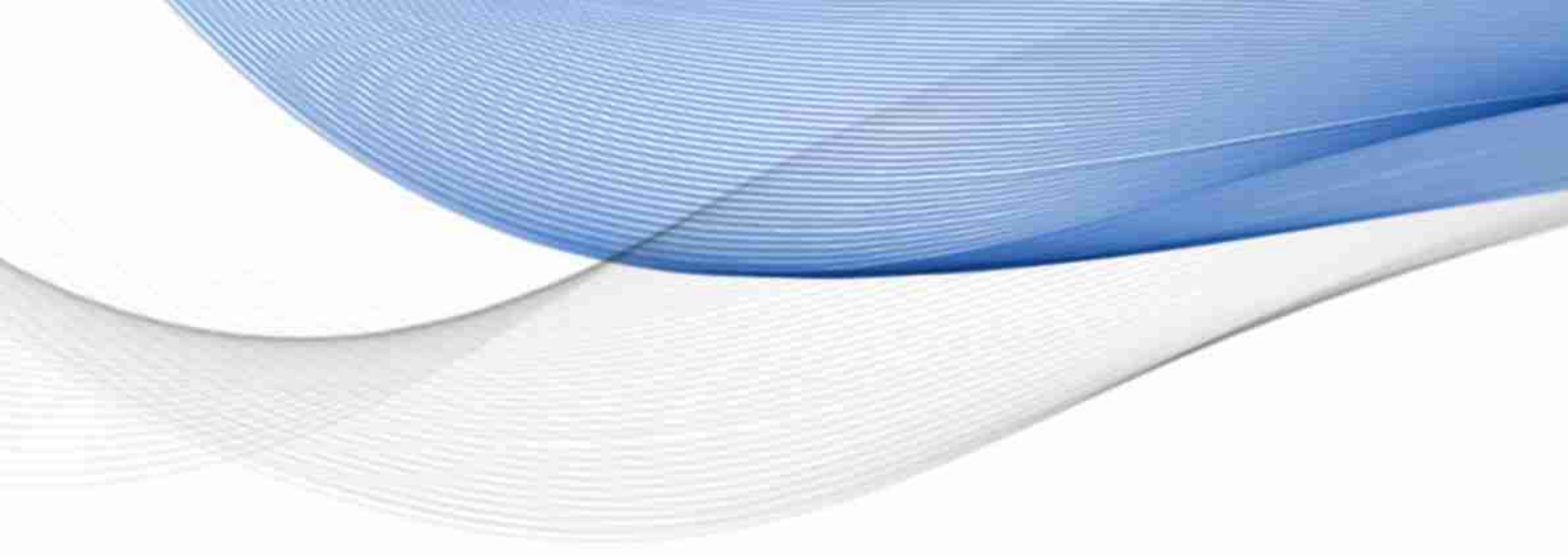




Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami

Analiza wpływu na budżet

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD.

Zamawiający

MSD Polska
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®, P) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (EV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

Metodyka

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) tożsamą z perspektywą wspólną tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent) w horyzoncie 2 kolejnych lat.

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane dotyczące zachorowalności na raka pęcherza moczowego na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz dane literaturowe. W oszacowaniach wykorzystano założenia opublikowane w BIA Bavencio 2021 oraz BIA Keytruda 2024b, które następnie na potrzeby niniejszej analizy zostały zweryfikowane przez ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego.

Uwzględniono dwa scenariusze: istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach, oraz nowy, w którym założono finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym.

W analizie szacowano koszty leków, podania leków, monitorowania leczenia, zdarzeń niepożądanych, koszty terapii w kolejnych liniach leczenia oraz koszty opieki paliatywnej. Dane dotyczące kosztów chemioterapii przyjęto w oparciu o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat DGL), a koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych przyjęto na podstawie danych przetargowych (Przetarg EV, Przetarg AVE). Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ, z uwzględnieniem wyceny punktowej na podstawie Obwieszczenia Prezesa AOTMiT lub Informatora o umowach NFZ.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia i z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, 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.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia systemowego w pierwszej linii i spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego oszacowano na 1 927 i 1 957 pacjentów, odpowiednio w I i II roku refundacji, z czego w wariancie najbardziej prawdopodobnym odpowiednio [redacted] pacjentów rozpocznie leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (zakres od [redacted] w I roku analizy i od [redacted] w II roku analizy).

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania leku Keytruda® w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu (całkowite koszty oszacowane w scenariuszu nowym) wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym koszty pembrolizumabu [redacted] i koszty enfortumabu wedotyny [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji. Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania leku pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla wariantu **minimalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla wariantu **maksymalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Keytruda® w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanej populacji będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego, co wynika głównie z wysokich kosztów leków w porównaniu do kosztów standardowej chemioterapii.

Należy jednocześnie wskazać, że obecnie w Polsce, poza awelumabem (dostępnym jedynie u wybranych pacjentów) nie jest dostępna żadna innowacyjna terapia mająca na celu leczenie pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym (B.141.FM) analizowanego wskazania, może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne. Skojarzenie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny jest przykładem najnowocześniejszego połączenia różnych mechanizmów działania wykorzystywanych w onkologii, tj. immunoterapii anty-PD1 o ugruntowanej pozycji w wielu wytycznych klinicznych (pembrolizumab) oraz koniugatu, w którym przeciwciało monoklonalne pozwala na precyzyjne umieszczenie w komórkach raka urotelialnego chemioterapeutyku o silnym działaniu przeciwnowotworowym (enfortumab wedotyny). Innowacyjne połączeniu pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny zapewnia znaczącą poprawą w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do leczenia standardowego chemioterapią ($\pm$ terapia podtrzymująca awelumabem), stanowiąc tym samym długo oczekiwany przełom w leczeniu nowotworów urotelialnych.

Słowa kluczowe

pembrolizumab, enfortumab wedotyny, rak urotelialny, analiza wpływu na budżet

Spis treści

Streszczenie	3
Słowa kluczowe.....	5
Spis treści.....	6
Wykaz skrótów i akronimów	8
1 Cel analizy	9
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	10
3 Metodyka	12
3.1 Źródła danych.....	12
3.2 Populacja	13
3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	13
3.2.1.1 Czerniak złośliwy skóry.....	17
3.2.1.2 NDRP	19
3.2.1.3 Chłoniak Hodgkina	20
3.2.1.4 Rak urotelialny	21
3.2.1.5 Rak głowy i szyi	23
3.2.1.6 Rak przełyku oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego	24
3.2.1.7 Rak nerkowokomórkowy	25
3.2.1.8 Rak jelita grubego	26
3.2.1.9 Rak piersi.....	26
3.2.1.10 Rak endometrium	27
3.2.1.11 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych	28
3.2.1.12 Rak dróg żółciowych.....	29
3.2.1.13 Rak żołądka oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego	29
3.2.1.14 Rak szyjki macicy	30
3.2.1.15 Podsumowanie.....	30
3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	32
3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	35
3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	36
3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	37
3.3 Opis modelu.....	38
3.4 Perspektywa analizy	41
3.5 Horyzont czasowy analizy	42
3.6 Scenariusze.....	43
3.6.1 Scenariusz istniejący	43
3.6.2 Scenariusz nowy	44

3.7	Kolejne terapie przeciwnowotworowe	44
3.8	Koszty	46
3.8.1	Koszty leków	47
3.8.2	Koszty podania leków	49
3.8.3	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	49
3.8.4	Koszty zdarzeń niepożądanych.....	51
3.8.5	Koszty opieki paliatywnej	53
3.9	Dyskontowanie.....	54
3.10	Podsumowanie założeń i parametrów modelu	54
3.11	Analiza wrażliwości	55
3.11.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	55
3.11.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	55
4	Wyniki analizy	56
4.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	56
4.2	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	56
4.3	Scenariusz minimalny.....	59
4.4	Scenariusz maksymalny.....	62
4.5	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	65
4.6	Scenariuszowa analiza wrażliwości	72
5	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	74
6	Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne	75
7	Ograniczenia i dyskusja	76
8	Podsumowanie i wnioski	79
9	Aneks	81
9.1	Program lekowy	81
	■ [redacted]	90
	■ [redacted]	90
	■ [redacted]	90
	■ [redacted]	90
	■ [redacted]	90
	■ [redacted]	91
9.4	Aspekty etyczne	92
9.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	94
	Spis rysunków	96
	Spis tabel	97
	Bibliografia	100

Wykaz skrótów i akronimów

1L	pierwsza linia leczenia
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AVE	awelumab
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
GC	gemcytabina + cisplatyna
GK	gemcytabina + karboplatyna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i>)
KM	Kaplana-Meiera
mUC	rak urotelialny z przerzutami (ang. <i>metastatic urothelial carcinoma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEV	pembrolizumab + enfortumab wedotyny
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®, P) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (EV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

Analizę kosztów terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny przeprowadzono na tle kosztów aktualnej praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli (Tab. 1) przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami
Interwencja (I)	pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) w pierwszej linii leczenia
Komparator (C)	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) lub karboplatiną (GK) ± terapia podtrzymująca awelumabem
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	2 lata
scenariusz istniejący	brak finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w docelowej populacji chorych
scenariusz nowy	finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych
wyniki (O)	- dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, - wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych - aspekty etyczne i społeczne

PEV - pembrolizumab + enfortumab wedotyny, tj. cisplatyna i gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; GK - gemcytabina + karboplatyna; *ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (Padcev®) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) dla pembrolizumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym pembrolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu pembrolizumabu (Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol 4 ml) przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie 14 082,64 PLN (cena zbytu netto: 13 039,48 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą¹) przyjęto na poziomie 14 927,60 PLN (Obwieszczenie MZ) (Tab. 2).

Tab. 2. Cena leku Keytruda® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml	13 039,48	14 082,64	14 927,60	0,00	14 927,60

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

[illegible]

¹ w związku ze zmianą marży hurtowej zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej (DNUR 2023).

Tab. 3. Cena leku Keytruda® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml					

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

3 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.

3.1 Źródła danych

Populacja docelowa dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny

Za punkt wyjścia dla oszacowania populacji docelowej dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami przyjęto liczbę nowych przypadków rak pęcherza moczowego na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Ostateczną liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych literaturowych.

Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie wewnętrznych danych Wnioskodawcy oraz dostępnych danych literaturowych.

Dane kosztowe

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie modelu globalnego dostarczonego przez producenta leku, firmę MSD, dostosowanego do warunków polskich. Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano dane Wnioskodawcy, aktualne Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ, Obwieszczenie Prezesa AOTMiT oraz NFZ Informator o umowach.

3.2 Populacja

3.2.1 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 cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 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 ≥ 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

≥ 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 fluoropirymidyny,
 - w nowotworach innych niż rak jelita grubego w monoterapii, do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:
 - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii,
 - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii,
- w leczeniu raka przetyku:
 - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 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 ≥ 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 lenwatinibem do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii,
- w leczeniu raka szyjki macicy:
 - w skojarzeniu z 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 ≥ 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 ≥ 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-

przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 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 poprzednich wniosków refundacyjnych (BIA Keytruda 2024, BIA Keytruda 2024a, BIA Keytruda 2024b). Oszacowania na 2025 rok zostały przedstawione w kolejnych podrozdziałach.

3.2.1.1 Czerniak złośliwy skóry

Liczbę zdiagnozowanych osób z czerniakiem skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2021 (KRN). Ze względu na sposób raportowania danych w analizie konserwatywnie uwzględniono wiek powyżej 10. roku życia. Do danych z KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na czerniaka złośliwego skóry w latach 2022-2025 (Tab. 4).

Tab. 4. 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	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2018	3 698	
2019	3 689	
2020	3 321	
2021	4 094	
2022	4 276	
2023	4 382	Prognoza zachorowalności, nieuwzględniająca danych z 2020 r. (zmniejszenie liczby diagnozowanych chorych ze względu na pandemię SARS-COV2)
2024	4 488	
2025	4 594	

KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów.

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

Druga subpopulacja pacjentów, u której wnioskowana technologia może być zastosowana, to pacjenci z czerniakiem stopnia 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. $40\% * 19,9\% * 57,7\% * 70\% * 4 594 + (25\% - 15\%) * 4 594$).

3.2.1.2 NDRP

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

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

Tab. 5. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem płuca	n.d.	21 034
Pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym	85,00%	17 879
Pacjenci z przerzutowym NDRP		
Pacjenci z rakiem w IV stadium choroby	60,50%	10 817
Pacjenci z progresją ze stadium I-III do stadium IV	33,20%	2 345
Łącznie pacjenci z rakiem w IV stadium choroby i z progresją z I-III stadium do IV	n.d.	13 161
Leczenie adjuwantowe za pomocą chemioterapii opartej na pochodnych platyny		
NDRP z PD-L1 $\geq 50\%$ i brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>		
Pacjenci bez mutacji <i>EGFR</i> albo bez rearanzacji <i>ALK</i>	85%	11 187
Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	28%	3 132
Niepłaskonabłonkowy NDRP z brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>		
Pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym	53,70%	7 068
Pacjenci bez mutacji <i>EGFR</i> albo bez rearanzacji <i>ALK</i>	85%	6 008
Płaskonabłonkowy NDRP		
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	46,30%	6 094
II linia leczenia		
Pacjenci z progresją ze stadium I-IIIa do stadium IIIB/IV	33,20%	1 460
Pacjenci z rakiem w IIIB/IV stadium choroby	75,40%	13 481
SUMA	n.d.	14 941
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w I linii	77,90%	11 639
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w II linii	36,40%	4 237
Pacjenci z ekspresją PDL-1 $\geq 1\%$	66,00%	2 796

n.d. - nie dotyczy

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

- w monoterapii do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny - **1 132**;
- w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, ang. *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują 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 niepłaskonabłonkowego 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**.

