                                                                       | % pacjentek w stadium III                                              | 12,3% |        | przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023                                                                  |
|                                                                                                                       | Liczba pacjentek                                                       | 1170  | 1179   | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                          |
|                                                                                                                       | % pacjentek w stadium IV                                               | 5,9%  |        | przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023                                                                  |
|                                                                                                                       | Liczba pacjentek                                                       | 561   | 566    | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                          |
| <b>Rozkład pacjentek, u których nastąpił nawrót w I i II stopniu zaawansowania</b>                                    |                                                                        |       |        |                                                                                                                                                                      |
| 3.                                                                                                                    | % w stadium I                                                          | 7,7%  |        | przegląd literatury, średnia ważona liczbą populacji z 7 badań: Chmyłko 2010, Gottwald 2010, Michalak 2020, Serkies 2013, Karkia 2024, Bidziński 2007, Jeppesen 2016 |
|                                                                                                                       | Liczba pacjentek                                                       | 412   | 416    | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                          |
|                                                                                                                       | % w stadium II                                                         | 18,5% |        | przegląd literatury, średnia ważona liczbą populacji z 6 badań: Ozgul 2018, Chmyłko 2010, Gottwald 2010, Michalak 2020, Karkia 2024, Jeppesen 2016                   |
|                                                                                                                       | Liczba pacjentek                                                       | 426   | 429    | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                          |
| <b>Rozkład pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego</b> |                                                                        |       |        |                                                                                                                                                                      |
| 4.                                                                                                                    | % stadium I z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii)  | ■     |        | ■                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                       | Liczba pacjentek                                                       | ■     | ■      | ■                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                       | % stadium II z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii) | ■     |        | ■                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                       | Liczba pacjentek                                                       | ■     | ■      | ■                                                                                                                                                                    |

| Krok | Parametr                                                                | I rok  | II rok | Źródło                  |
|------|-------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------------------------|
|      | % nowozdiagnozowanego stadium III                                       |        |        |                         |
|      | Liczba pacjentek                                                        |        |        |                         |
|      | % stadium III z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii) |        |        |                         |
|      | Liczba pacjentek                                                        |        |        |                         |
|      | % nowozdiagnozowanego stadium IV                                        |        |        |                         |
|      | Liczba pacjentek                                                        |        |        |                         |
|      | % stadium IV z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii)  |        |        |                         |
|      | Liczba pacjentek                                                        |        |        |                         |
| 5.   | Suma pacjentek spełniających wszystkie powyższe warunki                 |        |        |                         |
| 6.   | % pacjentek z ECOG 0-1                                                  | 100,0% |        | założenie konserwatywne |
|      | Liczba pacjentek                                                        |        |        |                         |

Tab. 24. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

| Scenariusz | Liczebność populacji |        | Źródło                  |
|------------|----------------------|--------|-------------------------|
|            | I rok                | II rok |                         |
| Podstawowy |                      |        | Rozdział 2.1.2; Tab. 23 |
| Minimalny  |                      |        | Rozdział 2.1.4; Tab. 27 |
| Maksymalny |                      |        | Rozdział 2.1.4; Tab. 27 |

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

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

- B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”,
- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”,



- B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” (Obwieszczenie MZ).

Dane dotyczące liczby pacjentów, u których stosowana jest wnioskowana technologia pochodzą z okresowego sprawozdania z działalności NFZ za I półrocze 2024 roku. Zgodnie z tym źródłem informacji, w I połowie 2024 r. było łącznie 6 467 pacjentów leczonych pembrolizumabem w ramach ośmiu programów lekowych (Tab. 25). Należy zaznaczyć, że w ramach poszczególnych programów lekowych, dane NFZ nie pozwalają na rozbicie liczby pacjentów wg szczegółowego wskazania, dlatego liczby zestawiano dla poszczególnych programów.

Tab. 25. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

| Program lekowy | Liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem |
|----------------|--------------------------------------------|
| B.4            | 167                                        |
| B.6            | 3 120                                      |
| B.9            | 1 698                                      |
| B.10           | 337                                        |
| B.52           | 446                                        |
| B.58           | 111                                        |
| B.59           | 583                                        |
| B.148          | n.a.*                                      |
| B.159          | 5                                          |
| Łącznie        | 6 467                                      |

\*pembrolizumab w ramach PL B.148 jest finansowany od października 2024 r.

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

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

- oszacowanej liczebności populacji docelowej,

[REDAKOWANE]

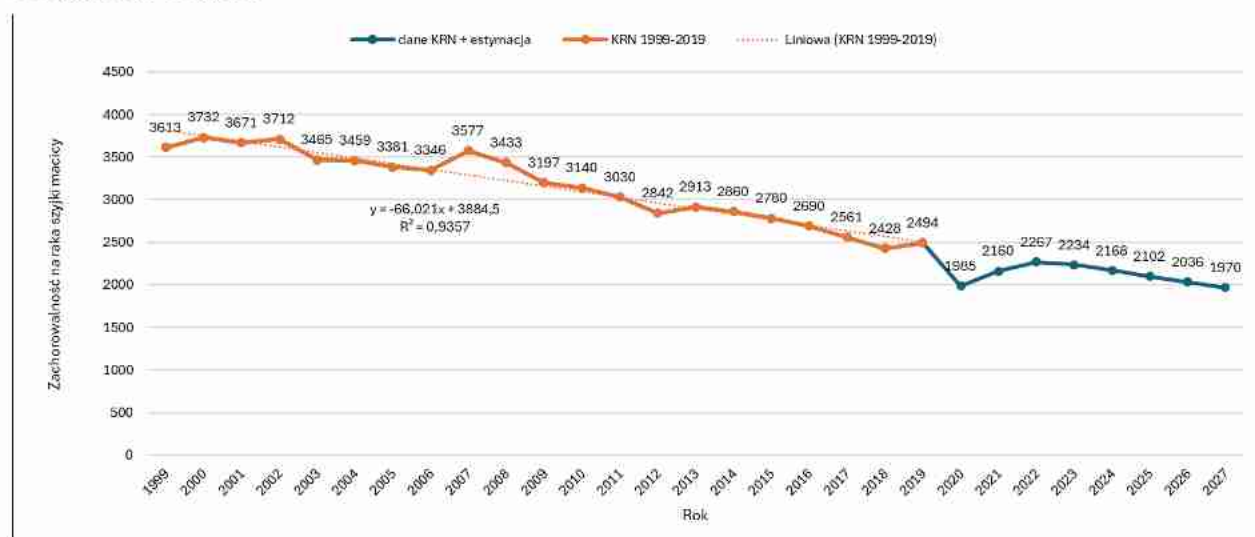
W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto oszacowanie liczebności populacji docelowej zamieszczone w rozdziale 2.1.2. Oszacowana populacja będzie zmieniała się w kolejnych latach refundacji pembrolizumabu w związku z obserwowaną tendencją wzrostową liczby zachorowań na raka endometrium (NFZ 2022, KRN).

Na potrzeby przygotowania scenariusza minimalnego i maksymalnego oszacowań analizy wpływu na budżet testowano różne wartości odsetków zawężających populację związanych z kryteriami kwalifikacji zawartymi w projekcie programu lekowego. Do parametru, na pod-

stawie którego docelowa liczba pacjentów uległa zmianie w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy należała liczba zachorowań na raka endometrium. W scenariuszu podstawowym BIA liczebność populacji docelowej szacowano w oparciu o zapadalność na raka trzonu macicy według danych NFZ. Źródłem danych o zapadalności na raka trzonu macicy w Polsce są także dane KRN. Dane KRN wydają się jednak niedoszacowane względem danych NFZ. Niedoszacowanie danych KRN względem danych NFZ w 2022 roku wyniosło 35,1%. Biorąc pod uwagę istotną różnicę pomiędzy danymi raportowanymi przez NFZ oraz KRN oraz mając na względzie nadrzędną potrzebę zabezpieczenia interesu płatnika publicznego, jako źródło założeń do oszacowania liczby nowych zachorowań na raka endometrium w ciągu roku w scenariuszu podstawowym analizy, konserwatywnie przyjęto dane NFZ (szczegółowy opis w podrozdziale 2.1.2).

W scenariuszu minimalnym analizy założono mniejszą, w porównaniu do wariantu podstawowego, liczbę nowych zachorowań na raka endometrium w ciągu roku. W wariantcie podstawowym analizy liczbę nowych zachorowań na raka endometrium w ciągu roku przyjęto za danymi NFZ, które ekstrapolowano na kolejne lata tj. 2023-2027, tak by uzyskać liczbę nowych zachorowań w I i II roku horyzontu BIA tj. na II połowę 2025 i I połowę 2026 oraz na II połowę 2026 i I połowę 2027 roku. Na podstawie przyjętych założeń prognozowana liczba zachorowań na raka endometrium w I i II roku horyzontu BIA w scenariuszu podstawowym analizy wyniosła odpowiednio 9510 i 9588. Scenariusz minimalny oparto na danych KRN dotyczących zapadalności na raka endometrium w Polsce. Do danych KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka trzonu macicy w latach 2023-2027. Ze względu na zachwianie ogólnej tendencji zachorowań na raka endometrium będącej prawdopodobnie konsekwencją zaległości diagnostycznych związanych z pandemią COVID-19, przy estymacji nie uwzględniono danych za lata 2020-2022 (Ryc. 3). W celu oszacowania liczby zachorowań w I i II roku horyzontu BIA wyznaczono średnią arytmetyczną z danych estymowanych na lata odpowiednio 2025/2026 i 2026/2027. Zatem szacowana liczba pacjentek z rakiem endometrium w I i II roku horyzontu BIA w scenariuszu minimalnym wynosi odpowiednio 7563 i 7712 (Tab. 26). Przy powyższych założeniach populację docelową w scenariuszu minimalnym można oszacować na poziomie [redacted] (Tab. 27).

Ryc. 3. Liczba zachorowań na raka endometrium w Polsce według dostępnych danych KRN i estymacja danych.





W scenariuszu maksymalnym analizy założono większą, w porównaniu do wariantu podstawowego, liczbę nowych zachorowań na raka endometrium w ciągu roku. W wariantcie podstawowym analizy liczbę nowych zachorowań na raka endometrium w ciągu roku przyjęto za danymi NFZ, które następnie ekstrapolowano i uzyskano zapadalność na raka endometrium w I i II roku horyzontu BIA na poziomie odpowiednio 9510 i 9588. W scenariuszu minimalnym liczbę nowych zachorowań na raka endometrium przyjęto za danymi KRN, które również ekstrapolowano na kolejne lata i tym samym uzyskano zapadalność na poziomie 7563 i 7712, odpowiednio w I i II roku horyzontu BIA. Różnica między scenariuszem podstawowym a minimalnym analizy w zakresie zapadalności na raka endometrium wyniosła 20,5% (n=1947) i 19,6% (n=1876), odpowiednio w I i II roku horyzontu BIA. W scenariuszu maksymalnym analizy zapadalność na raka endometrium przyjęto za danymi NFZ powiększonymi o wspomnianą różnicę między danymi NFZ a KRN tj. zapadalność względem scenariusza podstawowego powiększona o około 21% (n=1947) i 20% (n=1876), odpowiednio w I i II roku horyzontu BIA. Zatem szacowana liczba pacjentek z rakiem endometrium w I i II roku horyzontu BIA w scenariuszu minimalnym wynosi odpowiednio 11 457 i 11 464 (Tab. 26). Przy powyższych założeniach populację docelową w scenariuszu maksymalnym można oszacować na poziomie [REDACTED] (Tab. 27).