3.2.1.3 Chłoniak Hodgkina

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

- z nawrotowym lub opornym na leczenie HL **po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach**, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, albo chory po ASCT ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby.

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

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

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

3.2.1.4 Rak urotelialny

W oszacowaniach dotyczących dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym wykorzystano założenia opublikowane w BIA Bavencio 2021 oraz BIA Keytruda 2024b.

Sposób oszacowania liczebności populacji dorosłych chorych raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami przedstawiono w rozdziale 3.2.2. Liczebność populacji w 2025 r. oszacowano na poziomie 1 909 chorych.

Następnie szacowano liczbę pacjentów stosujących chemioterapię (w tym pochodne platyny) w tej populacji na podstawie publikacji Galsky 2013, wg której 70,4% pacjentów będzie się kwalifikowało do otrzymania terapii I linii, z czego 80% będą stanowiły pochodne platyny. Liczbę pacjentów stosujących platyny w I linii oszacowano na 1527 ($2712 \cdot 70,4\% \cdot 80\%$) w 2025 r.

Na koniec oszacowano populację pacjentów, u których nastąpiła progresja po terapii platynami. Przeprowadzono wyszukiwanie dostępnych badań, które raportują prawdopodobieństwo progresji. Odnaleziono przegląd systematyczny Bloudek 2023 i na jego podstawie wyznaczono badania, w których oceniano skuteczność terapii opartych na platynach. Wszystkie badania wraz z współczynnikiem progresji podano poniżej. W oszacowaniach zdecydowano się nie uwzględniać badania DiGiotti 2007 ze względu na to, że jako jedyne było to badanie II fazy. Dodatkowo wynik przedstawiony w badaniu znacząco różnił się od wyników w pozostałych opracowaniach, co potwierdziło decyzję o odrzuceniu. Odsetek pacjentów, którzy mieli progresję choroby mimo zastosowania terapii opartej na platynach, oszacowano jako średnią ważoną prawdopodobieństwa progresji w odnalezionych badaniach (Tab. 6). Przyjęto współczynnik równy 21,33%.

Tab. 6. Szacowanie współczynnika progresji po platynach.

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

Dodatkowo, na liczbę pacjentów ze wskazaniami do stosowania pembrolizumabu nałożono współczynnik spełnienia specyficznych kryteriów określonych w ChPL równy 84,7% wg Niegisch 2018, zakładając, że nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii pembrolizumabem otrzymają leczenie ze względu na konieczność spełnienia kryteriów włączenia dotyczących np. stopnia sprawności czy odpowiedniej funkcji kluczowych organów.

Tak oszacowano liczbę pacjentów, którzy otrzymają pembrolizumab, w przypadku spełnienia specyficznych kryteriów określonych w ChPL, równą **276** ($1527 \cdot 21,33\% \cdot 84,75$) w 2025 r. (Tab. 7).

Tab. 7. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji choroby po chemioterapii platynami.

Założenie	Wykorzystana wartość do obliczeń	Źródło	Wielkość populacji, 2025 r.
Prognoza liczby nowych przypadków raka pęcherza moczowego	Prognoza danych KRN		8 549
Histologia urotelialna raka pęcherza	90%	Bhatt 2012	7 694
Przypadki raka o innej lokalizacji niż pęcherz moczowy wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego	8,9%	Eylert 2013	752
Nowe przypadki raka urotelialnego	Oszacowanie		8 446
Pacjenci z przerzutowym UC	18,3%	Ma 2023	1 546
Pacjenci bez przerzutów	81,7%	Ma 2023	6 900
Roczna progresja z laUC do mUC	16,9%	Stein 2001	1 166
Pacjenci z mUC i laUC	Oszacowanie		2 712
Pacjenci, którzy stosują terapię I-iej linii	70,4%	Galsky 2013	1 909
Pacjenci, którzy stosują pochodne platyny w I-iej linii	80%	Galsky 2013	1 527
Chorzy z progresją choroby po chemioterapii platynami (I rok)	21,33%	ważona z 6 badań	326
Chorzy spełniający kryteria programu (zgodnie z ChPL)	84,7%	Niegisch 2018	276

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

W oszacowaniu liczebności pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 , wykorzystano oszacowanie liczby pacjentów z lokalnie zaawansowanym (laUC, ang. *locally invasive urothelial cancer*) lub przerzutowym rakiem urotelialnym (mUC, ang. *metastatic urothelial cancer*) równą 2 712 pacjentów.

Przyjęto za publikacją Galsky 2013, że 70,4% pacjentów otrzymuje terapię I-linii, następnie na to nałożono odsetek pacjentów kwalifikowanych do terapii platynami - 80% oraz odsetek pacjentów, którzy będą przyjmowali karboplatinę równy 34,86%. Oszacowano, że w tej populacji 532 pacjentów będzie stosowało karboplatinę ($1\,909 \cdot 80\% \cdot 34,86\%$). Dodatkowo wśród pacjentów z laUC lub mUC oszacowano pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do leczenia w I-linii ($20\% \cdot 1\,909 = 382$). Następnie wśród łącznej grupy pacjentów niekwalifikowanych do leczenia cisplatyną oszacowano liczbę pacjentów, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (odsetek równy 29,7% wg badania KN052) - $914 \cdot 29,7\% = 272$. Wykorzystano powyższe oszacowania i wartości (Tab. 8).

Tab. 8. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, niezakwalifikowanych do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 10 .

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Pacjenci z IaUC lub mUC	n.d.	2 712
Pacjenci, którzy otrzymują leczenie I-linii	70,40%	1 909
Pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii zawierającej platyny	80%	1 527
Pacjenci zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej platyny, lecz nie cisplatynę (założenia twórców modelu)	34,86%	532
Pacjenci niekwalifikowani do terapii zawierającej platyny	20%	382
Pacjenci, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (KN052)	29,7%	272

n.d. - nie dotyczy

3.2.1.5 Rak głowy i szyi

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

Odsetki niezbędne do oszacowania liczby pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu zaczerpnięto z BIA Keytruda 2018 (Tab. 9). Oszacowana tym samym populacja pacjentów z rakiem głowy i szyi kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi 97 osób (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 ≥ 1 określono na podstawie publikacji Ferris 2016 (Ferris 2016). Odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 1 oceniono na 57%, co pozwoliło na oszacowanie populacji na **258 osób** ($57\% \cdot 452$).

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

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
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.

3.2.1.6 Rak przełyku oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego

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

Odsetek pacjentów z przerzutowym rakiem przełyku przyjęto za publikacją Wu 2017 równy 50%, więc liczbę pacjentów oszacowano na 740 osób ($1479 \cdot 50\%$). 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 ($1\,339 \cdot 45\%$) (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 gruczolaka (Janjigian 2013). Na tej podstawie oszacowano populację pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z HER-2 ujemnego gruczolaka na 374 osoby ($468 \cdot 80\%$). 75% stanowią pacjenci z przerzutami (Guzel 2011), co pozwala oszacować populację na 281 osób ($374 \cdot 75\%$). Odsetek pacjentów z kolei z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ wynosi 27% (Scognamiglio 2017), dlatego populację pacjentów z przerzutowym, HER-2 ujemnym gruczolakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ oszacowano na **76 osoby** ($281 \cdot 27\%$) (Tab. 11).

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

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem przełyku	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-żółdkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

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

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

3.2.1.7 Rak nerkowokomórkowy

Populacja dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową

Liczbę zdiagnozowanych osób z rakiem nerki zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2021. Ze względu na sposób raportowania danych w analizie uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Jest to założenie konserwatywne, gdyż zgodnie z zapisami 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. $30\% \cdot 5\,272$). 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. $77\% \cdot 1\,582$).

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.

3.2.1.8 Rak jelita grubego

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

Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego, u których w momencie rozpoznania obecne są przerzuty stanowi między 20% a 25% (Xu 2020). W celu oszacowania populacji pacjentów z przerzutami przyjęto wartość średnią z danych 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. $19\,243 \cdot 22,5\%$). 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. $4\,330 \cdot 15\%$). 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. $4\,330 \cdot 15\%$) (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

3.2.1.9 Rak piersi

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

Odsetek pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi stanowi między 15% a 20%. W celu oszacowania populacji pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi przyjęto wartość średnią z danych powoływanych na publikację Ryś-Bednarska 2012 (Ryś-Bednarska 2012) (zakres 15%-20%). Wymnażając oszacowaną populację pacjentów oszacowaną na rok 2025 (22 316) przez odsetek pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi (17,5%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi na 3 905 osób (tj. $22\,316 \cdot 17,5\%$). 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**.

3.2.1.10 Rak endometrium

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

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

n.d. - nie dotyczy.

Liczebność populacji dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do leczenia układowego i którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą chemioterapii systemowej oszacowano na podstawie BIA Keytruda 2024.

3.2.1.11 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych

Rak żołądka

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

3.2.1.12 Rak dróg żółciowych

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

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

3.2.1.13 Rak żołądka oraz rak połączenia przełykowo-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 przełykowo 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

n.d. - nie dotyczy.

3.2.1.14 Rak szyjki macicy

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



3.2.1.15 Podsumowanie

Podsumowanie liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana przedstawia poniższa tabela (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)	4 183

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
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 nieplaskonabłonkowym 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 nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami	1 909
10	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	276
11	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	272
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 ≥ 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 skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny, u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)	650
18	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 leczeni chemioterapią	76

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
19	dorośle pacjentki z potrójnie ujemnym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 10 , którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii powiązanej z przerzutami	66
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 ≥ 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 gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przetykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	2 414
27	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem dróg żółciowych	618
RAZEM		■

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

3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej produktu Keytruda® obejmuje dołączenie do istniejącego programu lekowego raka urotelialnego (B.141.FM). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona planowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego (szczegółowy opis przedstawiono w aneksie 9.1.):

- 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;

- 2) brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby na etapie lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym;
- 3) brak wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych;
- 4) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie chemioterapią neoadjuwantową lub chemioterapią adjuwantową po cystektomii, jeżeli nawrót choroby wystąpił w czasie >12 miesięcy od zakończenia leczenia.

Poniżej zostaną przedstawione kolejne kroki szacowania wielkości populacji docelowej wskazanej we wniosku. W oszacowaniach wykorzystano założenia opublikowane w BIA Bavencio 2021 oraz BIA Keytruda 2024b.

Chorzy z rakiem pęcherza moczowego

W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem pęcherza - prognozę liczby nowo zdiagnozowanych przypadków w latach 2026 i 2027. Prognozę przeprowadzono z wykorzystaniem danych za lata 2011-2019 dotyczących nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem pęcherza wg raportów KRN. Zdecydowano się nie wykorzystywać danych raportowanych w latach 2020-2022 ze względu na widoczne zaniżenie przez trwającą wtedy pandemię SARS-COV2. Analiza danych rejestrowanych w KRN wykazała, że zapadalność na raka pęcherza moczowego systematycznie rośnie (Tab. 17). Przyjęto, że wzrost przypadków będzie liniowy (dopasowanie trendu liniowego $R^2=0,83$), zatem do danych historycznych KRN dopasowano trend liniowy, na podstawie którego oszacowano populację pacjentów w latach 2026 i 2027. Wniosek refundacyjny przedłożony został w marcu 2025 roku, co oznacza konieczność wydania decyzji refundacyjnej w przeciągu jednego roku od złożenia wniosku, zatem pierwszym rokiem analizy jest rok 2026.

Tab. 17. Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą.

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2011	6 424	dane KRN
2012	6 888	
2013	7 186	
2014	7 061	
2015	7 375	
2016	7 493	
2017	7 479	
2018	7 657	
2019	7 562	
2020	7 893	Prognoza zachorowalności, nieuwzględniająca danych w latach 2020-2022 (zmniejszenie liczby diagnozowanych chorych ze względu na pandemię SARS-COV2)
2021	8 024	
2022	8 155	
2023	8 286	
2024	8 418	
2025	8 549	
2026	8 680	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2027	8 812	

KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów.

Odsetek pacjentów z rakiem urotelialnym

Populacja pacjentów z rakiem urotelialnym uwzględnia nie tylko raka pęcherza moczowego, ale też nowotwór gruczołu krokowego, miedniczki nerkowej, moczowodu oraz innych i nieokreślonych narządów układu moczowego. Ponadto nie wszystkie przypadki nowotworu pęcherza moczowego są w typie urotelialnym - typ urotelialny to jednak zdecydowana większość, 90% wszystkich przypadków (wg Bhatt 2012). Oszacowane liczby pacjentów z urotelialnym rakiem pęcherza wyniosły odpowiednio $8\,680 \cdot 90\% = 7\,812$ i $8\,812 \cdot 90\% = 7\,931$.

Odsetek pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy

Liczbę przypadków raka urotelialnego w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy oszacowano z wykorzystaniem badań Eylert 2013 i Bhatt 2012 wg których w całej populacji raka urotelialnego, lokalizacje inne niż rak pęcherza moczowego stanowią 8,9%. Na tej podstawie oszacowano liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym równą $8\,575$ ($7\,812 + 7\,812/8,9\% \cdot (1-8,9\%)$) i $8\,706$ ($7\,931 + 7\,931/8,9\% \cdot (1-8,9\%)$) w kolejnych latach analizy.

Odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania

Według odnalezionych publikacji, odsetek pacjentów zdiagnozowanych w stadium IV może się mieścić pomiędzy 7% a 27%. Dodatkowo polskie *Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii* mówią o 38% pacjentach w klasie IV (MPZ 2015). Dane te są jednak nieaktualne (lata 2010-2012) i znacząco odbiegają od informacji odnalezionych w pozostałych publikacjach. Ich uwzględnienie nie zostało dodatkowo uznane za zasadne w poprzedniej ocenie Agencji (AWA Bavencio).

Pozostałe opracowania mówiące o odsetku pacjentów diagnozowanych w IV stadium choroby pokazują niższe wartości - od publikacji Andreassen 2016 (6,9%) i Crow 2003 (8,0%) przez odsetki 18,3% w bazie SEER (publikacja Ma 2020) i 19,4% (Aly 2020) po 27,0% (Aziz 2020). W niniejszej analizie zdecydowano się uwzględnić środkowe, najbardziej wiarygodne dane z uwagi na dużą próbę badawczą, aktualność oraz poprzednią ocenę Agencji w AWA Bavencio (18,3% wg Ma 2020) opracowane na podstawie rejestru *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*, SEER w populacji USA w analizie podstawowej.

W oszacowaniu liczby pacjentów, u których UC przyjmie postać zaawansowaną w momencie diagnozy zdecydowano wykorzystać dane SEER (Ma 2020) dotyczące odsetka występowania nowotworu w IV klasie wg AJCC w populacji pacjentów ze zdiagnozowanym UC ($10558/(119010-54641-6651)=18,3\%$) oraz współczynnik dotyczący częstości rocznych progresji lokalnie zaawansowanego UC do przerzutowego (16,9%) na podstawie publikacji Stein 2001. Tak oszacowano łączną liczbę pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym równą $2\,753$ ($8\,572 \cdot 18,3\% + 8\,572 \cdot (1-18,3\%) \cdot 16,9\%$) i $2\,795$ ($8\,706 \cdot 18,3\% + 8\,706 \cdot (1-18,3\%) \cdot 16,9\%$) pacjentów w kolejnych latach.

Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w pierwszej linii

Następnie szacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w tej populacji na podstawie publikacji Galsky 2013 oraz danych z badania KEYNOTE-A39/EV-302 (Raport EMA), wg których ok. 70% pacjentów będzie się kwalifikowało do otrzymania terapii

I linii. Liczbę pacjentów stosujących leczenie systemowe w ramach pierwszej linii leczenia oszacowano na 1 927 (2 753*70%) i 1 957 (2 795*70%) w kolejnych latach.

Podsumowanie oszacowań populacji docelowej wskazanej we wniosku przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
1.	Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego	8 680	8 812	KRN, ekstrapolacja danych (trend liniowy)
2.	% pacjentów z typem urotelialnym	90%		Bhatt 2012
	Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego	7 812	7 931	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
3.	% pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy	8,9%		Bhatt 2012, Eylert 2013
	Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy	763	775	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym łącznie	8 575	8 706	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Rozkład pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym UC				
4.	% pacjentów z przerzutowym UC	18,3%		rejestr SEER (Ma 2020)
	% pacjentów bez przerzutów	81,7%		rejestr SEER (Ma 2020)
	roczna progresja z laUC do mUC	16,9%		Stein 2001
	Liczba pacjentów z mUC i laUC	2 753	2 795	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
5.	% pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w 1L	70%		Galsky 2013, Raport EMA
	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w 1L	1 927	1 957	oszacowanie na podstawie powyższych założeń

laUC - lokalnie zaawansowany rak urotelialny; mUC - przerzutowy rak urotelialny; UC - rak urotelialny; 1L - pierwsza linia.

3.2.3 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 przetyku 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. 19). 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. 19. 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.

3.2.4 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,
- dynamiki osiągania populacji docelowej w programie lekowym, na podstawie wzrostu udziałów w rynku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny

Oszacowanie liczebności populacji docelowej zamieszczone w rozdziale 3.2.2. Oszacowana populacja będzie zmieniała się w kolejnych latach refundacji pembrolizumabu w skojarzeniu

z enfortumabem wedotyny w związku z obserwowaną tendencją wzrostową liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego (KRN).

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

[REDACTED]

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, uwzględniające wielkość populacji docelowej oraz udział populacji docelowej stosującej pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w I linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w ramach programu lekowego B.141.FM podsumowano w Tab. 20.

Tab. 20. 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	████	████

3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 3.2.3-3.2.5 zestawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Liczebność populacji		Rozdział, tabela
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 927	1 957	3.2.2, Tab. 18
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	6 467		3.2.3, Tab. 19
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	3.2.4, Tab. 20
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	■	■	3.2.4, Tab. 20
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	■	■	3.2.4, Tab. 20

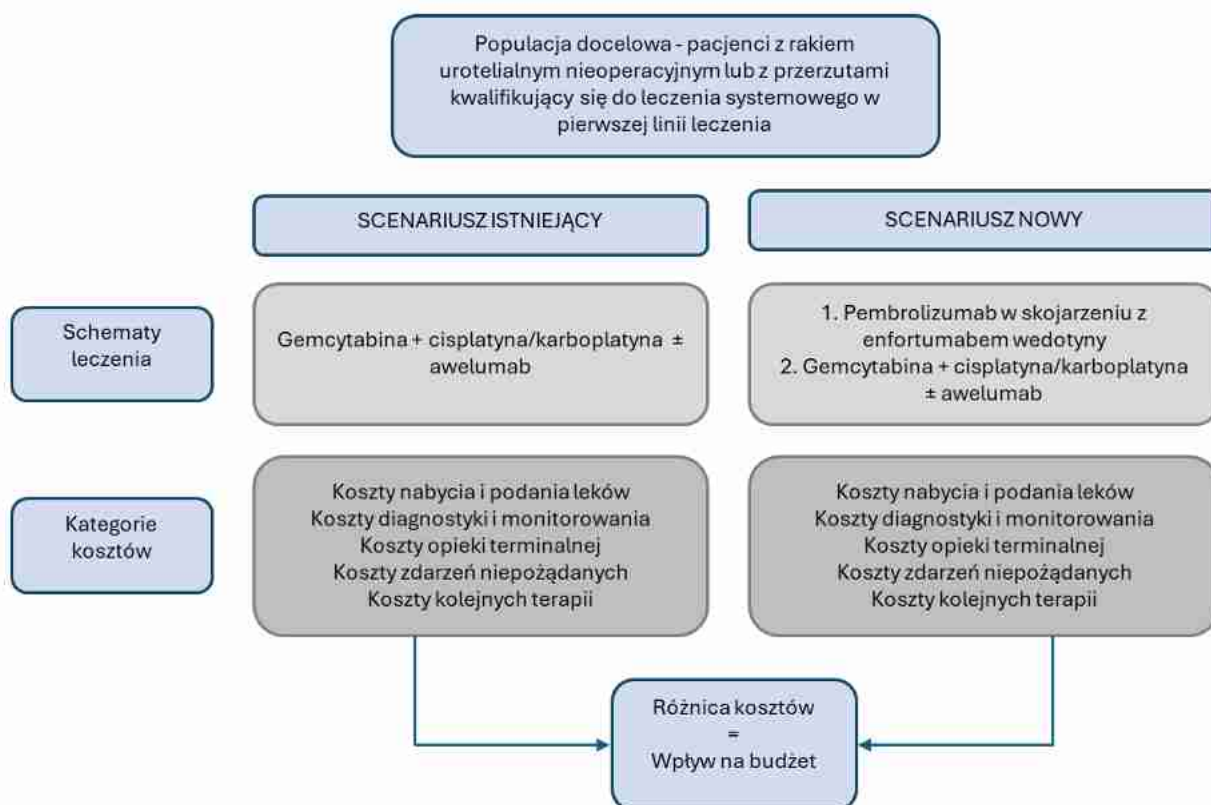
3.3 Opis modelu

W modelu wpływu na budżet porównywano oczekiwane koszty scenariusza istniejącego (brak finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny) ze scenariuszem nowym, w którym pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest dostępny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (szczegółowy opis porównywanych scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6). Perspektywę i horyzont czasowy analizy opisano w rozdz. 3.4 i 3.5.

Na Ryc. 1 przedstawiono przegląd struktury modelu. Koszty i potencjalny wpływ na budżet są obliczane w wybranym horyzoncie czasowym. Kalkulacja wpływu na budżet składa się z kilku etapów:

- Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie 1L jest obliczana na podstawie danych epidemiologicznych i innych istotnych danych wejściowych (patrz rozdz. 3.2.3 i 3.2.4);
- Koszt jednego cyklu leczenia dla każdej terapii składa się z kosztów nabycia i podania leków w pierwszej linii, kosztów diagnostyki i monitorowania, kosztów kolejnego leczenia, kosztów opieki terminalnej i kosztów postępowania w związku ze zdarzeniami niepożądanymi;
- Całkowity koszt jest obliczany jako suma kosztów wszystkich opcji leczenia ważona udziałami w rynku;
- Wpływ na budżet stanowi różnicę w całkowitym koszcie między scenariuszem nowym, a istniejącym.

Ryc. 1. Schemat modelu wpływu na budżet.



Każdy scenariusz uwzględnia liczebność populacji docelowej (pacjenci z Ia/mUC w 1L) i stosowanie PEV. W modelu założono stopniowe (co tydzień) rozpoczynanie leczenia, gdzie populacja, która ma rozpocząć leczenie 1L w danym roku, jest równo podzielona na każdy tydzień kolejnych lat po spodziewanym wprowadzeniu finansowania PEV. Charakterystykę wejściową populacji w modelu przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 (Tab. 22).

Tab. 22. Charakterystyka wejściowa pacjentów.

Charakterystyka	Populacja ITT	Źródło
Wiek, lata średnia	67,9	KEYNOTE-A39/EV-302
Mężczyźni, %	76,7	
████████████████████	████████	
████████████████████	████████	

W ramach aktualnej praktyki klinicznej, na podstawie wytycznych praktyki klinicznej i leków refundowanych w analizowanym wskazaniu (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*) przyjęto stosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, tj. gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną, a następnie terapii podtrzymującej awelumabem u pacjentów bez progresji choroby. Przyjęto, że pacjenci otrzymywali:

- GC:
 - gemcytabinę w dawce 1 000 mg/m² powierzchni ciała (pc.) w infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu cyklu co 3 tygodnie;

- cisplatynę w dawce 70 mg/m² pc. w infuzji dożylniej w 1. dniu cyklu co 3 tygodnie
- lub GK:
 - gemcytabinę w dawce 1 000 mg/m² powierzchni ciała (pc.) w infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu cyklu co 3 tygodnie;
 - karboplatynę w dawce AUC 4,5 lub 5 zgodnie z lokalnymi wytycznymi, wlew dożylny w 1. dniu cyklu co 3 tygodnie.

Pacjenci, u których wystąpiła niedopuszczalna toksyczność, którą można przypisać wyłącznie chemioterapii zawierającej platynę lub gemcytabinę, mogli kontynuować odpowiednio monoterapię gemcytabiną lub chemioterapię zawierającą jedynie platynę (przez maksymalnie 6 cykli).

U pacjentów bez progresji choroby, którzy kwalifikowali się do terapii podtrzymującej stosowano awelumab w dawce 800 mg we wlewie dożylnym trwającym 60 minut co 2 tygodnie po zakończeniu i/lub przerwaniu leczenia GC/GK (Bavencio ChPL).

Na podstawie danych pochodzących z badania KEYNOTE-A39/EV-302 (data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r., mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.) leczenie podtrzymujące awelumabem otrzymało 31,2% pacjentów, którzy rozpoczęli chemioterapię w ramieniu kontrolnym. Należy zaznaczyć, że jest to odsetek w odniesieniu do całkowitej liczby chorych włączonych w ramieniu chemioterapii (N=444), a nie w odniesieniu do liczby chorych kwalifikujących się do terapii podtrzymującej awelumabem (tj. chorych z co najmniej chorobą stabilną).

[REDAKOWANE]

Należy zaznaczyć, że zmiana odsetka pacjentów stosujących awelumab ma wpływ jedynie na koszty w ramieniu kontrolnym - skuteczność modelowana jest na podstawie badania. W związku z tym, uwzględnienie w analizie podstawowej odsetka pacjentów stosujących awelumab na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 jest założeniem konserwatywnym (bez przeszacowywania kosztów leków w stosunku do skuteczności po stronie komparatora).