Tab. 26. Liczebność pacjentek z rakiem endometrium w 1. i 2. roku horyzontu BIA (wariant podstawowy, minimalny i maksymalny analizy).

| Parametr             | Scenariusz BIA | I rok BIA | II rok BIA | Źródło                                                                                    |
|----------------------|----------------|-----------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zachorowalność na EC | Podstawowy     | 9510      | 9588       | NFZ, ekstrapolacja danych                                                                 |
|                      | Minimalny      | 7563      | 7712       | KRN, ekstrapolacja danych                                                                 |
|                      | Maksymalny     | 11 457    | 11 464     | Dane NFZ + ekstrapolacja, powiększone o różnicę między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności |

Podsumowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym analizy przedstawiono w Tab. 27.



**Tab. 27. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w różnych wariantach analizy.**

| Krok                                                                        | Parametr                             | Wariant analizy |        |           |        |            |        | Źródło                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|--------|-----------|--------|------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             |                                      | Podstawowy      |        | Minimalny |        | Maksymalny |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                             |                                      | I rok           | II rok | I rok     | II rok | I rok      | II rok |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1.                                                                          | Liczba nowych zachorowań z powodu EC | 9510            | 9588   | 7563      | 7712   | 11 457     | 11 464 | Wariant podst.: NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie)<br>Wariant min.: KRN, ekstrapolacja danych<br>Wariant maks.: NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie) + różnica między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności |
| Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania FIGO                         |                                      |                 |        |           |        |            |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2.                                                                          | % pacjentek w stadium I              | 56,3%           |        | 56,3%     |        | 56,3%      |        | przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                             | Liczba pacjentek                     | 5354            | 5398   | 4258      | 4342   | 6450       | 6454   | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                             | % pacjentek w stadium II             | 24,2%           |        | 24,2%     |        | 24,2%      |        | przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                             | Liczba pacjentek                     | 2301            | 2320   | 1830      | 1866   | 2773       | 2774   | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                             | % pacjentek w stadium III            | 12,3%           |        | 12,3%     |        | 12,3%      |        | przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                             | Liczba pacjentek                     | 1170            | 1179   | 930       | 949    | 1409       | 1410   | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                             | % pacjentek w stadium IV             | 5,9%            |        | 5,9%      |        | 5,9%       |        | przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                             | Liczba pacjentek                     | 561             | 566    | 446       | 455    | 676        | 676    | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Rozkład pacjentek, u których nastąpił nawrót w I i II stopniu zaawansowania |                                      |                 |        |           |        |            |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 3.                                                                          | % w stadium I                        | 7,7%            |        | 7,7%      |        | 7,7%       |        | przegląd literatury, średnia ważona liczbą populacji z 7 badań: Chmyłko 2010, Gottwald 2010, Michalak 2020, Serkies 2013, Karkia 2024, Bidziński 2007, Jeppesen 2016                                                                                                                                     |
|                                                                             | Liczba pacjentek                     | 412             | 416    | 328       | 334    | 497        | 497    | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                             | % w stadium II                       | 18,5%           |        | 18,5%     |        | 18,5%      |        | przegląd literatury, średnia ważona liczbą populacji z 6 badań: Ozgul 2018, Chmyłko 2010, Gottwald 2010, Michalak 2020, Karkia 2024, Jeppesen 2016                                                                                                                                                       |
|                                                                             | Liczba pacjentek                     | 426             | 429    | 339       | 345    | 513        | 513    | oszacowanie na podstawie powyższych założeń                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Rozkład pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego |                                                                          |        |        |        |                         |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|-------------------------|--|
| 4.                                                                                                             | % stadium I z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radio-terapii)   |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | Liczba pacjentek                                                         |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | % stadium II z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radio-terapii)  |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | Liczba pacjentek                                                         |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | % nowozdiagnozowanego sta-<br>dium III                                   |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | Liczba pacjentek                                                         |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | % stadium III z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radio-terapii) |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | Liczba pacjentek                                                         |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | % nowozdiagnozowanego sta-<br>dium IV                                    |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | Liczba pacjentek                                                         |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | % stadium IV z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radio-terapii)  |        |        |        |                         |  |
|                                                                                                                | Liczba pacjentek                                                         |        |        |        |                         |  |
| 5.                                                                                                             | Suma pacjentek spełniających<br>wszystkie powyższe warunki               |        |        |        |                         |  |
| 6.                                                                                                             | % pacjentek z ECOG 0-1                                                   | 100,0% | 100,0% | 100,0% | założenie konserwatywne |  |
|                                                                                                                | Liczba pacjentek                                                         |        |        |        |                         |  |





Tab. 30. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

| Wariant analizy           | Liczebność populacji |        |
|---------------------------|----------------------|--------|
|                           | I rok                | II rok |
| Najbardziej prawdopodobny | ■                    | ■      |
| Minimalny                 | ■                    | ■      |
| Maksymalny                | ■                    | ■      |

## 2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.12-2.1.14 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 31. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

| Populacja                                                                                        | Liczebność populacji |        | Odnosnik do rozdziału i tabeli |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|--------------------------------|
|                                                                                                  | I rok                | II rok |                                |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku                                                     | ■                    | ■      | Rozdział 2.1.2, Tab. 24        |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana                               | 6 467                |        | Rozdział 2.1.3, Tab. 25        |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny | ■                    | ■      | Rozdział 2.1.4, Tab. 30        |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny                 | ■                    | ■      | Rozdział 2.1.4, Tab. 30        |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny                | ■                    | ■      | Rozdział 2.1.4, Tab. 30        |

## 2.2 Opis modelu

Analizę wpływu na budżet (BIA) przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę (Ryc. 4).

Model BIA został opracowany w programie Microsoft Excel w celu oszacowania wpływu na budżet wprowadzenia refundacji pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią, jako opcji leczenia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Struktura modelu została opracowana zgodnie z opublikowanymi wytycznymi dotyczącymi modelowania analizy wpływu na budżet, opublikowanymi przez *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes* (ISPOR).

W modelu obliczana jest różnica w kosztach bezpośrednich poniesionych w scenariuszach: „referencyjnym” (brak refundacji pembrolizumabu) i „nowym” (z refundacją pembrolizumabu u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem trzonu macicy). Różnica w całkowitych kosztach między scenariuszami „referencyjnym” i „nowym” stanowi wpływ na budżet. Model przedstawia również wyniki na jednego pacjenta na miesiąc (PMPM, ang. *per member per month*), na jednego pacjenta na rok (PMPY, ang. *per member per year*) oraz na leczonego pacjenta na miesiąc (PTMPM, ang. *per treated member per month*).

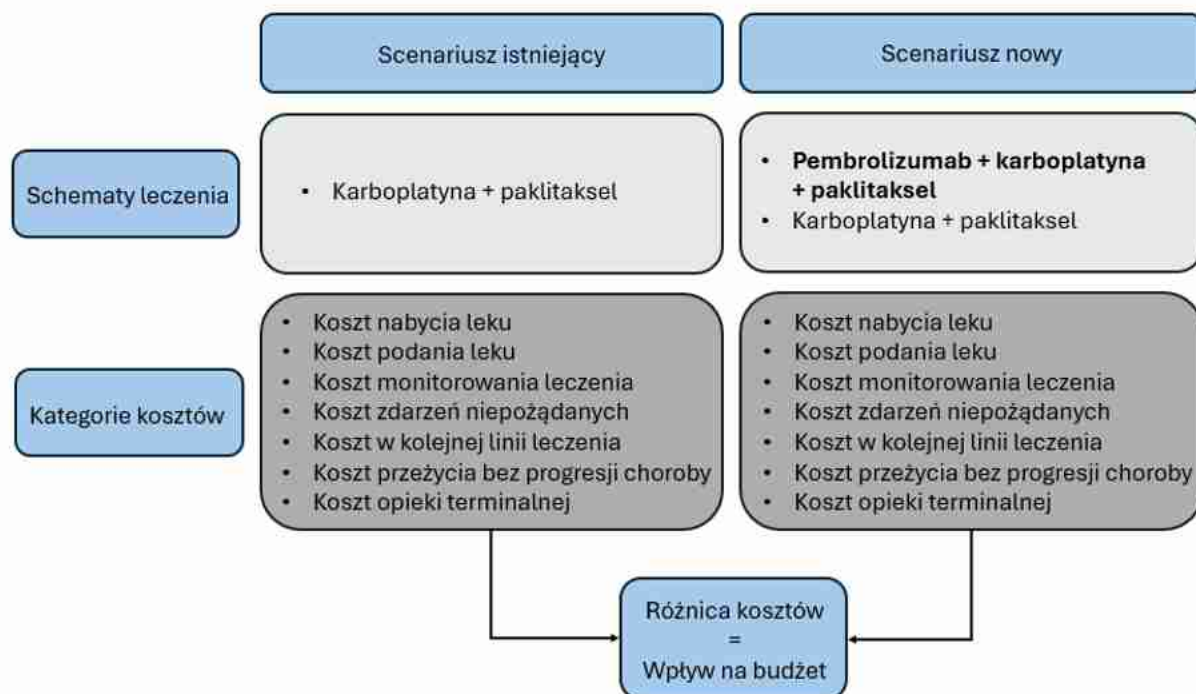
Dane kliniczne oraz dane dotyczące dawkowania leków w modelu opierały się na charakterystykach produktów leczniczych i/lub randomizowanych badaniach klinicznych, jeśli były dostępne. Wszystkie wartości w zakresie wspomnianych parametrów wejściowych mogą być modyfikowane przez użytkownika.

Model obejmuje dane z badania klinicznego KEYNOTE-868 w zakresie parametrów klinicznych dla schematów leczenia uwzględnionych w badaniu tj. karboplatyny z paklitakselem z pembrolizumabem lub bez pembrolizumabu.