W ramach spodziewanej praktyki klinicznej przyjęto wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV). Uwzględniając dawkowanie na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302, pacjenci będą otrzymywali:

- EV w dawce 1,25 mg/kg w infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu cyklu co 3 tygodnie. Redukcja dawki lub opóźnienie w przypadku toksyczności związanej z EV była dozwolone według uznania badacza w danym ośrodku. Dozwolone było zmniejszenie dawki z 1,25 mg/kg do 1 mg/kg lub do 0,75 mg/kg, w zależności od rodzaju i nasilenia toksyczności²;
- pembrolizumab w infuzji dożylniej w dawce 200 mg w 1. dniu cyklu co 3 tygodnie (dawkowanie przyjęte w modelu zgodnie z badaniem KEYNOTE-A39/EV-302) lub wlew

² W modelu przyjęto rozkład dawek EV na podstawie indywidualnych danych pacjenckich z badania KEYNOTE-A39/EV-302.

dożylny w dawce 400 mg w dniu 1. co 6 tygodni (alternatywna zatwierdzona dawka, uwzględniona w ramach analizy scenariuszy) po zakończeniu wlewu EV.

Pacjenci, u których wystąpiła niedopuszczalna toksyczność przypisywana wyłącznie pembrolizumabowi lub enfortumabowi wedotyny, mogli kontynuować odpowiednio monoterapię enfortumabem wedotyny lub monoterapię pembrolizumabem.

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty nabycia i podania 1L leku,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia 1L;
- koszty terapii w ramach kolejnych linii leczenia (w tym: koszty nabycia i podania leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia)
- kosztów opieki terminalnej
- kosztów postępowania w związku ze zdarzeniami niepożądanymi.

Czas trwania leczenia dla PEV i ramienia kontrolnego w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 opiera się na danych wejściowych dla czasu leczenia z modelu efektywności kosztowej z analizy podstawowej badania KEYNOTE-A39/EV-302. W przypadku gemcytabiny, cisplatyny i karboplatyny, dane Kaplana-Meiera (KM) z badania są wykorzystywane bezpośrednio, przy uwzględnieniu dojrzałości danych KM w porównaniu z maksymalnymi limitami leczenia dla tych składników leku.

W analizie do szacowania kosztów opieki paliatywnej i kosztów terapii w kolejnych liniach wykorzystano krzywe przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla odpowiednich terapii. Szczegółowy opis na temat podejść do czasu trwania leczenia i krzywych przeżycia w obu ramionach przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*.

3.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakresu. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego” (AOTMiT 2016).

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W niniejszym problemie decyzyjnym chory nie ponosi kosztów leczenia, w tym kosztu leku i jego podania, jak również monitorowania leczenia i choroby (wnioskowane jest finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego, pozostałe substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii lub katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Ze względu na wyjściowy wiek chorych w modelu wynoszący ok. 68 lat, spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

3.5 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT „Zaleca się 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” (AOTMiT 2016).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.

W związku z powyższym, w analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy odpowiada czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata). Przeprowadzenie analizy wpływu na budżet w horyzoncie dłuższym niż dwa lata jest obarczone wysoką niepewnością w związku z:

- upływem wyłączności rynkowej dla Keytruda® w lipcu 2026 (w związku czym Wnioskodawca będzie zobligowany do obniżenia ceny przed Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych od 1 lipca 2026 r.);
- rejestracją terapii niwolumabem w połączeniu z chemioterapią w 1 linii mUC, co istotnie może wpłynąć na liczebność populacji (zmniejszyć ją).

Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację (konieczność wydania decyzji refundacyjnej w przeciągu jednego roku od złożenia wniosku), za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2026.

3.6 Scenariusze

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach.
- nowy, w którym założono finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B. 141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym.

Ze względu na konstrukcje otrzymanego modelu w niniejszej analizie wpływu na budżet przedstawiono całkowite wydatki w obu scenariuszach oraz oszacowanie dodatkowych wydatków związanych z wprowadzeniem refundacji pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w ramach wnioskowanego programu lekowego w kolejnych latach analizy wśród wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w pierwszej linii.

3.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego, zdefiniowano jako gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną ± terapia podtrzymująca awelumabem (w zależności od progresji choroby po chemioterapii).

Tab. 23. Terapie stosowane w ramach scenariusza istniejącego analizy wpływu na budżet.

Terapia	I rok	II rok
GC ± AVE	■	■
GK ± AVE	■	■

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i 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.

3.6.2 Scenariusz nowy

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, u pacjentów kwalifikujących się proponowanego programu lekowego (Tab. 24).

Tab. 24. Terapie stosowane w ramach scenariusza nowego (wariant najbardziej prawdopodobny) analizy wpływu na budżet.

Terapia	I rok	II rok
PEV	■	■
GC ± AVE	■	■
GK ± AVE	■	■

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i 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.

3.7 Kolejne terapie przeciwnowotworowe

Kolejne terapie we wszystkich liniach po progresji choroby podczas leczenia 1L zostały uwzględnione w modelu. Założono, że kolejne terapie wpływają wyłącznie na koszty.

Całkowity odsetek kolejnych terapii może przekraczać 100%, ponieważ w modelu uwzględniono wszystkie linie kolejnych terapii.

Biorąc pod uwagę toczące się postępowanie refundacyjne dla pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT, w analizie podstawowej w ramach kolejnych linii uwzględniono możliwość zastosowania pembrolizumabu w monoterapii po nieskuteczności chemioterapii opartej na platynach. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości przyjęto brak finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych w Polsce.

W oszacowaniu odsetków chorych stosujących poszczególne terapie w ramach leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w Polsce po progresji choroby po zastosowaniu w pierwszej linii GC/GK±AVE uwzględniono odsetek pacjentów stosujących awelumab na poziomie 31,2% na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Tab. 25. Terapie stosowane w ramach kolejnych linii - analiza podstawowa (dostępność pembrolizumabu w monoterapii po nieskuteczności chemioterapii opartej na platynach).

Terapia	PEV	GC/GK*	GC/GK+AVE
pembrolizumab	■	■	■
enfortumab wedotyny	■	■	■
gemcytabina + cisplatyna	■	■	■
gemcytabina + karboplatyna	■	■	■
paklitaksel	■	■	■
docetaksel	■	■	■
gemcytabina + docetaksel	■	■	■

*wartości uśrednione.

Tab. 26. Terapie stosowane w ramach kolejnych linii - analiza scenariuszowa (brak dostępności pembrolizumabu w monoterapii po nieskuteczności chemioterapii opartej na platynach).

Terapia	PEV	GC/GK*	GC/GK±AVE
pembrolizumab	■	■	■
enfortumab wedotyny	■	■	■
gemcytabina + cisplatyna	■	■	■
gemcytabina + karboplatyna	■	■	■
paklitaksel	■	■	■
docetaksel	■	■	■
gemcytabina + docetaksel	■	■	■

*wartości uśrednione.

Średni czas trwania modelowanych kolejnych terapii w dwóch analizowanych grupach przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 (zgodnie z założeniami modelu globalnego) - patrz Tab. 27. Czas trwania terapii dla terapii nieobjętych badaniem, tj. docetaksel i gemcytabina w połączeniu z docetakselem, przyjęto analogicznie jak dla paklitakselu.

Tab. 27. Średni czas trwania terapii (w dniach) w ramach kolejnych linii.

Terapia	PEV	GC/GK	GC/GK+AVE
pembrolizumab	■	■	■
enfortumab wedotyny	■	■	■
gemcytabina + cisplatyna	■	■	■
gemcytabina + karboplatyna	■	■	■
paklitaksel	■	■	■
docetaksel	■	■	■
gemcytabina + docetaksel	■	■	■

Dawkowanie terapii w ramach kolejnych linii przyjęto zgodnie z założeniami autorów modelu globalnego - patrz Tab. 28.

Tab. 28. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia systemowego.

Terapia	Długość cyklu	Dawkowanie	Źródło
pembrolizumab**	Q3W	200 mg, 1. dzień	Bellmunt 2017
enfortumab wedotyny	Q4W	1,25 mg/kg, dzień 1., 8. i 15.	Powles 2021
gemcytabina + cisplatyna gemcytabina cisplatyna	Q3W	1 000 mg/m ² , dzień 1. i 8. 70 mg/m ² , dzień 1.	Pal 2021
gemcytabina + karboplatyna gemcytabina karboplatyna	Q3W	1 000 mg/m ² , dzień 1. i 8. 300 mg/m ² , dzień 1.	Pal 2021 jak w 1L
paklitaksel	Q3W	175 mg/m ² , dzień 1.	Powles 2021
gemcytabina + docetaksel gemcytabina docetaksel	Q3W	1 000 mg/m ² , dzień 1. i 8. -*	gemcytabina jak w schemacie z platyną

Q3W - co 3 tygodnie; *przyjęto jednakowy koszt docetaksel jest jednakowy bez względu na dawkę (patrz rozdz. 3.8.1); **w ramach szacowania kosztów w kolejnych liniach leczenia systemowego przyjęto dawkowanie pembrolizumabu jak w tabeli (analogicznie jak w ramieniu PEV w pierwszej linii) - nie testowano alternatywnego dawkowania 400 mg raz na 6 tygodni ze względu na niewielki wpływ tych kosztów na wyniki analizy.

3.8 Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnych linii leczenia (rapie uwzględnione w ramach kolejnych linii opisano w rozdz. 3.7), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Biorąc pod uwagę wiek chorych w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (średnia wieku chorych wyniosła 67,9 lat i analizowany stan kliniczny (choroba zaawansowana lub z przerzutami o słabym rokowaniu), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się niewielki.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w modelu dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - pembrolizumabu - dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ,
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za grudzień 2024 r.; Komunikat DGL); koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych przyjęto na podstawie danych z najnowszych przetargów (Przetarg EV, Przetarg AVE) co jest uzasadnione biorąc pod uwagę

istotne różnice między kosztem rozliczenia 1 mg raportowanym przez NFZ, a kosztem 1 mg wg przetargów szpitalnych (w przetargach te koszty były niższe);

- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 109/2024/DGL z dnia 07 listopada 2024 r.;
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r.;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024 r.;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31 grudnia 2024 r.
 - opieka paliatywna i hospicyjna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ z dnia 29 maja 2024 r.

Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia lub Obwieszczenie Prezesa AOTMiT (w zależności od kategorii kosztów).

3.8.1 Koszty leków

W wariantcie analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) koszt pembrolizumabu przyjęto na poziomie [REDACTED], a w wariantcie bez uwzględnienia RSS na poziomie 149,28 PLN/mg (zgodnie z wnioskowanymi cenami preparatu Keytruda®, patrz rozdz. 2).

Koszty leków dostępnych w programach lekowych, tj. enfortumabu wedotyny i awelumabu, przyjęto na podstawie najnowszych danych przetargowych, na poziomie odpowiednio 87,72 PLN/mg (Przetarg EV) i 10,69 PLN/mg (Przetarg AVE).

Koszty leków w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za grudzień 2024 r. (Komunikat DGL) na poziomie 0,06 PLN/mg dla gemcytabiny, 0,63 PLN/mg dla cisplatyny, 0,25 PLN/mg dla karboplatyny i 0,40 PLN/mg dla paklitakselu.

Docetaksel w analizowanym wskazaniu nie jest finansowany w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii Obwieszczenie MZ w rozpoznaniach opisanych kodami C65, C66, C67 i C68. W niniejszej analizie przyjęto zatem, że będzie on finansowany w ramach świadczeń jednorodnych grup pacjentów (JGP). Założono, że będzie to hospitalizacja 1-dniowa w ramach świadczenia L08 „Nowotwory nerek i dróg moczowych” (Zarządzenie 120/2024/DSOZ). W ramach powyższej wizyty szpitalnej uwzględniane będą łączne koszty preparatu oraz podania pojedynczego podania docetakselu. Uwzględnioną wartość przedstawiono w Tab. 29. Wycenę punktową świadczenia wymnożono przez współczynnik korygujący na podstawie Obwieszczenie Prezesa AOTMiT.

Tab. 29. Koszt docetakselu.

Uwzględniona wartość	Wycena świadczenia	Źródło	Współczynnik korygujący	Koszt, PLN
Łączny koszt preparatu oraz podania	2 600 pkt	Hospitalizacja 1-dniowa dla procedury L08 (5.51.01.0011008) wg Zarządzenia 120/2024/DSOZ	1,74 wg Zarządzenia 52/2023 ZLC	4 784,00

W Tab. 30 przedstawiono koszty leków (PLN/mg) przyjęte niniejszej analizie.

Tab. 30. Koszty leków.

Lek	Koszt na mg, PLN/mg	
	NFZ	NFZ + pacjent
pembrolizumab - z RSS	■	■
pembrolizumab - bez RSS	149,28	149,28
enfortumab wedotyny	87,72	87,72
gemcytabina	0,06	0,06
cisplatyna	0,63	0,63
karboplatyna	0,25	0,25
awelumab	14,11	14,11
paklitaksel	0,40	0,40

W analizie podstawowej w oszacowaniu kosztów wszystkich leków terapii w ramach pierwszej linii leczenia (z wyjątkiem EV w ramieniu PEV) uwzględniono względną intensywność dawkowania (ang. *relative dose intensity*, RDI) dla poszczególnych substancji – patrz Tab. 31.

Tab. 31. Względna intensywność dawkowania substancji czynnych w ramach terapii 1L leczenia.

Terapia	Substancja czynna	RDI	Źródło
PEV	pembrolizumab	■	KEYNOTE-A39/EV-302
	EV	zmniejszone dawkowanie zgodnie z opisem poniżej	KEYNOTE-A39/EV-302
GC/GK±AVE	gemcytabina	■	KEYNOTE-A39/EV-302
	cisplatyna	■	KEYNOTE-A39/EV-302
	karboplatyna	■	KEYNOTE-A39/EV-302
	awelumab	84,6%	Powles 2021; EMA EPAR

Zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-A39/EV-302 w przypadku EV w ramieniu PEV zmniejszenie dawki z 1,25 mg/kg do 1 mg/kg lub do 0,75 mg/kg ze względu na toksyczność związaną z EV było dozwolone według uznania badacza w ośrodku. W modelu przeprowadzone zostały obliczenia zmniejszonej dawki EV na podstawie liczby pacjentów otrzymujących każdą z trzech dozwolonych dawek EV poziomów (1,25 mg/kg, 1 mg/kg lub 0,75 mg/kg) w każdym cyklu leczenia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302, tak aby dokładnie modelować rozkład pacjentów w czasie otrzymujących każdą dozwoloną dawkę EV.

W analizie podstawowej wykorzystano najdokładniejsze podejście oparte na cyklu leczenia do obliczenia zmniejszonego dawkowania EV.

Podejście oparte na cyklu leczenia jest najbardziej szczegółowe i obejmuje rozkład trzech poziomów dawek EV oszacowanych w każdym cyklu leczenia i każdym podaniu w cyklu (tj. dzień 1 i 8, co 3 tygodnie). Szczegóły obliczonych rozkładów uwzględniono w modelu Microsoft Excel. Na przykład w przypadku populacji całkowitej rozkłady wahają się od 100%, 0% i 0% dla poziomów dawek odpowiednio 1,25 mg/kg, 1 mg/kg i 0,75 mg/kg w 1. dniu

pierwszego cyklu leczenia do 0%, 0% i 100% w kilku ostatnich cyklach (od 112. tygodnia i później) obserwowanych w badaniu.

3.8.2 Koszty podania leków

Przyjęto, że podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych (pembrolizumab, enfortumab wedotyny i awelumab) będzie odbywać się w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 109/2024/DGL z dnia 07 listopada 2024 r. (Tab. 32).

Podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii (gemcytabina, cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel) będzie odbywać się w ramach świadczenia: „Hospitalizacja jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków”. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. (Tab. 32).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,73 PLN/pkt w przypadku programów lekowych 1,71 PLN/pkt w przypadku chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 32. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ, NFZ Informator o umowach).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	842,03*
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	662,12**

*wycena punktowa x 1,73 PLN/pkt (program lekowy); **wycena punktowa x 1,71 PLN/pkt (chemioterapia).

3.8.3 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia dla schematu PEV oraz monoterapii pembrolizumabem, enfortumabem wedotyny i awelumabem (terapię stosowane w ramach programu lekowego) przyjęto na podstawie kosztu diagnostyki i monitorowania w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia raka urotelialnego. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 109/2024/DGL z dnia 07 listopada 2024 r. (Tab. 33).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,73 PLN/pkt w przypadku programów lekowych (NFZ Informator o umowach).

Tab. 33. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenia Prezesa NFZ 109/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny, PLN
5.08.08.0000193	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 1 rok terapii	2 045,95	3 539,49*
5.08.08.0000194	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 2 i kolejny rok terapii	1 434,80	2 482,20*

*wycena punktowa x 1,73 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Dla schematów stosowanych w ramach chemioterapii koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii, który przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. (Tab. 34). Zgodnie z zarządzeniem świadczenie może być rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Przyjęto zatem rozliczenie świadczenia raz na 8 tygodni (średnia częstotliwość).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,71 PLN/pkt w przypadku chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 34. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ 10/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	464,0*

*wycena punktowa x 1,71 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

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 na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31 grudnia 2024 r. (Tab. 35).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,71 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Tab. 35. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie Prezesa NFZ 132/2024/DSOZ).

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	75,42*

*wycena punktowa x 1,71 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia w zależności od stosowanej terapii przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w zależności od terapii.

Terapia	Rodzaj diagnostyki i monitorowania	Koszt, PLN/tydz.
Stan przed progresją		
PEV, AVE	Program lekowy	I rok: 67,83 II rok: 47,57
GC/GK - leczenie	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	58,00
GC/GK - brak leczenia	Wizyty specjalistyczne	6,28
Stan po progresji		
P, EV	Program lekowy	I rok: 67,83 II rok: 47,57
Chemioterapia - leczenie	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	58,00
Chemioterapia - brak leczenia przed progresją	Wizyty specjalistyczne	6,28

3.8.4 Koszty zdarzeń niepożądanych

Na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV-w modelu uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane stopnia ≥3: anemia, neutropenia, trombocytopenia, zakażenie układu moczowego, zmniejszona liczba neutrofili, zmniejszona liczba płytek krwi, hiperglikemia, hiponatremia, ostre uszkodzenie nerek i wysypka grudkowo-plamista.

W przypadku większości zdarzeń nie pożądaných (z wyjątkiem zmniejszonej liczby neutrofili i zmniejszonej liczby płytek krwi) przyjęto rozliczenie w ramach odpowiedniej hospitalizacji, której koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024 r., a wycenę punktu przyjęto jako 1,84 PLN/pkt na podstawie obwieszczenia Prezesa Obwieszczenie Prezesa AOTMiT. W przypadku zmniejszonej liczby neutrofili i zmniejszonej liczby płytek krwi przyjęto zgodnie z założeniami modelu, że zdarzenia te nie wymagają hospitalizacji.

Anemia, neutropenia, trombocytopenia

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi uwzględnionych w modelu tj. anemii, neutropenii i trombocytopenii przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (Tab. 37). Koszt zdarzeń oszacowano jako średnią ważoną kosztów hospitalizacji w grupach JGP (na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ) i liczby hospitalizacji w grupach JGP (Statystyki JGP).

Tab. 37. Koszt leczenia anemii, neutropenii lub trombocytopenii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ, Statystyki JGP).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN	Liczba hospitalizacji
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862	18 146,08*	55 077
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	5 497,92*	67 076
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	767,28*	19 498
średnia ważona			9 764,64	

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Zakażenie układu moczowego

Dla zakażenia układu moczowego przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: L07 (zakażenie nerek lub dróg moczowych) (Tab. 38).

Tab. 38. Koszt leczenia zakażenia układu moczowego (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0011007	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417	2 607,28*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Hiperglikemia

Dla hiperglikemii przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: K40 (Cukrzyca z powikłaniami i inne stany zaburzeń glikemii) (Tab. 39).

Tab. 39. Koszt leczenia hiperglikemii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0010040	Cukrzyca z powikłaniami i inne stany zaburzeń glikemii	3 467	6 379,28*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Hiponatremia

Dla hiponatremii przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: K25 (Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania) (Tab. 40).

Tab. 40. Koszt leczenia hiponatremii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0010069	Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2 957	5 440,88*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Ostre uszkodzenie nerek

Dla ostrego uszkodzenia nerek przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: L82 (Ostra niewydolność nerek) (Tab. 41).

Tab. 41. Koszt leczenia ostrego uszkodzenia nerek (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0011082	Ostra niewydolność nerek	4 664	8 581,76*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Wysypka grudkowo-plamista

Dla wysypki grudkowo-plamistej przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: J39 (Duże choroby dermatologiczne) (Tab. 42).

Tab. 42. Koszt leczenia wysypki grudkowo-plamistej (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0009039	Duże choroby dermatologiczne	1 949	3 586,16*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Podsumowanie

W Tab. 43 przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , które w modelu naliczane są w pierwszym cyklu.

Tab. 43. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
Anemia	9 764,64	9 764,64
Neutropenia	9 764,64	9 764,64
Trombocytopenia	9 764,64	9 764,64
Zakażenie układu moczowego	2 607,28	2 607,28
Zmniejszona liczba neutrofili	0,00	0,00

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,00	0,00
Hiperglikemia	6 379,28	6 379,28
Hiponatremia	5 440,88	5 440,88
Ostre uszkodzenie nerek	8 581,76	8 581,76
Wysypka grudkowo-plamista	3 586,16	3 586,16

3.8.5 Koszty opieki paliatywnej

Koszty opieki paliatywnej oszacowano wykorzystując wycenę poniższych świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej:

- świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (kod: 15.4180.021.02),
- świadczenia w hospicjum domowym (kod: 15.2180.027.02),
- porada w poradni medycyny paliatywnej (kod: 15.1180.007.02).

Wartość punktową świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ z dnia 29 maja 2024 r. Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 105,52 PLN/pkt jako średnią dla porad dla świadczenia „porada w poradni medycyny paliatywnej” lub „świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym” na podstawie Informatora o Umowach NFZ (Tab. 44).

W modelu wykorzystano koszt 30-dni opieki paliatywnej, przyjęto, że w ciągu tego czasu pacjenci, którzy uczęszczają do poradni medycyny paliatywnej, odbędą 2 wizyty. Następnie oszacowano średnią ważoną częstością wykorzystania poszczególnych schematów opieki na podstawie badania Wilczkowski 2024, którą wykorzystano w modelu jako koszt całkowity 30-dniowej opieki paliatywnej (Tab. 44).

Tab. 44. Koszt opieki paliatywnej (Zarządzenie Prezesa NFZ 54/2024/DSOZ, Wilczkowski 2024, NFZ Informatora o Umowach).

Rodzaj zdarzenia	Częstość wykorzystania	Wartość punktowa	Czas stosowania	Koszt, PLN

*wartość punktowa x 105,52 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

3.9 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.10 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń (Tab. 45) i wartości głównych parametrów kosztowych (Tab. 46).

Tab. 45. Podsumowanie założeń modelu.

Parametry	Założenie w analizie podstawowej	Uzasadnienie/źródło danych
Populacja	chorzy z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami w pierwszej linii	zgodnie z analizowanym wskazaniem i badaniem KEYNOTE-039/EV-302
Horyzont czasowy	2- letni	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)
Komparatory w 1L	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną i karboplatiną ± terapia podtrzymująca awelumabem	praktyka kliniczna w Polsce
Stopy dyskontowe	0,0% efekty, 0,0% koszty	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)

Tab. 46. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/mg		
pembrolizumab - z RSS	■	■
pembrolizumab - bez RSS	149,28	149,28
enfortumab wedotyny	87,72	87,72
gemcytabina	0,06	0,06
cisplatyna	0,63	0,63
karboplatyna	0,25	0,25
awelumab	14,11	14,11
paklitaksel	0,40	0,40
Koszty zakupu leków, PLN/podanie		
docetaksel	4 784,00	4 784,00
Koszty podania terapii, PLN		
PEV	842,03	842,03
GC/GK	662,12	662,12
AVE	842,03	842,03
chemioterapia II linii	662,12	662,12
EV, pembrolizumab - monoterapia	842,03	842,03
Koszty monitorowania leczenia, PLN/tydz.		
PEV, AVE, EV, pembrolizumab - I rok	67,83	67,83
PEV, AVE, EV, pembrolizumab - II rok	47,57	47,57

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
GC/GK, chemioterapia - leczenie	58,00	58,00
GC/GK, chemioterapia - brak leczenia przed progresją	6,28	6,28
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych*, PLN/zdarzenie		
Anemia	9 764,64	9 764,64
Neutropenia	9 764,64	9 764,64
Trombocytopenia	9 764,64	9 764,64
Zakażenie układu moczowego	2 607,28	2 607,28
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,00	0,00
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,00	0,00
Hiperglikemia	6 379,28	6 379,28
Hiponatremia	5 440,88	5 440,88
Ostre uszkodzenie nerek	8 581,76	8 581,76
Wysypka grudkowo-plamista	3 586,16	3 586,16

**koszty jednorazowe uwzględniane w 1 cyklu.

3.11 Analiza wrażliwości

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *one-way sensitivity analysis*, OWSA; patrz rozdz. 3.11.1) oraz scenariuszowe analizy wrażliwości (ang. *scenarion analysis*) podstawowych parametrów wejściowych, w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 3.11.2).

3.11.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowe analizy wrażliwości zostały przeprowadzone poprzez zastąpienie każdego parametru wejściowego jego dolną i górną granicą (w zakresie zmienności $\pm 20\%$), jedno po drugim, podczas gdy wszystkie inne parametry pozostały niezmiennione na względem scenariusza podstawowego. Parametry, które nie mogły być pojedynczo zmienione zostały wykluczone z jednokierunkowej analizy wrażliwości. Szczegółowy opis jednokierunkowej analizy wrażliwości znajduje w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości (patrz rozdz. 4.5) oraz w modelu analizy wpływu na budżet (arkusz „OWSA”).

3.11.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości wykonano scenariusze, które dotyczyły parametrów o największej niepewności. Szczegółowy opis wykonanych scenariuszy znajduje się w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości (patrz rozdz. 4.6) oraz w modelu analizy wpływu na budżet (arkusz „Scenario Analyses”).