W modelu, dane wejściowe zostały pogrupowane w następujące kategorie:

- dane populacyjne: oszacowanie wielkości populacji pacjentów kwalifikującej się do leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawracającego EC na podstawie danych epidemiologicznych; mimo, że dane obliczane są dla danego roku, pacjenci wprowadzani byli do modelu co tydzień przez cały horyzont czasowy,
  - alternatywnie, użytkownik może bezpośrednio wprowadzić liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia (arkusz „*Incident Patients*”),
- dane dotyczące udziału w rynku: obecne udziały w rynku i prognozowane udziały w rynku po wprowadzeniu pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią do leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium,
- dane wejściowe dotyczące leczenia: rozmiar fiołki/opakowania i informacje o cenie, sposób i częstotliwość podawania, częstotliwość monitorowania i czas trwania leczenia,
- koszty jednostkowe: koszty nabycia leków, koszty podawania leków, koszty monitorowania i koszty zdarzeń niepożądanych.

Ryc. 4. Schemat modelu wpływu na budżet.



## 2.3 Perspektywa analizy

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

Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Keytruda® w ramach programu lekowego B.148.

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

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

## 2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy odpowiada czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata). Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. oszacowania analizy wpływu na budżet są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet, który nie może być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. Z kolei wytyczne AOTMiT zalecają stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego



co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Zatem przyjęcie 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet jest usankcjonowane zarówno wytycznymi AOTMiT jak i zapisami wynikającym bezpośrednio z Ustawy refundacyjnej.

Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje II połowę 2025, cały 2026 i I połowę 2027 roku.

## 2.5 Analizowane koszty

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

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia:
  - diagnostyka i monitorowanie w PL,
  - monitorowanie leczenia chemioterapią,
  - monitorowanie po progresji,
- koszty w kolejnej linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano sumaryczne koszty oszacowane w ramach modelu dla analizy ekonomicznej (AE 2024).

### 2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

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

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna, paklitaksel) w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego w trybie refundacji leku w ramach programu lekowego, jako dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia nawrotowego lub zaawansowanego (stadium  $\geq$ IIIB) raka endometrium w drugiej linii (B.148).

Zgodnie z art. 15. Ustawy Refundacyjnej z 2023 roku, do grupy limitowej kwalifikuje się:

1) lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;

2) środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

a) tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,

*b) podobnej skuteczności.*

Po zasięgnięciu opinii Prezesa Agencji, której podstawą jest porównanie wielkości kosztów uzyskiwania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego w danym stanie klinicznym, dopuszcza się w trakcie obowiązywania decyzji refundacyjnej tworzenie odrębnych lub wspólnych grup limitowych oraz dokonanie zmiany w grupach limitowych, która następuje przez zmianę z urzędu decyzji administracyjnej o objęciu refundacją.

Zgodnie z Ustawą Refundacyjną, w brzmieniu zmienionym przez Ustawę z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności na dzień wydania decyzji:

1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

a) wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30 % limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,

b) zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo

c) wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50 % limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50 % - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30 % - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności dokonuje się przy założeniu stosowania jednej DDD dobowo. W przypadku braku DDD kwalifikacji dokonuje się w oparciu o koszt 30-dniowej terapii.

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

- B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”,

- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”,
- B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” (Obwieszczenie MZ).

W związku z powyższym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

### 2.5.1.2 Koszty Keytruda®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego, w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego (PL) B.148: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

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

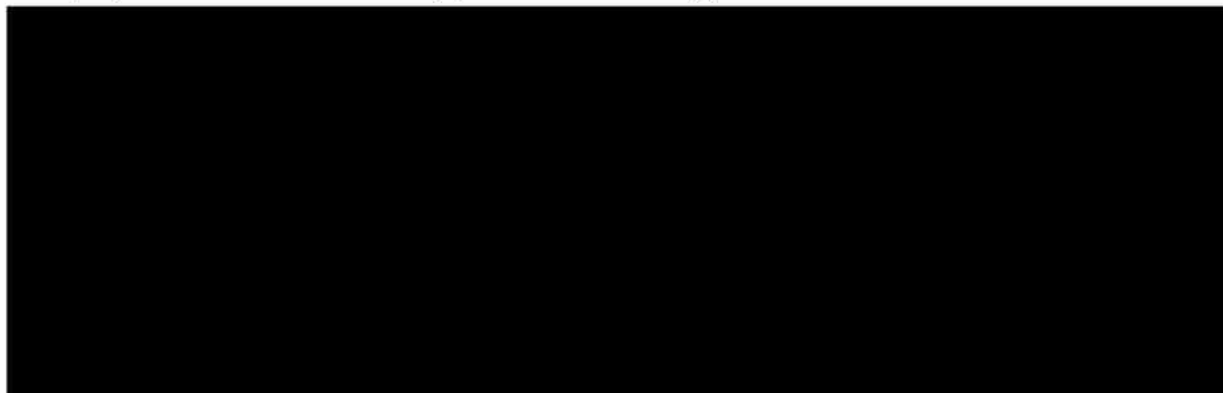
- 1 fiolka 4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS)

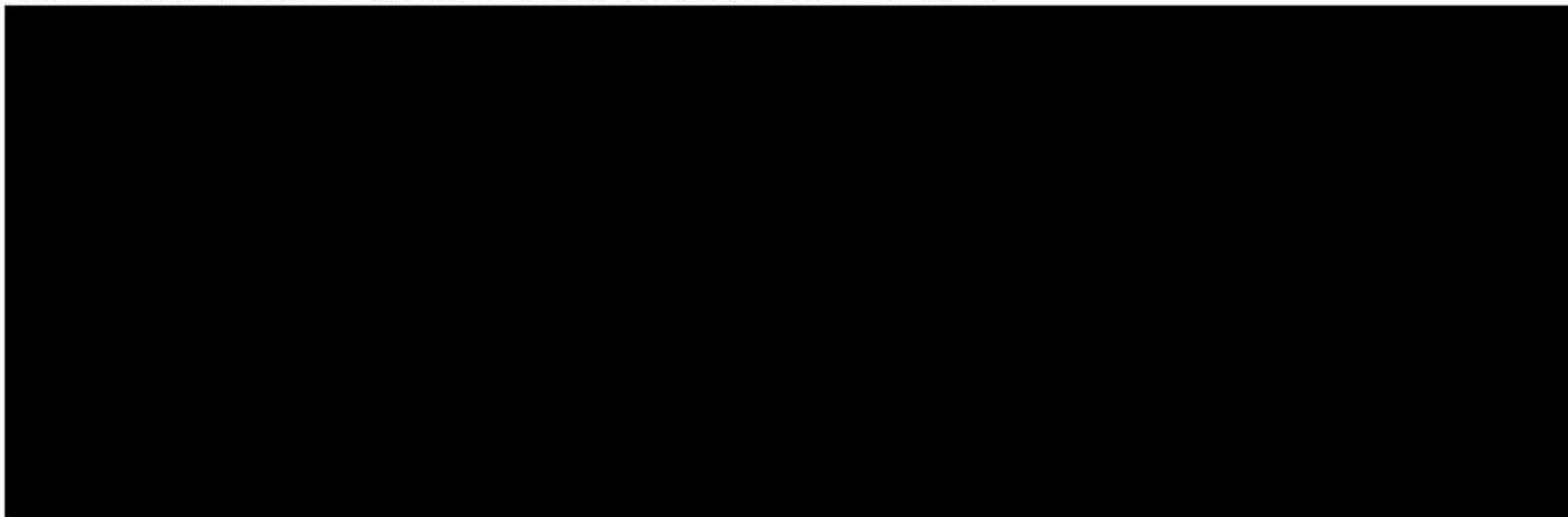
Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania produkt leczniczy Keytruda® może być podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub dawce 400 mg co 6 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania) (ChPL Keytruda®). W przypadku raka trzonu macicy ograniczeniem czasu trwania leczenia, zgodnie z zapisem w ChPL, jest progresja choroby lub toksyczność leczenia. Zgodnie z zapisem proponowanych zmian w PL B.148. w modelu ekonomicznym założono, że pembrolizumab będzie stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel) w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez 6 pierwszych cykli, a następnie w monoterapii w dawce 400 mg co 6 tygodni. Założona w analizie średnia intensywność dawki jest równa 94%. W modelu ekonomicznym czas trwania leczenia pembrolizumabem jest zgodny z przebiegiem krzywej przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) z badania NRG-GY018 (Ryc. 5).



**Ryc. 5. Przebieg krzywych TTD dla pembrolizumabu (względem krzywej PFS) oraz chemioterapii (KM z badania NRG-GY018) (model ekonomiczny).**



Tab. 32. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.



Tab. 33. Koszty za mg chemioterapii (DGL 2024).

| Substancja czynna | Dawka                 | Sposób podania | Dawkowanie    | Średnia intensywność dawki [%] | Liczba cykli leczenia | Koszt NFZ za mg [zł] | Źródło   |
|-------------------|-----------------------|----------------|---------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------|----------|
| karboplatyna      | 750 mg                | dożylnie       | 1 x na 3 tyg. | 98%                            | 6                     | 0,22 zł              | DGL 2024 |
| paklitaksel       | 175 mg/m <sup>2</sup> | dożylnie       | 1 x na 3 tyg. | 99%                            | 6                     | 0,36 zł              | DGL 2024 |

## 2.5.2 Koszty chemioterapii

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z chemioterapią. Zgodnie z protokołem badania NRG-GY018 w skład chemioterapii wchodzi karboplatyna w dawce 5 mg/ml x min oraz paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała podawane raz na 3 tygodnie przez 6 cykli terapii. Charakterystyka chemioterapii nie różni się w zależności od terapii interwencyjną czy komparatora.

Koszt za mg substancji czynnych oszacowano na podstawie dostępnych danych refundacyjnych z ostatniego roku (DGL 2024, dane refundacyjne do sierpnia 2024 r., Tab. 33). Wartość średniej powierzchni ciała, niezbędna do oszacowania potrzebnej dawki podania leku, uwzględniono w modelu ekonomicznym na podstawie wyników z badania NRG-GY018.

W modelu ekonomicznym założono średnią intensywność dawek na poziomie: 98% paklitaksel, 99% karboplatyna. Średnią intensywność dawki określono jako stosunek liczby rzeczywistych cykli leczenia do liczby spodziewanych cykli w badaniu NRG-GY018. Pacjenci stosujący chemioterapię (karboplatyna + paklitaksel) będą ją stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej TTD z badania NRG-GY018 (por. Ryc. 5).

## 2.5.3 Koszty podania

### 2.5.3.1 Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią

Podanie leku Keytruda® razem z chemioterapią będzie odbywać się w 1. dniu cyklu leczenia (21 dni) i rozliczane będzie w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 34.

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

Tab. 34. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 114/2024/DGL ujedn.

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

### 2.5.3.2 Koszty podania chemioterapii

W ramach oszacowania kosztów podania chemioterapii nie związanej z leczeniem w PL zdecydowano się uwzględnić „Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków”, ponieważ obie substancje czynne (karboplatyna, paklitaksel) znajdują się w części A katalogu leków (Zarządzenie 108/2024/DGL ujedn). Zgodnie z opisanym dawkowaniem podanie chemioterapii odbywa się w ciągu jednego dnia. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 35.