4 Wyniki analizy

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia systemowego w pierwszej linii i spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego oszacowano na 1 927 i 1 957 pacjentów, odpowiednio w I i II roku refundacji, z czego w wariancie najbardziej prawdopodobnym odpowiednio 1 291 i 1 311 pacjentów rozpocznie leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (zakres od 964 do 1 542 w I roku analizy i od 978 do 1 565 w II roku analizy).

Należy zaznaczyć, że oszacowania w scenariuszu minimalnym (rozdz. 4.3) i scenariuszu maksymalnym (rozdz. 4.4) różnią się od scenariuszu podstawowego (rozdz. 4.2) jedynie ostatnim etapem oszacowań, tj. odsetkiem pacjentów kwalifikującym się do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w ramach pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (patrz rozdz. 3.2.4) bez zmian w liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia systemowego w pierwszej linii i spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (██████████).

W związku z powyższym, scenariusz istniejący (brak wnioskowanej technologii) jest taki sam w każdym wariancie (scenariusz podstawowy, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny).

4.1 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 rozdz. 4.2).

4.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

W przypadku utrzymania się obecnej sytuacji refundacyjnej (scenariusz istniejący) wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji wskazanej we wniosku w wariancie z RSS wyniosą ok. ██████████ w I i II roku horyzontu analizy.

W scenariuszu nowym całkowite koszty dla budżetu NFZ w wariancie z RSS wyniosą ok. ██████████, w tym odpowiednio ██████████ stanowią koszty pembrolizumabu (substancji czynnej).

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny we wnioskowanym wskazaniu zostały oszacowane w wariancie z RSS na ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy.

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
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				
Koszty leków, PLN	████████	████████	████████	████████
pembrolizumab	█	█	█	█
enfortumab wedotyny	█	█	█	█
chemioterapia + terapia podtrzymująca awelumabem	████████	████████	████████	████████
Koszty podania leków, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty monitorowania leczenia, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty terapii w kolejnych liniach, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty całkowite, PLN	████████	████████	████████	████████
SCENARIUSZ NOWY				
Koszty leków, PLN	████████	████████	████████	████████
pembrolizumab	████████	████████	████████	████████
enfortumab wedotyny	████████	████████	████████	████████
chemioterapia + terapia podtrzymująca awelumabem	████████	████████	████████	████████
Koszty podania leków, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty monitorowania leczenia, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty terapii w kolejnych liniach, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty całkowite, PLN	████████	████████	████████	████████
RÓŻNICA				
Koszty leków, PLN	████████	████████	████████	████████

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
pembrolizumab	████████	████████	████████	████████
enfortumab wedotyny	████████	████████	████████	████████
chemioterapia + terapia podtrzymująca awelumabem	████████	████████	████████	████████
Koszty podania leków, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty terapii w kolejnych liniach, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty całkowite, PLN	280 556 748	574 780 011	████████	████████

4.3 Scenariusz minimalny

W przypadku utrzymania się obecnej sytuacji refundacyjnej (scenariusz istniejący) wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji wskazanej we wniosku w wariantcie z RSS wyniosą ok. [REDACTED] w I i II roku horyzontu analizy.

W scenariuszu nowym całkowite koszty dla budżetu NFZ w wariantcie z RSS wyniosą ok. [REDACTED], w tym odpowiednio wyniosą [REDACTED] stanowią koszty pembrolizumabu (substancji czynnej).

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny we wnioskowanym wskazaniu zostały oszacowane w wariantcie z RSS na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

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
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				
Koszty leków, PLN				
pembrolizumab				
enfortumab wedotyny				
chemioterapia + terapia podtrzymująca awelumabem				
Koszty podania leków, PLN				
Koszty monitorowania leczenia, PLN				
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN				
Koszty terapii w kolejnych liniach, PLN				
Koszty opieki paliatywnej, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
SCENARIUSZ NOWY				
Koszty leków, PLN				
pembrolizumab				
enfortumab wedotyny				
chemioterapia + terapia podtrzymująca awelumabem				
Koszty podania leków, PLN				
Koszty monitorowania leczenia, PLN				
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN				
Koszty terapii w kolejnych liniach, PLN				
Koszty opieki paliatywnej, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
RÓŻNICA				
Koszty leków, PLN				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
pembrolizumab	██████	██████	██████	██████
enfortumab wedotyny	██████	██████	██████	██████
chemioterapia + terapia podtrzymująca awelumabem	██████	██████	██████	██████
Koszty podania leków, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty terapii w kolejnych liniach, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty całkowite, PLN	209 370 863	428 927 932	██████	██████

4.4 Scenariusz maksymalny

W przypadku utrzymania się obecnej sytuacji refundacyjnej (scenariusz istniejący) wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji wskazanej we wniosku w wariantcie z RSS wyniosą ok. 1 [REDACTED] w I i II roku horyzontu analizy.

W scenariuszu nowym całkowite koszty dla budżetu NFZ w wariantcie z RSS wyniosą ok. [REDACTED], w tym odpowiednio wyniosą [REDACTED] stanowią koszty pembrolizumabu (substancji czynnej).

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny we wnioskowanym wskazaniu zostały oszacowane w wariantcie z RSS na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

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
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				
Koszty leków, PLN				
pembrolizumab				
enfortumab wedotyny				
chemioterapia + terapia podtrzymująca awelumabem				
Koszty podania leków, PLN				
Koszty monitorowania leczenia, PLN				
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN				
Koszty terapii w kolejnych liniach, PLN				
Koszty opieki paliatywnej, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
SCENARIUSZ NOWY				
Koszty leków, PLN				
pembrolizumab				
enfortumab wedotyny				
chemioterapia + terapia podtrzymująca awelumabem				
Koszty podania leków, PLN				
Koszty monitorowania leczenia, PLN				
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN				
Koszty terapii w kolejnych liniach, PLN				
Koszty opieki paliatywnej, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
RÓŻNICA				
Koszty leków, PLN				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
pembrolizumab	████████	████████	████████	████████
enfortumab wedotyny	████████	████████	████████	████████
chemioterapia + terapia podtrzymująca awelumabem	████████	████████	████████	████████
Koszty podania leków, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty terapii w kolejnych liniach, PLN	████████	████████	████████	████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty całkowite, PLN	334 993 013	686 313 954	████████	████████

4.5 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowe analizy wrażliwości zostały przeprowadzone poprzez zastąpienie każdego parametru wejściowego jego dolną i górną granicą, jedno po drugim, podczas gdy wszystkie inne parametry pozostały niezmiennione na względem scenariusza podstawowego. Parametry, które nie mogły być pojedynczo zmienione zostały wykluczone z jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Wyniki analizy wrażliwości dla parametrów mających największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet zamieszczono w Tab. 50 i Tab. 51 oraz na wykresach tornado (Ryc. 2, Ryc. 3, Ryc. 4, Ryc. 5).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki mają jednorazowe koszty leczenia pembrolizumabem lub enfortumabem wedotyny w ramach kolejnych linii leczenia. Różnice parametrów w obu kierunkach powodują, że odpowiednio wzrost lub spadek dodatkowych wydatków dla płatnika.

Tab. 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

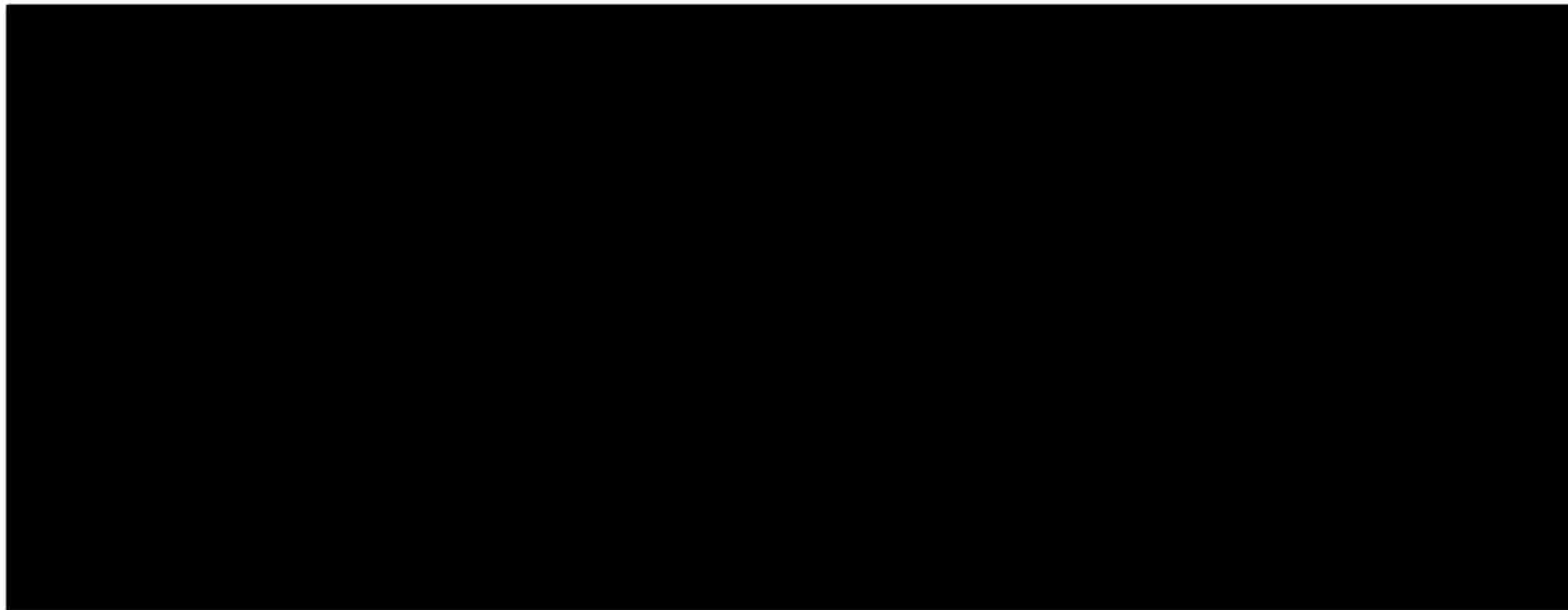
Zmiana parametrów wejściowych	Wpływ na budżet - dolna granica	Wpływ na budżet - górną granicą	Różnica wynikach w
I rok			
Jednorazowy koszt leczenia w kolejnych liniach w ramieniu komparatora - enfortumab wedotyny (110 722,33 PLN - 166 083,50 PLN)			
Jednorazowy koszt leczenia w kolejnych liniach w ramieniu komparatora - pembrolizumab (86 105,41 PLN - 129 158,18 PLN)			
Koszt podania leku w ramach programu lekowego (673,62 PLN - 1 010,43 PLN)			
Masa ciała pacjenta (średnia, kg) (74,73 - 77,07)			
% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące awelumabem po GC/GK (24,96% - 37,44%)			
Koszt podania leku w ramach chemioterapii (532,90 PLN - 799,34 PLN)			
Koszt leczenia neutropenii (7 811,71 PLN - 11 717,56 PLN)			
Koszt leczenia anemii (7 811,71 PLN - 11 717,56 PLN)			
Częstość występowania anemii w ramieniu GC/GK±AVE (0,38 - 0,57)			
Koszt leczenia trombocytopenii (7 811,71 PLN - 11 717,56 PLN)			
II rok			
Jednorazowy koszt leczenia w kolejnych liniach w ramieniu komparatora - enfortumab wedotyny (110 722,33 PLN - 166 083,50 PLN)			
Jednorazowy koszt leczenia w kolejnych liniach w ramieniu komparatora - pembrolizumab (86 105,41 PLN - 129 158,18 PLN)			
% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące awelumabem po GC/GK (24,96% - 37,44%)			
Koszt podania leku w ramach programu lekowego (673 620 PLN - 1 010 431 PLN)			
Masa ciała pacjenta (średnia, kg) (74,73 - 77,07)			
Średni czas trwania leczenia awelumabem (21,37 - 30,89)			
Koszt podania leku w ramach chemioterapii (532,90 PLN - 799,34 PLN)			
Koszt leczenia neutropenii (7 811,71 PLN - 11 717,56 PLN)			

Zmiana parametrów wejściowych	Wpływ na budżet - dolna granica	Wpływ na budżet - górną granicą	Różnica w wynikach
Koszt leczenia anemii (7 811,71 PLN - 11 717,56 PLN)	████████	████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania (na tydz.) w ramieniu PEV w I roku (54,57 PLN - 81,40 PLN)	████████	████████	████████

Ryc. 2. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na dodatkowe wydatki płatnika w wariacie z RSS - I rok.



Ryc. 3. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na dodatkowe wydatki płatnika w wariancie z RSS - II rok.

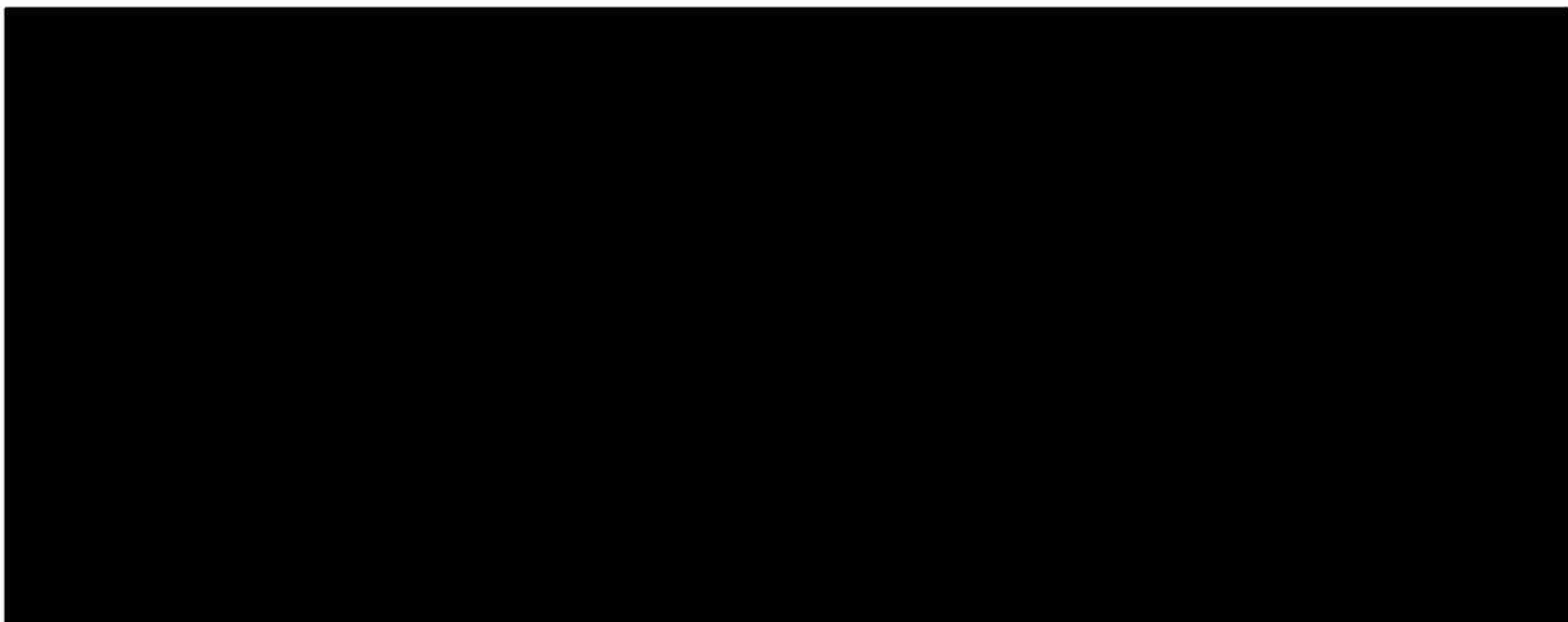


Tab. 51. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

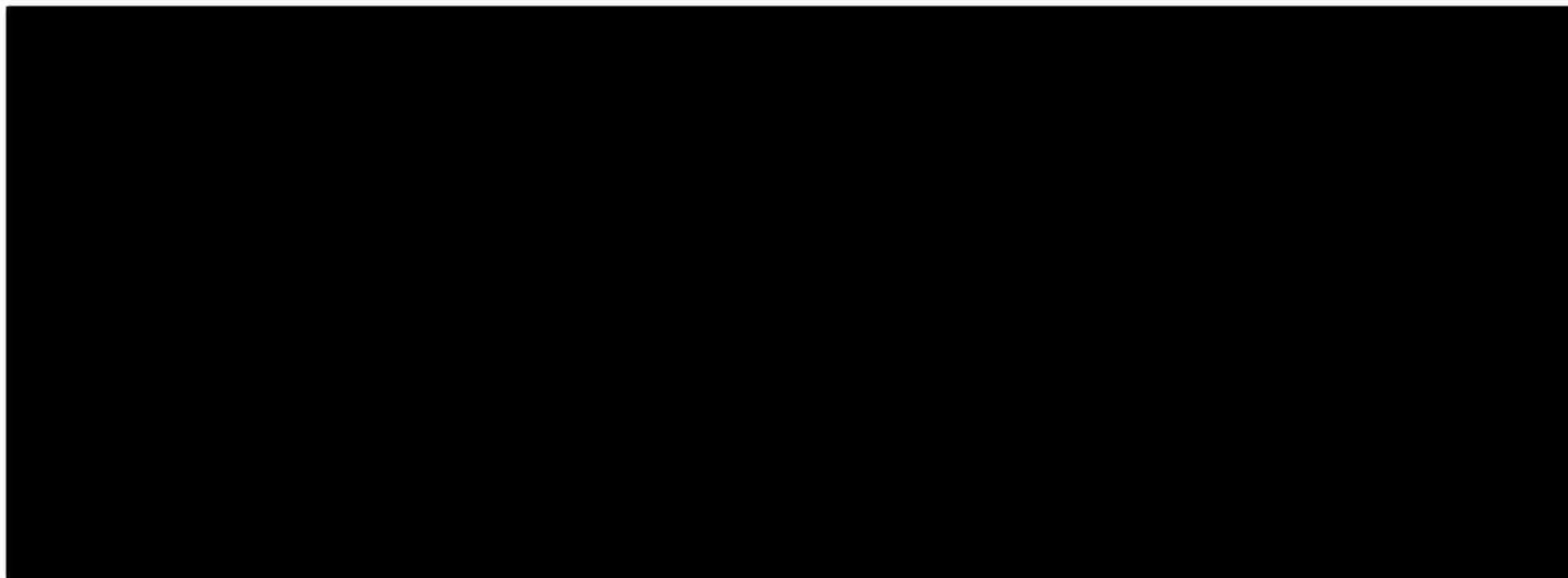
Zmiana parametrów wejściowych	Wpływ na budżet - dolna granica	Wpływ na budżet - górna granica	Różnica wyników w
I rok			
Jednorazowy koszt leczenia w kolejnych liniach w ramieniu komparatora - pembrolizumab (178 324,49 PLN - 267 486,74 PLN)	290 077 535	271 035 961	19 041 574
Jednorazowy koszt leczenia w kolejnych liniach w ramieniu komparatora - enfortumab wedotyny (110 722,33 PLN - 166 083,50 PLN)	285 686 296	275 427 200	10 259 096
Koszt podania leku w ramach programu lekowego (673,62 PLN - 1 010,43 PLN)	278 464 466	282 649 030	4 184 564
Masa ciała pacjenta (średnia, kg) (74,73 - 77,07)	278 790 907	282 322 589	3 531 682
% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące awelumabem po GC/GK (24,96% - 37,44%)	282 199 131	278 914 366	3 284 765
Koszt podania leku w ramach chemioterapii (532,90 PLN - 799,34 PLN)	281 921 026	279 192 471	2 728 555
Koszt leczenia neutropenii (7 811,71 PLN - 11 717,56 PLN)	281 585 256	279 528 240	2 057 016
Koszt leczenia anemii (7 811,71 PLN - 11 717,56 PLN)	281 318 769	279 794 727	1 524 042
Częstość występowania anemii w ramieniu GC/GK±AVE (0,38 - 0,57)	281 186 548	279 926 949	1 259 599
Koszt leczenia trombocytopenii (7 811,71 PLN - 11 717,56 PLN)	281 182 361	279 931 135	1 251 226
II rok			
Jednorazowy koszt leczenia w kolejnych liniach w ramieniu komparatora - pembrolizumab (178 324,49 PLN - 267 486,74 PLN)	593 848 481	555 711 542	38 136 939
Jednorazowy koszt leczenia w kolejnych liniach w ramieniu komparatora - enfortumab wedotyny (110 722,33 PLN - 166 083,50 PLN)	585 053 599	564 506 424	20 547 174
% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące awelumabem po GC/GK (24,96% - 37,44%)	581 819 024	567 740 998	14 078 026
Koszt podania leku w ramach programu lekowego (673 620 PLN - 1 010 431 PLN)	570 777 104	578 782 919	8 005 815
Masa ciała pacjenta (średnia, kg) (74,73 - 77,07)	571 507 385	578 052 638	6 545 253
Średni czas trwania leczenia awelumabem (21,37 - 30,89)	577 567 945	572 434 619	5 133 326
Koszt podania leku w ramach chemioterapii (532,90 PLN - 799,34 PLN)	576 288 433	573 271 590	3 016 842
Koszt leczenia neutropenii (7 811,71 PLN - 11 717,56 PLN)	575 824 160	573 735 863	2 088 298

Zmiana parametrów wejściowych	Wpływ na budżet - dolna granica	Wpływ na budżet - górną granicą	Różnica w wynikach
Koszt leczenia anemii (7 811,71 PLN - 11 717,56 PLN)	575 553 621	574 006 402	1 547 219
Koszt diagnostyki i monitorowania (na tydz.) w ramieniu PEV w I roku (54,57 PLN - 81,40 PLN)	574 113 126	575 446 897	1 333 771

Ryc. 4. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na dodatkowe wydatki płatnika w wariacie bez RSS - I rok.



Ryc. 5. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na dodatkowe wydatki płatnika w wariancie bez RSS - II rok.



4.6 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości możliwe są zmiany kilku parametrów w ramach jednego, testowanego scenariusza. W Tab. 52 i Tab. 53 przedstawiono wyniki analiz dla scenariuszy mających największy wpływ na zmianę wyniku analizy wpływu na budżet względem scenariusza podstawowego.

Największe zmiany względem scenariusza podstawowego odnotowano w przypadku nieuwzględnienia kosztów leczenia kolejnych linii oraz przyjęcia struktury terapii w ramach kolejnych linii leczenia przy założeniu braku dostępności pembrolizumabu.

Tab. 52. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

Nazwa scenariusza	Wpływ na budżet - I rok	Różnica	Wpływ na budżet - II rok	Różnica
Brak kosztów leczenia kolejnych linii				
Brak możliwości zastosowania pembrolizumabu w drugiej linii leczenia				
Nieuwzględnienie intensywność dawkowania (RDI) dla poszczególnych substancji stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia				
Brak kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych				
Odsetek pacjentów stosujących pembrolizumab 200 mg Q3W/400 mg Q6W: 50%/50%				
Brak kosztów monitorowania w pierwszej linii leczenia				

Tab. 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

Nazwa scenariusza	Wpływ na budżet - I rok	Różnica	Wpływ na budżet - II rok	Różnica
Brak kosztów leczenia kolejnych linii	353 194 006	72 637 258	720 143 549	145 363 538
Brak możliwości zastosowania pembrolizumabu w drugiej linii leczenia	333 185 684	52 628 936	680 186 559	105 406 547
Nieuwzględnienie intensywność dawkowania (RDI) dla poszczególnych substancji stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia	320 311 640	39 754 892	656 927 749	82 147 738
Brak kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	291 228 232	10 671 484	585 613 781	10 833 769
Odsetek pacjentów stosujących pembrolizumab 200 mg Q3W/400 mg Q6W: 50%/50%	289 075 606	8 518 858	583 139 539	8 359 528
	276 134 949	-4 421 799	555 828 822	-18 951 189
Brak kosztów monitorowania w pierwszej linii leczenia	279 950 348	-606 400	573 054 986	-1 725 025

5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami nie wpłynęło negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

6 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne

Wnioskowane jest finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest zgodna z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Keytruda ChPL), przy czym liczebność populacji jest ograniczona. Powoduje to w pełni zachowaną kontrolę budżetu płatnika publicznego.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Keytruda ChPL, Padcev ChPL).

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Poprzez wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji i jakości życia pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej, zalecanej w najnowszych wytycznych klinicznych (EAU 2024, ESMO 2024, NCCN 2025).

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

7 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia oraz oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) wprowadzenia finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla pembrolizumabu (Keytruda ChPL).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tożsamy z perspektywą wspólną płatnika i pacjenta) w horyzoncie 2 kolejnych lat. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i leczenie całości populacji docelowej (100%) chemioterapią opartą na pochodnych platyny oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację Keytruda® w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w omawianym wskazaniu w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano wykorzystując podejście przedstawione w analizie wpływu na budżet dla awelumabu w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego (BIA Bavencio 2021) oraz analizie wpływu na budżet dla pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego (BIA Keytruda 2024b). Dane dotyczące zachorowalności na raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w latach 2011-2019 (nie wykorzystano danych z lat 2020-2022 ze względu na widoczne zniżenie przez trwającą wtedy pandemię SARS-COV2) na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) ekstrapolowano na kolejne lata za pomocą trendu liniowego. 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 (konieczność wydania decyzji refundacyjnej w przeciągu jednego roku od złożenia wniosku), horyzont czasowy obejmuje lata 2026-2027.

Następnie uwzględniając odsetek chorych z typem urotelialnym oraz odsetek pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy otrzymano łączną liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym. Liczbę chorych z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami oszacowano uwzględniając odsetki chorych w poszczególnych stadiach oraz prawdopodobieństwo przejścia z niższych stadiów do stadium IV, tj. przerzutowego. Populację docelową oszacowano uwzględniając dodatkowo, że nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do stosowania terapii systemowej w ramach pierwszej linii.