Tab. 35. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 108/2024/DGL ujedn.

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

## 2.5.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnią się w zależności od stanu przed progresją i po progresji. Przed progresją wyróżniamy koszty monitorowania związane z leczeniem w ramach PL pembrolizumabem z chemioterapią oraz w ramach leczenia samą chemioterapią. Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnej linii leczenia, a częstość monitorowania będzie u nich taka sama jak przy leczeniu chemioterapią przed progresją.

### 2.5.4.1 Diagnostyka i monitorowania w PL

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego B.148: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” założono, że koszty monitorowania chorych zakwalifikowanych do leczenia w PL będą równe ryczałtowi za diagnostykę w PL B.148. Oszacowanie tego kosztu przedstawiono w Tab. 36.

Z uwagi na fakt, że w rozliczeniach świadczeń PL B.148 nie uwzględnia się kwalifikacji do PL i weryfikacji jego skuteczności, również dla szacowania kosztów terapii lekiem Keytruda® nie uwzględniano kosztów kwalifikacji do PL.

Tab. 36. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.148 (Zarządzenie 114/2024/DGL ujedn.).

| Kod             | Nazwa świadczenia                                                                      | Ryczałt roczny [zł] |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 5.08.08.0000255 | Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium - 1 rok terapii           | 3 302,80            |
| 5.08.08.0000256 | Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium - 2 i kolejny rok terapii | 1 622,40            |
| Średnia         |                                                                                        | 2 462,60            |

### 2.5.4.2 Monitorowanie leczenia chemioterapią

Monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (Tab. 37). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że monitorowanie to odbywać się będzie przy każdorazowym podaniu dawki.

Tab. 37. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 108/2024/DGL ujedn.).

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

Po zakończeniu leczenia, ale jeszcze przed progresją, przyjęto założenie o monitorowaniu stanu pacjenta w ramach wizyt specjalistycznych. Założono, że wizyty będą odbywały się co 3 miesiące (12 tygodni). Koszt wizyty specjalistycznej oszacowano na podstawie wyceny świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (Tab. 38).

Tab. 38. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn.).

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

### 2.5.4.3 Monitorowanie po progresji

Koszty monitorowania leczenia w kolejnej linii po pierwszej progresji nie różniły się w zależności od wcześniejszego leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią czy samą chemioterapią. W ramach leczenia chemioterapią w kolejnych liniach uwzględniano koszty monitorowania wynikające ze świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (por. Tab. 37). Po zakończeniu leczenia chemioterapią w ramach kolejnych linii uwzględniano z kolei koszty monitorowania związane z odbywaniem wizyt specjalistycznych (por. Tab. 38Tab. 38).

### 2.5.5 Koszty kolejnej linii leczenia

Koszty leczenia w kolejnej linii po progresji choroby obejmowały koszty zastosowania dostarlimabu lub pembrolizumabu w ramach PL B.148 lub schematów chemioterapii. [REDACTED]

|            |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Tab. 39. Udziały procentowe schematów leczenia w ramach kolejnej linii po pembrolizumabie w skojarzeniu z chemioterapią - przyszła praktyka kliniczna w ankiecie.

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | ■          |
| [REDACTED] | ■          |
| [REDACTED] | ■          |
| [REDACTED] | ■          |
| [REDACTED] | ■          |
| [REDACTED] | ■          |
| [REDACTED] | ■          |
| [REDACTED] | ■          |

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Tab. 40. Udziały procentowe schematów leczenia w ramach kolejnej linii po chemioterapii - obecna praktyka kliniczna w ankiecie.

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2024 z danymi do sierpnia 2024 r. (Tab. 42, DGL 2024). Koszty dostarlimabu w PL oszacowano na podstawie zużycia leku w pierwszej połowie 2024 r. i danych o kwocie refundacji w pierwszym półroczu 2024 r. (Uchwała Rady NFZ 2024, Raport refundacyjny 2024).

## 2.5.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania leczenia skojarzonego pembrolizumabu z chemioterapią oraz podczas leczenia samą chemioterapią odnotowane w badaniu NRG-GY018. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które w badaniu NRG-GY018 występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion badania (NRG-GY018). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP 2023) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 41).

Tab. 41. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (JGP 2023).



| Działanie niepożądane              | Przypisana JGP                               | Średni koszt hospitalizacji [zł] |
|------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|
| Anemia                             | Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07  | 10 883,80 zł                     |
| Zmniejszona liczba limfocytów      | Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji | 0,00 zł                          |
| Zmniejszona liczba neutrofili      | Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji | 0,00 zł                          |
| Zmniejszona liczba białych krwinek | Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji | 0,00 zł                          |
| Biegunka                           | Średnia wartość hospitalizacji w grupie K26  | 2 789,33 zł                      |
| Neutropenia                        | Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07  | 10 883,80 zł                     |
| Zapalenie płuc                     | Średnia ważona wartość grupy D46, D47, D48   | 4 531,55 zł                      |

Tab. 42. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii w ramach kolejnej linii leczenia po progresji (DGL 2024, Uchwała Rady NFZ 2024, Raport refundacyjny 2024).

| Schemat leczenia                          | Substancja czynna          | Dawka      | Sposób podania | Dawkowanie                 | Koszt NFZ za mg [zł] | Źródło                                          |
|-------------------------------------------|----------------------------|------------|----------------|----------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
| Dostarlimab mono PL B.148                 | Dostarlimab                | 500 mg     | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 27,25 zł             | Uchwała Rady NFZ 2024, Raport refundacyjny 2024 |
|                                           |                            | 0 mg       |                | -                          |                      |                                                 |
|                                           |                            | 1000 mg    |                | 1 x na 6 tyg.              |                      |                                                 |
| Pembrolizumab mono PL B.148               | Pembrolizumab              | 200 mg     | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | [REDACTED]           | [REDACTED]                                      |
|                                           |                            | 0 mg       |                | -                          |                      |                                                 |
|                                           |                            | 400 mg     |                | 1 x na 6 tyg.              |                      |                                                 |
| Karboplatyna + doksorubicyna lipo-somalna | Doksorubicyna lipo-somalna | 40 mg/m2   | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 25,55 zł             | DGL 2024                                        |
|                                           | Karboplatyna               | 750 mg     | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 0,22 zł              | DGL 2024                                        |
| Karboplatyna + gemcytabina                | Gemcytabina                | 1000 mg/m2 | dożylnie       | 1. i 8. dzień 3 tyg. cyklu | 0,05 zł              | DGL 2024                                        |
|                                           | Karboplatyna               | 750 mg     | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 0,22 zł              | DGL 2024                                        |
| Karboplatyna + doksorubicyna              | Doksorubicyna              | 60 mg/m2   | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 0,64 zł              | DGL 2024                                        |
|                                           | Karboplatyna               | 750 mg     | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 0,22 zł              | DGL 2024                                        |
| Cisplatyna + doksorubicyna                | Cisplatyna                 | 20 mg/m2   | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 0,52 zł              | DGL 2024                                        |
|                                           | Doksorubicyna              | 60 mg/m2   | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 0,64 zł              | DGL 2024                                        |
| Doksorubicyna lipo-somalna                | Doksorubicyna lipo-somalna | 40 mg/m2   | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 25,55 zł             | DGL 2024                                        |
| Doksorubicyna                             | Doksorubicyna              | 60 mg/m2   | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 0,64 zł              | DGL 2024                                        |
| Karboplatyna                              | Karboplatyna               | 750 mg     | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 0,22 zł              | DGL 2024                                        |
| Cisplatyna                                | Cisplatyna                 | 50 mg/m2   | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 0,52 zł              | DGL 2024                                        |
| Paklitaksel                               | Paklitaksel                | 80 mg/m2   | dożylnie       | 1 x na 3 tyg.              | 0,36 zł              | DGL 2024                                        |

## 2.5.7 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 43) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2020 roku (Hospicjum 2020). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz taryfikacji świadczeń wg AOTMiT (Tab. 44).

Tab. 43. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).

| Świadczenie                                                                                                                                            | Liczba osobodni w 2020 | Liczba pacjentów objętych opieką | Średnia liczba osobodni na pacjenta | Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2020 roku [%] | Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Domowa opieka hospicyjna                                                                                                                               | 59 567                 | 818                              | 73                                  | 89%                                                           | 4 101,87                                |
| Opieka stacjonarna                                                                                                                                     | 7 455                  | 257                              | 29                                  | 11%                                                           | 9 940,04                                |
| Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku) |                        |                                  |                                     |                                                               | 4 751,26                                |

\* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia

Tab. 44. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn.).

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia                                                   | Jednostka  | Wycena punktu | Koszt [zł] |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------|------------|---------------|------------|
| 5.15.00.0000146 | Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym | osobodzień | 6,10 zł       | 342,76     |
| 5.15.00.0000149 | Osobodzień w hospicjum domowym                                      | osobodzień | 1,00 zł       | 56,19      |



## 2.6 Scenariusze analizy

### 2.6.1 Scenariusz istniejący

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

W scenariuszu istniejącym osoby z populacji docelowej są leczone schematem chemioterapii tj. karboplatiną i paklitakselem, co wiąże się z generowaniem kosztów leków, podania leków, monitorowania leczenia (monitorowanie leczenia chemioterapią, monitorowanie po progresji), kolejnej linii leczenia i leczenia zdarzeń niepożądanych.

### 2.6.2 Scenariusze nowe

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

Scenariusz nowy podobnie jak scenariusz istniejący analizowano w 3 wariantach:

- podstawowym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Warianty różniły się liczebnością populacji wynikającą z przyjętych różnych wartości zapadalności na raka endometrium w ciągu roku. Szczegóły przedstawiono w Tab. 45.

W analizie przyjęto, [REDACTED]

Tab. 45. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

| Zmienna testowana                         | Wariant najbardziej prawdopodobny | Wariant minimalny | Wariant maksymalny | Uzasadnienie zmienności |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|
| Zapadalność na EC w I roku horyzontu BIA  | 9510                              | 7563              | 11 457             | Rozdział 2.1.4          |
| Zapadalność na EC w II roku horyzontu BIA | 9588                              | 7712              | 11 464             |                         |

## 2.7 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości założono zmienność następujących parametrów:

- odsetek pacjentek stosujących się do zaleceń medycznych, w tym systematycznego przyjmowania leków (ang. *treatment compliance*) (scenariusz A),
- liczebność populacji docelowej (scenariusz B).

W ramach scenariusza A analizy wrażliwości odstępiono od uwzględnienia różnych odsetków w zakresie systematycznego przyjmowania leków przez pacjentów (ang. *treatment compliance*) tj. pembrolizumabu, karboplatyny w ramieniu pembrolizumabu, paklitakselu w ramieniu pembrolizumabu oraz karboplatyny i paklitakselu w ramieniu komparatora z badania KEYNOTE-868. W analizie wrażliwości przyjęto 100%-ową zgodność w zakresie stosowania leków zgodne z zalecaniami medycznymi dla każdego z analizowanych leków.

W ramach scenariusza B analizy wrażliwości testowano odsetek pacjentek z nawrotami w I i II stadium raka endometrium w oparciu o dane z publikacji Michalak 2020, wskazujące najwyższe spośród pozostałych, odpowiednio 5 i 6 badań uwzględnionych w scenariuszu podstawowym analizy, odsetki pacjentek, które z kolei uwzględniono we wniosku refundacyjnym dla leku Keytruda® w 2. linii leczenia raka endometrium (BIA Keytruda 2024c). W analizie wrażliwości w szacowaniu populacji docelowej odsetek nawrotów w I i II stadium nowotworu przyjęto na poziomie odpowiednio 21,3% i 41,8%.

Podsumowanie zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 46. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

| Scenariusz analizy | Zmienna testowana                                                                                                         | Wartość podstawowa                                                                                                                                                                                                                | Wartość przyjęta w scenariuszu                                                                                                         | Uzasadnienie zmienności                                                                                                                     |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A                  | Postępowanie zgodnie z zaleceniami medycznymi, w tym systematyczne przyjmowanie leków (ang. <i>treatment compliance</i> ) | Ramię pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel:<br>0,941; 0,981 i 0,980 (odpowiednio dla kolejnych komponentów schematu)<br>Ramię karboplatyna + paklitaksel:<br>0,986 i 0,982 (odpowiednio dla kolejnych komponentów schematu) | 1 (100%) dla wszystkich komponentów leczenia                                                                                           | Konserwatywne założenie o przestrzeganiu dawki i czasu przyjęcia leku przez pacjenta zgodnie ze zleconym schematem na poziomie 100%.        |
| B                  | Odsetek pacjentek z nawrotem w I i II stadium zaawansowania raka endometrium                                              | I stadium: 7,7%<br>II stadium: 18,5%<br>(jako średnia ważona liczbą populacji z odpowiednio 7 i 6 badaniami)                                                                                                                      | I stadium: 21,3%<br>II stadium: 41,8%<br>(dane z publikacji Michalak 2020, uwzględnione we wniosku refundacyjnym w BIA Keytruda 2024c) | Zastosowanie bardziej konserwatywnego podejścia uwzględniającego najwyższe odsetki pacjentek z nawrotami w I i II stadium raka endometrium. |

## 3 Wyniki

### 3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

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

### 3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

W przypadku utrzymania się obecnej sytuacji wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji wskazanej we wniosku wyniosą [REDACTED]

[REDACTED] Całkowite koszty dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [REDACTED]  
[REDACTED]

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu zostały oszacowane w scenariuszu z RSS na [REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w Tab. 47.



Tab. 47. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

| Kategoria kosztów                              | Perspektywa NFZ (bez RSS) |        | Perspektywa NFZ (z RSS) |        |
|------------------------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                                | I rok                     | II rok | I rok                   | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b>                   |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty leków</b>                            |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| w tym pembrolizumab [zł]                       | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty podania leków</b>                    |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>           |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b>        |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>            |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty przeżycia bez progresji choroby*</b> |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty opieki terminalnej</b>               |                           |        |                         |        |

|                                                |  |  |  |  |
|------------------------------------------------|--|--|--|--|
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                       |  |  |  |  |
| <b>Scenariusz nowy</b>                         |  |  |  |  |
| <b>Koszty leków</b>                            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| w tym pembrolizumab [zł]                       |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty podania leków</b>                    |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>           |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b>        |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty przeżycia bez progresji choroby*</b> |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty opieki terminalnej</b>               |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |

|                                                |  |  |  |  |
|------------------------------------------------|--|--|--|--|
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                       |  |  |  |  |
| <b>Koszty inkrementalne</b>                    |  |  |  |  |
| <b>Koszty leków</b>                            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| w tym pembrolizumab [zł]                       |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty podania leków</b>                    |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>           |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b>        |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty przeżycia bez progresji choroby*</b> |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty opieki terminalnej</b>               |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |



|                   |               |                |  |  |
|-------------------|---------------|----------------|--|--|
| Koszty sumaryczne | 49 189 975,25 | 156 069 616,85 |  |  |
|-------------------|---------------|----------------|--|--|

\*koszt wyodrębniony zgodnie ze strukturą modelu, obejmuje koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia

### 3.3 Scenariusz minimalny

Obecne wydatki płatnika na leczenie populacji wskazanej we wniosku w scenariuszu minimalnym wynoszą [REDACTED] Całkowite koszty dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS [REDACTED]

Dodatkowe wydatki płatnika zostały oszacowane w scenariuszu z RSS na [REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w Tab. 48.

Tab. 48. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.

| Kategoria kosztów                              | Perspektywa NFZ (bez RSS) |        | Perspektywa NFZ (z RSS) |        |
|------------------------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                                | I rok                     | II rok | I rok                   | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b>                   |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty leków</b>                            |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| w tym pembrolizumab [zł]                       | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty podania leków</b>                    |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>           |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b>        |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>            |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty przeżycia bez progresji choroby*</b> |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty opieki terminalnej</b>               |                           |        |                         |        |



|                                                |  |  |  |  |
|------------------------------------------------|--|--|--|--|
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                       |  |  |  |  |
| <b>Scenariusz nowy</b>                         |  |  |  |  |
| <b>Koszty leków</b>                            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| w tym pembrolizumab [zł]                       |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty podania leków</b>                    |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>           |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b>        |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty przeżycia bez progresji choroby*</b> |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty opieki terminalnej</b>               |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |

|                                                |  |  |  |  |
|------------------------------------------------|--|--|--|--|
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                       |  |  |  |  |
| <b>Koszty inkrementalne</b>                    |  |  |  |  |
| <b>Koszty leków</b>                            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| w tym pembrolizumab [zł]                       |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty podania leków</b>                    |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>           |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b>        |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty przeżycia bez progresji choroby*</b> |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty opieki terminalnej</b>               |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |

|                   |               |                |  |  |
|-------------------|---------------|----------------|--|--|
| Koszty sumaryczne | 39 119 220,07 | 124 930 011,55 |  |  |
|-------------------|---------------|----------------|--|--|

\*koszt wyodrębniony zgodnie ze strukturą modelu, obejmuje koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia



### 3.4 Scenariusz maksymalny

Obecne wydatki płatnika na leczenie populacji wskazanej we wniosku w scenariuszu maksymalnym wynoszą [REDACTED] Całkowite koszty dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowe wydatki płatnika zostały oszacowane w scenariuszu z RSS [REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w Tab. 49.

Tab. 49. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.

| Kategoria kosztów                              | Perspektywa NFZ (bez RSS) |        | Perspektywa NFZ (z RSS) |        |
|------------------------------------------------|---------------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                                | I rok                     | II rok | I rok                   | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b>                   |                           |        |                         |        |
| <b>Koszty leków</b>                            |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| w tym pembrolizumab [zł]                       | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty podania leków</b>                    |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>           |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b>        |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>            |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty przeżycia bez progresji choroby*</b> |                           |        |                         |        |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 | ■                         | ■      | ■                       | ■      |
| <b>Koszty opieki terminalnej</b>               |                           |        |                         |        |

|                                                |  |  |  |  |
|------------------------------------------------|--|--|--|--|
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                       |  |  |  |  |
| <b>Scenariusz nowy</b>                         |  |  |  |  |
| <b>Koszty leków</b>                            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| w tym pembrolizumab [zł]                       |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty podania leków</b>                    |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>           |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b>        |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty przeżycia bez progresji choroby*</b> |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty opieki terminalnej</b>               |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |



|                                                |  |  |  |  |
|------------------------------------------------|--|--|--|--|
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty sumaryczne</b>                       |  |  |  |  |
| <b>Koszty inkrementalne</b>                    |  |  |  |  |
| <b>Koszty leków</b>                            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| w tym pembrolizumab [zł]                       |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty podania leków</b>                    |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty monitorowania leczenia</b>           |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty w kolejnej linii leczenia</b>        |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>            |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty przeżycia bez progresji choroby*</b> |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |
| <b>Koszty opieki terminalnej</b>               |  |  |  |  |
| pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł] |  |  |  |  |
| cisplatyna + karboplatyna [zł]                 |  |  |  |  |

|                   |               |                |  |  |
|-------------------|---------------|----------------|--|--|
| Koszty sumaryczne | 59 260 730,44 | 187 208 299,76 |  |  |
|-------------------|---------------|----------------|--|--|

\*koszt wyodrębniony zgodnie ze strukturą modelu, obejmuje koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia

### 3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 2.7. Wyniki analizy przedstawiono w Tab. 50.

Wykazano, że zmiana założenia dotyczącego odsetka pacjentek stosujących się do zaleceń medycznych, w tym systematycznego przyjmowania leków (ang. *treatment compliance*) i przyjęcie 100% stosowania się do zaleceń lekarza spowoduje wzrost wydatków budżetowych o ok. 7%, zarówno w I jak i II roku analizy. Z kolei zmiana założenia w zakresie liczebności populacji (odsetek nawrotów w I i II stadium raka endometrium przyjęty za danymi z publikacji Michalak 2020) spowoduje wzrost wydatków budżetowych o ok. 25% zarówno w I jak i II roku analizy.

Tab. 50. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ.

| Scenariusz analizy    | I rok (zł) | Zmiana vs. scenariusz podstawowy  | II rok (zł) | Zmiana vs. scenariusz podstawowy  |
|-----------------------|------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| Scenariusz podstawowy |            |                                   |             |                                   |
| A                     |            | wzrost dodatkowych wydatków o 7%  |             | wzrost dodatkowych wydatków o 7%  |
| B                     |            | wzrost dodatkowych wydatków o 25% |             | wzrost dodatkowych wydatków o 25% |



## 4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® stosowanym w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej tj. karboplatyny z paklitaksem.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków, monitorowania leczenia (diagnostyka i monitorowanie w PL, monitorowanie leczenia chemioterapią, monitorowanie po progresji), leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty w kolejnej linii leczenia, koszty przeżycia oraz koszty opieki terminalnej. Nie analizowano innych kosztów, gdyż nie stanowiły kosztów różnicujących analizowane terapie. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) i leczenie całości populacji docelowej (100%) chemioterapią (karboplatyna i paklitaksel) oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację Keytruda® w omawianym wskazaniu w ramach programu lekowego B.148.

Poszczególne scenariusze (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Do parametru, na podstawie których docelowa liczba pacjentek ulegała zmianie w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy należała liczba zachorowań na raka endometrium. Liczbę nowych zachorowań z powodu raka endometrium w scenariuszu podstawowym przyjęto za danymi z NFZ. Źródłem danych o zapadalności na raka trzonu macicy w Polsce są także dane KRN. Dane KRN wydają się jednak niedoszacowane względem danych NFZ i w 2022 roku różnica ta wyniosła 35,1%. W scenariuszach minimalnym i maksymalnym uwzględniono zatem dane KRN, przy czym różnicę między danymi raportowanymi przez NFZ a KRN wykorzystano do zbudowania scenariusza maksymalnego analizy, poprzez dodanie jej do danych o liczbie nowych zachorowań wg NFZ.

W analizie przyjęto [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

Ograniczeniem analizy może być pewna rozbieżność danych dotyczących liczby zachorowań na raka endometrium w Polsce. Najnowsze dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za 2022 rok wskazały, że liczba zachorowań na raka endometrium w Polsce wyniosła 9239, z kolei dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazały na 5995 nowych pacjentek z rakiem trzonu macicy w tym samym roku. Niedoszacowanie danych KRN względem danych NFZ wyniosło 35,1% za 2022 rok. W raporcie Więckowska 2015, w którym analizie poddano najważniejsze pod kątem występowania nowotwory żeńskich narządów płciowych, w tym raka trzonu macicy ustalono, że baza KRN cechuje się niedoszacowaniem rzędu 14-17%. Dane od 2016 roku, zarówno wskazywane przez NFZ jak i KRN, wskazują na stopniowy wzrost zapadalności na raka trzonu macicy. Obecne zachwianie ogólnej tendencji jest prawdopodobnie konsekwencją zaległości diagnostycznych związanych z pandemią COVID-19.

Biorąc pod uwagę to, że dane z KRN wydają się niedoszacowane, szczególnie w odniesieniu do danych Narodowego Funduszu Zdrowia, do oszacowania liczby nowych zachorowań na raka endometrium w ciągu roku w scenariuszu podstawowym, konserwatywnie przyjęto dane NFZ. W celu wyznaczenia prognozy zachorowań na raka endometrium na kolejne lata założono stały przyrost liczby zachorowań, który wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących zachorowalności odnotowywanych w latach 2017-2019. W prognozowaniu zapadalności nie uwzględniono danych z lat 2020-2022, aby wykluczyć efekt pandemii COVID-19. Na podstawie analizy wzrostu nowych przypadków zachorowań na raka endometrium między 2017 a 2018 oraz między 2018 a 2019 rokiem przyjęto średni wzrost nowych zachorowań rocznie na poziomie 78. Za BIA Jemperi 2024 przyjęto, że średni wzrost liczby zachorowań na raka endometrium na poziomie 78 nowych zachorowań rocznie będzie stały w kolejnych latach analizy. W związku z przyjętym 2-letnim horyzontem analizy wpływu na budżet oraz mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje II połowę 2025, cały 2026 i I połowę 2027 roku. Liczbę nowych zachorowań z powodu raka trzonu macicy na podstawie danych KRN uwzględniono w scenariuszu minimalnym analizy. Podobnie jak w scenariuszu podstawowym analizy wyznaczono prognozę danych KRN na kolejne lata. Do danych KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka trzonu macicy w latach 2023-2027. Z kolei w scenariuszu maksymalnym analizy do danych NFZ dotyczących zapadalności na raka endometrium, przyjętych w scenariuszu podstawowym, dodano różnicę między danymi raportowanymi przez NFZ i KRN w zakresie nowych przypadków zachorowań na raka endometrium. Podejście to miało na celu przetestowanie jak najszerszej wejściowej liczebności populacji z rakiem endometrium w Polsce, która dalej posłużyła do oszacowania populacji docelowej. Ponadto to, z racji tego, że brak

jest wiążących wniosków co do tego, które źródło danych prezentuje wyższą wiarygodność w analizie uwzględniono zarówno dane NFZ jak i KRN.

Kolejnym ograniczeniem analizy może być niewystarczająca ilość danych epidemiologicznych na niektórych etapach szacowania populacji docelowej. W toku przeglądu badań nie odnaleziono żadnych danych dotyczących polskiej populacji, które pozwoliłyby oszacować odsetek pacjentek z pierwotnie zaawansowanym (stadium III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotnym rakiem endometrium, które w 1. linii leczenia mogłyby stosować chemioterapię. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozkład odsetków pacjentek z rakiem endometrium (stadium I-IV) odnaleziono w 4 publikacjach: Chmyłko 2010, Więckowska 2015, Stachowicz 2021 i Herbst 2023. Trzy spośród czterech odnalezionych publikacji dotyczyły badań przeprowadzonych w polskiej populacji (Chmyłko 2010, Więckowska 2015, Stachowicz 2021), z kolei jedna publikacja obejmowała dane dla pacjentek z populacji Szwecji (Herbst 2023). Celem zachowania spójności z poprzednimi wnioskami refundacyjnymi dotyczącymi raka endometrium (BIA Jemperli 2022, BIA Jemperli 2024, BIA Keytruda 2024) uwzględniono wszystkie cztery źródła danych, uwzględniając średnią arytmetyczną ze wskazywanych odsetków pacjentek w danym stadium. Średni odsetek pacjentek w danym stadium zaawansowania raka endometrium na podstawie czterech przytoczonych badań oszacowano na poziomie: 56,3%, 24,2%, 12,3% i 5,9% odpowiednio dla I, II, III i IV stadium zaawansowania wg FIGO.

Pewne ograniczenie może stanowić także szeroki zakres odsetków pacjentek z nawrotami w I i II stopniu zaawansowania raka endometrium tj. odpowiednio od 5,7% do 21,3% oraz od 12,3% do 41,8%, raportowanych w odnalezionych badaniach. Do oszacowania odsetka pacjentek z nawrotami w I i II stadium zaawansowania nowotworu uwzględniono 8 badań (Bidziński 2007, Chmyłko 2010, Gottwald 2010, Serkies 2013, Jeppesen 2016, Ozgul 2018, Michalak 2020, Karkia 2024), w tym 7 z danymi dla I stadium i 6 z danymi dla II stadium. Cztery spośród ośmiu analizowanych publikacji obejmowały badania przeprowadzone na terenie Polski (Bidziński 2007, Chmyłko 2010, Gottwald 2010 i Michalak 2020), z kolei w pozostałych publikacjach raportowano dane z krajów europejskich takich jak: Dania, Turcja czy Wielka Brytania. Ze względu na wskazywane pewne rozbieżności w zakresie odsetków pacjentek z nawrotem w I i II stopniu zaawansowania nowotworu w poszczególnych badaniach zdecydowano o wyznaczeniu średniej dotyczącej odsetka pacjentek, u których nastąpił nawrót, zarówno w I jak II stopniu zaawansowania nowotworu, ważonej liczebnością populacji w danym stadium choroby w badaniu. Liczebność populacji w poszczególnych zakwalifikowanych badaniach wahała się od 81 do 2077 pacjentów. Odsetek nawrotów wśród pacjentek w I i II stopniu zaawansowania raka endometrium oszacowano odpowiednio na poziomie 7,7% i 18,5%. Skrajne wartości odsetków pacjentek z nawrotami prezentowane w publikacji Michalak 2020, tj. na poziomie 21,3 i 41,8%, przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

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

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



## 6 Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Keytruda® będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego. Należy jednocześnie wskazać, że obecnie w Polsce nie istnieje żaden program lekowy dotyczący 1. linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego. Dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia nawrotowego lub zaawansowanego (stadium  $\geq$ IIIB) raka endometrium po wystąpieniu progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii zawierającego platynę (leczenie w drugiej linii) (B.148), byłoby odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne. Keytruda® w leczeniu skojarzonym z chemioterapią zapewnia znaczącą poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do leczenia standardowego karboplatiną i paklitaksem. Należy podkreślić, że byłaby to pierwsza refundowana terapia anty-PD-1, która stosowana jako terapia dodana do aktualnego standardu leczenia istotnie wpływa na poprawę efektów zdrowotnych we wnioskowanej grupie pacjentów, niezależnie od statusu MMR.

## 7 Aneks

### 7.1 Projekt programu lekowego

Przedłożona propozycja programu lekowego zawiera treści obecnie istniejącego PL B.148 dot. leczenia nawrotowego lub zaawansowanego (stadium  $\geq$ IIIB) raka endometrium (2. linia leczenia).

Załącznik B.148.

#### LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ŚWIADCZENIOBIORCY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>W programie finansuje się leczenie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dostarlimab,</li> <li>2) pembrolizumab.</li> </ol> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii</b></p> | <p><b>1. Dawkowanie w pierwszej linii</b></p> <p><b>1.1. Pembrolizumab</b></p> <p>Początkowo pembrolizumab stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią. Następnie pembrolizumab stosowany jest w monoterapii.</p> <p>Zalecana dawka pembrolizumabu:</p> <p>6 pierwszych dawek po 200 mg co 3 tygodnie, a następnie dawki po 400 mg co 6 tygodni.</p> <p>Chemioterapia (6 cykli):</p> | <p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny;</li> <li>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaminowej (ALT);</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej;</li> <li>6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT);</li> </ol> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzenie pierwotnie zaawansowanego (stadium III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium, o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;</li> <li>2) brak wcześniejszego leczenia raka endometrium za pomocą chemioterapii systemowej; dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie chemioterapii w leczeniu uzupełniającym, o ile czas od zakończenia leczenia wynosi więcej niż 12 miesięcy;</li> <li>3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</li> <li>4) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>5) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</li> <li>8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczyicy i bielactwa;</li> <li>9) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</li> <li>11) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</li> </ol> | <p>paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> pc. + karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml x min.</p> <p><b>2. Dawkowanie w drugiej linii</b></p> <p><b>1.1. Dostarlimab</b></p> <p>Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach (3 tygodnie pomiędzy cyklem 4, a cyklem 5).</p> <p><b>1.2. Pembrolizumab</b></p> <p>Zalecana dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</p> <p>Nie dopuszcza się możliwości zamiany leków (z dostarlimabu na pembrolizumab albo z pembrolizumabu na dostarlimab).</p> <p><b>3. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT);</li> <li>8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4;</li> <li>9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>10) badanie TK lub MR jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>11) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny;</li> <li>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alani nowej (ALT);</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej;</li> <li>6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT);</li> <li>7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT);</li> <li>8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4;</li> </ol> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.<br/>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>2. Kryteria kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem lub dostarlimabem w drugiej linii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium <math>\geq</math>IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;</li> <li>2) niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;</li> <li>3) wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii zawierającego platynę;</li> <li>4) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu;</li> </ol> |  | <p>9) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Dostarlimab – badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące.</p> <p>Pembrolizumab – badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 3 lub co 6 tygodni (tzn. przed każdym podaniem, w zależności od wybranego schematu podawania) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące.</p> <p><b>2.2. Monitorowanie skuteczności</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała powinny być wykonywane co 3 miesiące przez 12 miesięcy i następnie co 6 miesięcy;</li> <li>2) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,</li> <li>b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),</li> </ol> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</p> <p>6) wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii;</p> <p>7) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>8) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;</p> <p>9) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>12) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>14) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>15) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> |  | <p>c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na dostarczone albo pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, potwierdzonej na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni;</li> <li>3) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG w przypadku leczenia drugiej linii lub obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według skali ECOG w przypadku leczenia pierwszej linii;</li> <li>4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> </ol> |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>7) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p> |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

## 7.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 51. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).

| Wymaganie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Rozdział/Tabela                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| § 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.                                                                                                                                                                                               | Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 18 września 2024                                                                                                                      |
| § 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;</li> </ul> </li> </ul>                                                                             | Rozdział 2.1.1<br>Rozdział 2.1.2<br>Rozdział 2.1.3                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>                                                                                                                                                                                     | Rozdział 2.1.4                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;</li> </ul>                                                                                       | Rozdział 3.1                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...);</li> </ul> | Rozdział 3.2                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>     | Rozdział 3.2                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);</li> </ul>                                                                                                                                                                                                    | Rozdział 3.2                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wariant minimalny rozdział 3.3<br>Wariant maksymalny rozdział 3.4                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                            | Rozdział 2.1.4, Tab. 27, Tab. 30                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;</li> </ul>                                                                                                                                                         | Rozdział 2.5.1.1                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                       | Dokument załączono                                                                                                                                                            |
| § 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.4                                                                                                           |
| § 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.        | Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. |
| § 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Wykonano                                                                                                                                                                      |



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

## Spis rysunków

|                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ryc. 1. Zachorowalność na raka endometrium według danych NFZ (NFZ 2022). ....                                                                                       | 30 |
| Ryc. 2. Porównanie liczby zachorowań na raka endometrium w Polsce według dostępnych danych KRN, KRN z korektą (na podstawie publikacji Więckowska 2015) i NFZ. .... | 31 |
| Ryc. 3. Liczba zachorowań na raka endometrium w Polsce według dostępnych danych KRN i estymacja danych.....                                                         | 39 |
| Ryc. 4. Schemat modelu wpływu na budżet. ....                                                                                                                       | 46 |
| Ryc. 5. Przebieg krzywych TTD dla pembrolizumabu (względem krzywej PFS) oraz chemioterapii (KM z badania NRG-GY018) (model ekonomiczny). ....                       | 50 |

## Spis tabel

|                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO. ....                                                                                                                              | 7  |
| Tab. 2. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych i dzieci od 12 r.ż. (wiek 10+). ....                                                                         | 13 |
| Tab. 3. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....                                                             | 14 |
| Tab. 4 Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą. ....                                                                                                                                 | 16 |
| Tab. 5 Szacowanie współczynnika progresji po platynach. ....                                                                                                                                           | 18 |
| .....                                                                                                                                                                                                  | 18 |
| Tab. 7. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, niezakwalifikowanych do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 wynosi $\geq 10$ . .... | 20 |
| Tab. 8. Oszacowanie liczby pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami. ....                                                                                | 20 |
| Tab. 9. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....                                                         | 21 |
| Tab. 10 Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem przetyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....                                                                               | 22 |
| Tab. 11 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....                                                     | 22 |
| Tab. 12. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....                                                                        | 24 |
| Tab. 13. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....                                                                                | 24 |
| Tab. 14. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....                                                                         | 25 |
| Tab. 15. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przetykowo żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem. ....                                 | 27 |
| Tab. 16. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie. ....                                                                                                                | 28 |
| Tab. 17. Wyznaczenie niedoszacowania danych KRN dotyczących zapadalności na raka endometrium w latach 2010-2012 (Więckowska 2015). ....                                                                | 32 |
| Tab. 18. Liczba nowych zachorowań na raka endometrium według danych NFZ (NFZ 2022). ....                                                                                                               | 32 |
| Tab. 19. Liczebność pacjentek z rakiem endometrium w 1. i 2. roku horyzontu BIA. ....                                                                                                                  | 33 |
| Tab. 20. Rozkład stadiów zaawansowania I-IV wśród pacjentek z rakiem endometrium na podstawie danych literaturowych: Chmylko 2010, Więckowska 2015, Herbst 2023, Stachowicz 2021. ....                 | 33 |
| Tab. 21. Odsetek pacjentek, u których nastąpił nawrót w stopniu zaawansowania I-II na podstawie danych literaturowych. ....                                                                            | 34 |

|                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| .....                                                                                                                                                                                                 | 35 |
| Tab. 23. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. ....                                                                                         | 36 |
| Tab. 24. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. ....                                                                                                                                   | 37 |
| Tab. 25. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. ....                                                                                                          | 38 |
| Tab. 26. Liczebność pacjentek z rakiem endometrium w 1. i 2. roku horyzontu BIA (wariant podstawowy, minimalny i maksymalny analizy). ....                                                            | 40 |
| Tab. 27. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w różnych wariantach analizy. ....                                                                                                      | 41 |
| Tab. 28. Liczebności populacji leczonych pembrolizumabem w kolejnych latach refundacji w scenariuszach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym analizy. ....                             | 43 |
| .....                                                                                                                                                                                                 | 43 |
| Tab. 30. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. ....                       | 44 |
| Tab. 31. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji. ....                                                                                                                                   | 44 |
| Tab. 32. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę. ....                                                                                                          | 51 |
| Tab. 33. Koszty za mg chemioterapii (DGL 2024). ....                                                                                                                                                  | 51 |
| Tab. 34. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 114/2024/DGL ujedn. ....                                                                                                  | 52 |
| Tab. 35. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 108/2024/DGL ujedn. ....                                                                                      | 53 |
| Tab. 36. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.148 (Zarządzenie 114/2024/DGL ujedn.). ....                                                                                                | 53 |
| Tab. 37. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 108/2024/DGL ujedn.). ....                                                                                                      | 53 |
| Tab. 38. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn.). ....                                                                                        | 54 |
| .....                                                                                                                                                                                                 | 54 |
| .....                                                                                                                                                                                                 | 55 |
| Tab. 41. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (JGP 2023). ....                                                                                           | 55 |
| Tab. 42. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii w ramach kolejnej linii leczenia po progresji (DGL 2024, Uchwała Rady NFZ 2024, Raport refundacyjny 2024). .... | 57 |



|                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 43. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020). .....              | 58 |
| Tab. 44. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn.). ..                                                                    | 58 |
| Tab. 45. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego. ....                                                                                         | 59 |
| Tab. 46. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....                                                                                  | 60 |
| Tab. 47. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego. ....                                                                     | 62 |
| Tab. 48. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego. ....                                                                                     | 67 |
| Tab. 49. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego. ....                                                                                    | 72 |
| Tab. 50. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ. ....                            | 76 |
| Tab. 51. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.). .... | 88 |

## Bibliografia

- ACS 2016 American Cancer Society, Cancer Treatment & Survivorship, Facts&Figures, 2016-2017.
- AE 2024 ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 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 140/2023 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Keytruda, zlec. 140/2023. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8275-140-2023-zlc> [dostęp: 05.11.2024].
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT 2020 [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/193/RPT/2020%2009%2002%20WOT%20Opdivo%20RDTL%20raport%20BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/RPT/2020%2009%2002%20WOT%20Opdivo%20RDTL%20raport%20BIP.pdf) [dostęp: 19.11.2024]
- AWA Bavencio Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” 169\_AWA\_Bavencio\_OT.4231.58.2021\_BIP.pdf (aotm.gov.pl)
- AWA Keytruda 2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” Analiza weryfikacyjna. chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjpcglclefindmkaj/[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/140/AWA/140\\_AWA\\_OT.423.1.44.2023\\_Keytruda\\_25.01.24\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/140/AWA/140_AWA_OT.423.1.44.2023_Keytruda_25.01.24_BIP_REOPTR.pdf)
- Aziz 2020 Aziz A, Raza SJ, Davaro F, May A, Siddiqui S, Hamilton Z. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2020 Oct 13;S1558-7673(20)30227-5.
- Bernards 2013 Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GAP, et al. No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3056-60.
- Bharthuar 2012 Bharthuar A. Metastatic renal cell carcinoma: Current scenario and future trends. *South Asian J Cancer.* 2012;1(1):30-35.
- Bhatt 2012 Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 Jul;12(7):929-39.
- BIA Bavencio 2021 Kaczor M, wójcik R. Analiza wpływu na budżet płatnika. Bavencio® (awelumab). Kraków 2011 chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjpcglclefindmkaj/[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/169/AW/169\\_AW\\_OT.4231.58.2021\\_Bavencio\\_AKL.pdf](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.

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BIA Jemperli 2022</b>       | HTA Consulting. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z DMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. chrome-extension://efaidnbmninnbpcjpcglclefindmkaj/https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/134/AW/134_AW_OT.4231.72.2022_Jemperli_BIA.pdf [dostęp: 05.12.2024]                                                                                                                                                                                              |
| <b>BIA Jemperli 2024</b>       | HTA Consulting. Dostarlimab (Jemperli®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z DMMR/MSI-H. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/109/AW/109_AW_OT.423.1.42.2024_Jemperli_BIA.pdf [dostęp: 19.11.2024].                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>BIA Keytruda 2024a</b>      | HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020. HealthQuest.<br>Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020. HealthQuest. |
| <b>BIA Keytruda 2024b</b>      | HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020. HealthQuest.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>BIA Keytruda 2024c</b>      | Aestimo. KEYTRUDA (pembrolizumab) w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/074/AW/74_AW_OT.423.1.32.2024_Keytruda_BIA_czarne_REOPTR.pdf [dostęp: 05.12.2024].                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>BIA Keytruda 2018</b>       | HTA consulting. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuc o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2018.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>BIA Keytruda 2020</b>       | HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Bidziński 2007</b>          | Bidziński M, Dańska-Bidzińska A, Derlatka P et al. Ocena ryzyka nawrotu nowotworu u chorych leczonych z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w stopniu I wg klasyfikacji klinicznej FIGO. Ginekol Pol. 2007, 78, 471-5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Bloudek 2023</b>            | Bloudek L, Wright P, McKay C et al. Systematic Literature Review (SLR) and Network Meta-Analysis (NMA) of First-Line Therapies (1L) for Locally Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma (la/mUC). Curr Oncol 2023;30(4):3637-3647.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>CADTH PEM</b>               | https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0280%20Keytruda%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20January%205%2C%202023%20-%20For%20posting.pdf [dostęp: 19.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Cairns 2011</b>             | Cairns P. Renal cell carcinoma. Cancer Biomarkers 2011;9:461-73.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Cancer research UK 2017</b> | Cancer Research UK, Oesophageal cancer, https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading=Three , [dostęp: 18.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Cardoso 2018</b>            | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Chmyłko 2010</b>          | Abacjew-Chmyłko A. Wieloośrodkowa analiza wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2010.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ChPL Cisplatin Ebewe®</b> | Charakterystyka Produktu Leczniczego. Cisplatin Ebewe.<br><a href="http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_Cisplatin-Ebewe_ChPL.pdf">http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_Cisplatin-Ebewe_ChPL.pdf</a><br>[dostęp: 08.11.2024].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ChPL Keytruda</b>         | Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda<br><a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 19.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Cotes Sanchis 2020</b>    | 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. |
| <b>Crow 2003</b>             | Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. BJU Int. 2003 Oct;92(6):563-6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>DGL 2024</b>              | NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2024 r.<br><a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8694.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8694.html</a> [dostęp: 05.12.2024].                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Dicken 2005</b>           | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>DiGliotti 2007</b>        | 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.                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Donizy 2015</b>           | Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. (2015) Paucity of tumorinfiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. Anticancer Res. 35(1):351-358.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Eylert 2013</b>           | Eylert MF, Hounsom 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Ferris 2016</b>           | Ferris Robert, L., George, B., Jerome, F., Joel, G., Dimitrios, C. A., Lisa, L., ... & Saba Nabil, F. (2016). Iglesias Docampo Lara C, Haddad Robert, Rordorf Tamara, Kiyota Naomi, Tahara Makoto, Monga Manish, Lynch Mark, Geese William J, Kopit Justin, Shaw James W, Gillison Maura L. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med, 375(19), 1856-1867.                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Galsky 2013</b>           | 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.<br><a href="https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4525">https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4525</a> [dostęp: 18.11.2024]                           |



- 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.
- Gottwald 2010** Gottwald L, Pluta P, Piekarski J et al. Long-term survival of endometrioid endometrial cancer patients. *Arch Med Sci*, December 2010.
- 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.
- Guzel 2011** Guzel Z. Zaawansowany rak przetyku i połączenia przetykowo-żołądkowego. Możliwości i wyniki zastosowania współczesnych metod terapeutycznych. *Gastroenterol Klin* 2011; 1: 17-35.
- Herbst 2023** Herbst F, Dickman PW, Moberg L, Högberg T, Borgfeldt C. Increased incidence and improved survival in endometrial cancer in Sweden 1960-2014: a population-based registry survey. *BMC Cancer* 2023;23(1):276. doi: 10.1186/s12885-023-10746-0.
- Hospicjum 2020** Stowarzyszenie Hospicjum im. Św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2020. <http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/05/Sprawozdanie-Merytoryczne-i-Finansowe-Hospicjum-2020.pdf> [dostęp: 06.12.2024].
- 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.
- Jeppesen 2016** Jeppesen MM, Jenden PT, Hensen DG et al. The nature of early-stage endometrial cancer recurredA national cohort study. *European Journal of Cancer* 69 (2016) 51e60.
- JGP 2023** NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2023 roku. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 06.11.2024].
- 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.
- Karkia 2024** Karkia R, Nyakunengwa TR, Uwins C et al. Endometrial Cancer: Analysing Patterns of Recurrence and Real-Life Outcome Data Using the 2020 ESGO-ESTRO-ESP Risk Stratification System. *Clinical Oncology* 2024;36(11):719-27.
- KEYNOTE-868/ NRG-GY018** Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *New England journal of medicine*. 2023;388(23):2159-70.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 18.11.2024]
- Łasińska 2013** Łasińska, I., Kwinta, Ł., Litwiniuk, M., & Wysocki, P. J. (2013). Leczenie okołoperacyjne 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, 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>

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Michalak 2020</b>               | Michalak M, Warenczak-Florczak Z, Staszewska-Nowak A, Roszak A. Adjuvant therapy for early endometrial cancer – who benefits the most from a radiation therapy? <i>Ginekologia Polska</i> 2020, vol. 91, no. 1, 6-12.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>MPZ 2015</b>                    | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>MZ 2021</b>                     | Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.                                                                                                                                                                            |
| <b>NCI NIH</b>                     | <a href="https://www.cancer.gov/types/kidney/patient/kidney-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/kidney/patient/kidney-treatment-pdq</a> [dostęp: 19.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Negoi 2015</b>                  | Negoi I, Paun S, Hostiuc S, Stoica B, Tanase I, Negoi RI, Beuran M. Most small bowel cancers are revealed by a complication. <i>Einstein (Sao Paulo)</i> . 2015 Oct-Dec;13(4):500-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3380. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26676271; PMCID: PMC4878621.                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Neugut 2001</b>                 | Neugut AI, Marvin MR, Chabot JA. Adenocarcinoma of the small bowel. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. <i>Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented</i> . Munich: Zuckschwerdt; 2001. PMID: 21028753.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>NFZ 2022</b>                    | <a href="https://dane.gov.pl/pl/dataset/2561?page=1&amp;per_page=50&amp;q=&amp;sort=-data_date&amp;model=resources">https://dane.gov.pl/pl/dataset/2561?page=1&amp;per_page=50&amp;q=&amp;sort=-data_date&amp;model=resources</a> [dostęp: 05.12.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Niegisch 2018</b>               | Matt D. Galsky, Simon Chowdhury, Joaquim Bellmunt, Yu-Ning Wong, Federica Recine, Su-manta Kumar Pal, Erin L. Moshier, Sylvain Ladoire, Ugo De Giorgi, Evan Y. Yu, Guenter Niegisch, Simon J. Crabb, Mabel A Mardones, Andrea Necchi, Ali Reza Golshayan, Aristotelis Bamias, Roy Mano, Lauren Christine Harshman, Thomas Powles, Jonathan E. Rosenberg, and RISC Investigators. Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with met-astatic urothelial cancer (UC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013 31:15_suppl, 4525-4525. |
| <b>Obwieszczenie MZ</b>            | 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. [dostęp: 19.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ozgul 2018</b>                  | Ozgul N, Boyraz G, Salman MC et al. Oncological Outcomes of Stage II Endometrial Cancer A Retrospective Analysis of 250 Cases. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 2018;28(1):161-7.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Program Polityki Zdrowotnej</b> | Ogólnopolski program profilaktyki zdrowotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Raport refundacyjna 2024</b>    | NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-czerwiec 2024 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html</a> [dostęp: 06.12.2024].                                                                                     |
| <b>Rychlik 2020</b>                | Rychlik A, Zapardiel I, Baquedano L et al. Clinical relevance of high-intermediate risk endometrial cancer according to European risk classification. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2020;0:1-7. doi:10.1136/ijgc-2020-001693.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Ryś-Bednarska 2012</b>          | Ryś-Bednarska, M., & Romanowicz, H. (2012). Potrójnie ujemny rak piersi – diagnostyka i leczenie. <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> , 62(6), 450-454.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Scognamiglio 2017</b>           | Scognamiglio, T., & Chen, Y. T. (2018). Beyond the percentages of PD-L1-positive tumor cells: induced versus constitutive PD-L1 expression in primary and                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | metastatic head and neck squamous cell carcinoma. <i>Head and Neck Pathology</i> , 12(2), 221-229.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Seer 2021                          | Cancer Stat Facts: Uterine Cancer, 2021, <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html</a> , [Ostatni dostęp: 28.02.2022]                                                                                                                                                                                                   |
| Serkies 2013                       | Serkies K, Pawłowska E, Jassem J. Pooperacyjne leczenie raka trzonu macicy. Przegląd badań z losowym doбором chorych. <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2013; 9, 6: 216-24.                                                                                                                                                                                                                       |
| Seweryn 2024                       | Seweryn M, Leszczyńska A, Jakubowicz J, Banaś T. Cervical cancer in Poland – epidemiology, prevention, and treatment pathways. <i>Oncol Clin Pract</i> 2024; DOI:10.5603/ocp.100857.                                                                                                                                                                                                      |
| Sorbe 2009                         | Sorbe B, Nordstrom B, Maenpaa J et al. Intravaginal Brachytherapy in FIGO Stage I Low-Risk Endometrial Cancer A Controlled Randomized Study. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2009;19: 873Y878.                                                                                                                                                                                                |
| Sorbe 2012                         | Sorbe B, Horvath G, Andersson H et al. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> , 2012;82(3):1249-55.                                                                                                         |
| Stachowicz 2021                    | Stachowicz N, Smoleń A, Ciebiera M et al. Risk Assessment of Endometrial Hyperplasia or Endometrial Cancer with Simplified Ultrasound-Based Scoring Systems. <i>Diagnostics</i> 2021, 11, 442.                                                                                                                                                                                            |
| Statystyki NFZ                     | <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms">https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms</a> [dostęp: 18.11.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Syeda 2020                         | Syeda, S., Chen, L., Hou, J. Y., Tergas, A. I., Khoury-Collado, F., Melamed, A., & Wright, J. D. (2019). Chemotherapy, radiation, or combination therapy for stage III uterine cancer. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 134(1), 17.                                                                                                                                                     |
| Szylberg 2020                      | Szylberg, L., Antoniewicz, E., Olszewski, W., Kowalewski, A., Zdrenka, M., Dziekan, B., ... & Marszałek, A. (2021). PD-L1 expression in triple-negative breast cancer: a cross-sectional study in a Polish population. <i>Polish Journal of Pathology</i> , 71(4), 301-306.                                                                                                               |
| Uchwała Rady NFZ 2024              | Uchwała Nr 29/2024/IV z dnia 17 października 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html</a> [dostęp: 06.12.2024]. |
| Ustawa refundacyjna 2023           | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.                                                                                                                                           |
| Więckowska 2015                    | Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele Tom I: Onkologia. Warszawa 2015 r. <a href="http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf">http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf</a> [dostęp: 19.11.2024]                                                                                                           |
| Xu 2020                            | Xu, W., He, Y., Wang, Y., Li, X., Young, J., Ioannidis, J., ... & Theodoratou, E. (2020). Risk factors and risk prediction models for colorectal cancer metastasis and recurrence: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. <i>BMC medicine</i> , 18(1), 1-19.                                                                                |
| Yu 2021                            | Yu J, Zhang X, Huang Q, Tan S, Xiong X, Gou H. Rare DNA Mismatch Repair-Related Protein Loss in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma and Their Response to Immunotherapy. <i>Cancer Manag Res.</i> 2021 May 31;13:4283-4290.                                                                                                      |
| Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ ujedn. | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ</a> [dostęp: 06.12.2024].                                                           |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn. | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 64/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju <b>ambulatoryjna opieka specjalistyczna</b> .<br><a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43290/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43290/</a> [dostęp: 06.12.2024]. |
| Zarządzenie nr 108/2024/DGL ujedn. | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 108/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie <b>chemioterapii</b> . <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43345/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43345/</a> [dostęp: 06.12.2024].                                      |
| Zarządzenie nr 114/2024/DGL ujedn. | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 114/2024/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie <b>programy lekowe</b> .<br><a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43337/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43337/</a> [dostęp: 06.12.2024].         |
| Zhang 2013                         | Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. World J Gastroenterol. 2013;19(34):5598-5606.                                                                                                                                                                                                                                                 |