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

Należy jednak zaznaczyć, że podejście oraz kolejne punkty odcięcia wraz z wartościami przyjętymi w oszacowaniach na podstawie danych literaturowych zostały pozytywnie

zweryfikowane przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla awelumabu (AWA Bavencio) [REDACTED]

[REDACTED] Wydaje się zatem, że w przedłożonym wniosku, sposób oszacowania populacji jest poprawny.

W analizie przyjęto, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono koszty zakupu leków, podania leków, monitorowania leczenia, zdarzeń niepożądanych, koszty w kolejnych liniach leczenia i koszty opieki paliatywnej. Nie analizowano innych kosztów, gdyż nie stanowiły kosztów różnicujących analizowane terapie.

Koszty terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, chemioterapii i leczenia podtrzymującego szacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ, dane Wnioskodawcy, dane przetargowe, dane DGL oraz zarządzenia NFZ. Wyceny punktowe przyjęto na podstawie Obwieszczenie Prezesa AOTMiT lub Informatora o umowach 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.

Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych stosowanych w pierwszej linii leczenia przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302. W oszacowaniach uwzględniono również czas trwania leczenia dla PEV i ramienia kontrolnego w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 na podstawie danych wejściowych dla czasu leczenia z modelu efektywności kosztowej z analizy podstawowej. W przypadku gemcytabiny, cisplatyny i karboplatyny, dane Kaplana-Meiera (KM) z badania są wykorzystywane bezpośrednio, przy uwzględnieniu dojrzałości danych KM w porównaniu z maksymalnymi limitami leczenia dla tych składników leku.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty terapii w ramach kolejnych linii leczenia (po progresji choroby) oszacowano przy dawkowaniu uwzględnionym na podstawie danych literaturowych zgodnie z założeniami autorów modelu globalnego, wykorzystując krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby dla odpowiednich terapii na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302. W oszacowaniu kosztów opieki paliatywnej wykorzystano krzywe przeżycia całkowitego dla odpowiednich terapii na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302. Szczegółowy opis wyboru krzywych parametrycznych przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*.

Liczebność populacji, która mogłaby skorzystać z wnioskowanej technologii oszacowano na 1 927 i 1 957 pacjentów, odpowiednio w I i II roku refundacji, z czego w wariancie najbardziej prawdopodobnym odpowiednio [REDACTED] pacjentów rozpocznie leczenie

pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (zakres od [REDACTED] w I roku analizy i od [REDACTED] w II roku analizy).

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Keytruda® w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla scenariusza **minimalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Keytruda® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla scenariusza **maksymalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Keytruda® w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki wszystkich wariantów przeprowadzonej analizy wskazują, że wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanej populacji będą generować dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). Zaobserwowany wzrost kosztów w kolejnym roku wynika z faktu, że pacjenci włączeni w 1. roku są częściowo leczeni w 2. roku. Należy jednak zauważyć, że w kolejnych latach terapii istotny wzrost wydatków nie powinien już być obserwowany przez fakt, że po 2. roku bardzo mało pacjentów pozostaje w aktywnym leczeniu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Łączny wzrost wydatków należy jednak rozpatrywać w kontekście pozytywnych wyników analizy klinicznej, w której wykazano wyższe korzyści zdrowotne (m. in. wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby) w wyniku zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (*Analiza kliniczna*) oraz aktualnej sytuacji pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Refundowany dostęp do pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami wyrównałby dostęp do terapii celowanych, bowiem do tej pory dostęp do tego rodzaju leczenia w przypadku raka urotelialnego z przerzutami (lub lokalnie zaawansowanego, ale nie kwalifikującego się do radykalnego leczenia) mieli tylko chorzy, u których zastosowano chemioterapię opartą o platyny i którzy uzyskali minimum stabilizację choroby (tacy chorzy zyskują dostęp zarówno do awelumabu, jak i enfortumabu wedotyny).

8 Podsumowanie i wnioski

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane dotyczące zachorowalności na raka pęcherza moczowego na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz dane literaturowe. Liczbę nowych przypadków raka pęcherza moczowego ograniczono uwzględniając odsetek chorych z typem urotelialnym, a następnie na podstawie odsetka pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy oszacowano łączną liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym. W kolejnych krokach liczebność populacji docelowej ograniczono uwzględniając odsetki chorych w poszczególnych stadiach (ograniczenie do chorych z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami) oraz odsetki chorych otrzymujących leczenie systemowe w pierwszej linii (zgodnie z analizowanym wskazaniem). W oszacowaniach wykorzystano założenia opublikowane w analizach wpływu na budżet dla awelumabu i pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego (BIA Bavencio 2021, BIA Keytruda 2024b).

██

██

██

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego w pierwszej linii i spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego oszacowano na 1 927 i 1 957 pacjentów, odpowiednio w I i II roku refundacji, z czego w wariantcie najbardziej prawdopodobnym odpowiednio ██████████ pacjentów rozpocznie leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (zakres od ██████████ w I roku analizy i od ██████████ w II roku analizy).

W analizie szacowano koszty leków, podania leków, monitorowania leczenia, zdarzeń niepożądanych, koszty terapii w kolejnych liniach leczenia oraz koszty opieki paliatywnej. Analizę przeprowadzono dla ceny Keytruda® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Poniżej podsumowano wyniki z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka.

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania leku Keytruda® w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu (całkowite koszty oszacowane w scenariuszu nowym) wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym koszty pembrolizumabu ██████████ i koszty enfortumabu wedotyny ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji. Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania leku pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla wariantu **minimalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla wariantu **maksymalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Keytruda® w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanej populacji będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami dla płatnika

publicznego, co wynika głównie z wysokich kosztów leków w porównaniu do kosztów standardowej chemioterapii.

Należy jednocześnie wskazać, że obecnie w Polsce, poza awelumabem (dostępnym jedynie u wybranych pacjentów) nie jest dostępna żadna innowacyjna terapia mająca na celu leczenie pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym (B.141.FM) analizowanego wskazania, może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne. Skojarzenie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny jest przykładem najnowocześniejszego połączenia różnych mechanizmów działania wykorzystywanych w onkologii, tj. immunoterapii anty-PD1 o ugruntowanej pozycji w wielu wytycznych klinicznych (pembrolizumab) oraz koniugatu, w którym przeciwciało monoklonalne pozwala na precyzyjne umieszczenie w komórkach raka urotelialnego chemioterapeutyku o silnym działaniu przeciwnowotworowym (enfortumab wedotyny). Innowacyjne połączenie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny zapewnia znaczącą poprawą w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do leczenia standardowego chemioterapią ($\pm$ terapia podtrzymująca awelumabem), stanowiąc tym samym długo oczekiwany przełom w leczeniu nowotworów urotelialnych.

9 Aneks

9.1 Program lekowy

W poniższej tabeli przedstawiono proponowany program lekowy B.141.FM z uwzględnieniem zmian wynikających z wnioskowanego wskazania dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Zapisy PL uwzględniają również proponowane zmiany z związku z toczącym się postępowaniem refundacyjnym dla pembrolizumabu w monoterapii.

B.141.FM LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie lekowym finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami: 1) <i>awelumab</i>; 2) <i>niwolumab</i>; 3) <i>pembrolizumab</i>; 4) <i>enfortumab wedotyny</i>; <i>Awelumab</i> stosowany jest w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny. <i>Niwolumab</i> stosowany jest w leczeniu uzupełniającym	1. Dawkowanie 1) Dawka <i>awelumabu</i>: 800 mg co 2 tygodnie; 2) Dawka <i>niwolumabu</i>: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; 3) Dawka <i>pembrolizumabu</i>: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni; 4) Dawka <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu. 5) Terapia skojarzona <i>pembrolizumabem</i> i <i>enfortumabem wedotyny</i>: • Dawka <i>pembrolizumabu</i>: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni;	1. Badania przy kwalifikacji 1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka urotelialnego; 2) ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej - dotyczy terapii <i>niwolumabem</i>; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) - dotyczy terapii <i>awelumabem</i>, <i>niwolumabem</i>, <i>pembrolizumabem</i> oraz terapii skojarzonej

raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0. Pembrolizumab stosowany jest w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Enfortumab wedotyny stosowany jest w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny stosowane są w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia. 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie	• Dawka <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu. Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.	<i>pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny</i>; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy - dotyczy terapii <i>awelumabem</i>; 10) oznaczenie stężenia glukozy; 11) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg); 12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 13) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) - dotyczy <i>pembrolizumabu</i> w monoterapii 14) badanie ogólne moczu - dotyczy <i>pembrolizumabu</i> w monoterapii; 15) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 16) TK klatki piersiowej i jamy brzusznej i miednicy; 17) RTG klatki piersiowej - wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 18) TK lub MR mózgu - w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub napromienianiu przerzutów); 19) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 20) elektrokardiogram (EKG); 21) pomiar ciśnienia tętniczego. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1. 2. Monitorowanie leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny;
---	---	--

urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian możliwych do oceny według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1.; 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG w przypadku <i>awelumabu</i>, <i>niwolumabu</i>, <i>pembrolizumabu</i> w monoterapii i <i>enfortumabu wedotyny</i> lub 0-2 według kryteriów ECOG w przypadku <i>pembrolizumabu</i> w skojarzeniu z <i>enfortumabem wedotyny</i>; 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy); 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;		4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie stężenia glukozy; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) - dotyczy pembrolizumabu; 8) badanie ogólne moczu - dotyczy pembrolizumabu; 9) inne badania w zależności od wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 2-3 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8-12 tygodni 2) co 8-12 tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych). 3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia 1) TK lub MR odpowiedniego obszaru; 2) RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie TK; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta; 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.
---	--	---

9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego; 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. Awelumabem 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) nieobecność progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (po zastosowaniu 4-6 cykli <i>cisplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i> lub <i>karboplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i>); 3) zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej; 4) nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby; 5) nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii; 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, tarczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 7) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków		3.1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>awelumabu</i>, <i>niwolumabu</i>, <i>pembrolizumabu</i> oraz terapii skojarzonej <i>pembrolizumabem</i> i <i>enfortumabem</i> wedotyny; 1) śmiertelność - przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny- dotyczy terapii <i>awelumabem</i>, <i>pembrolizumabem</i> oraz terapii skojarzonej <i>pembrolizumabem</i> i <i>enfortumabem</i> wedotyny; 3) przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu lub zgonu - dotyczy terapii <i>niwolumabem</i>; 4) jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L; 5) zdarzenia niepożądane. 3.2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>enfortumabu</i> wedotyny: 1) śmiertelność - przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 12,9 miesiąca; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 5,5 miesiąca; 3) wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) - wskaźnik odpowiedzi obiektywnych na oczekiwanym poziomie 40,6%;
--	--	---

immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone). 1.2.2. Niwolumabem 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponenty urotelialnej) naciekającego błonę mięśniową, bez obecności przerzutów odległych; 2) przeprowadzenie radykalnej cystektomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia (dotyczy jedynie raka urotelialnego pęcherza moczowego i moczowodu); 3) niestosowanie adjuwantowej terapii systemowej lub radioterapii po radykalnej chirurgicznej resekcji raka urotelialnego; 4) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z wykorzystaniem chemioterapii opartej na <i>cisplatynie</i>; 7) potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu; a) stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w		4) mediana DoR - czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej - oczekiwany wynik: 7,9 miesiąca; 5) wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako uzyskanie przez pacjenta kontroli choroby ocenianej po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i rozumianej jako: — odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR) mierzonych według aktualnych kryteriów RECIST lub — stabilizacja choroby (SD) -oczekiwany wynik: 71,9%. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie <i>enfortumabem wedotyny</i> wykonuje się w 8 tygodniu leczenia (po dwóch pierwszych 28-dniowych cyklach leczenia). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3; 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).
---	--	--

przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie, b) stopień zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+ w przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie; 8) potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$. 1.2.3. Pembrolizumabem 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (progresja po 1. linii leczenia paliatywnego) lub wznowa w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego pochodnymi platyny; 3) ustąpienie wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia. 1.2.4. Enfortumabem wedotyny 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-		
--	--	--

1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). 1.2.5. Pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny: 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby na etapie lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym; 3) brak wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych; 4) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie chemioterapią neoadjuwantową lub chemioterapią adjuwantową po cystektomii, jeżeli nawrót choroby wystąpił w czasie >12 miesięcy od zakończenia leczenia. W celu kontynuacji terapii, do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci leczeni w ramach innego sposobu finansowania, poza badaniami klinicznymi, do momentu objęcia refundacją leku w programie lekowym, pod warunkiem, iż w momencie rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji uwzględnione w punkcie 1 oraz nie spełniali kryteriów uwzględnionych w punkcie 3. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W		
--	--	--

zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane. W przypadku terapii <i>niwolumabem</i> leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 8 tygodni. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni - dotyczy terapii <i>awelumabem</i>, <i>enfortumabem wedotyną</i>, <i>pembrolizumabem</i> lub <i>pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny</i>; 2) nawrót choroby- dotyczy terapii <i>niwolumabem</i>; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG lub do stopnia 3-4 w przypadku <i>terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny</i>; 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;		
---	--	--

7) brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosterydów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni - dotyczy terapii <i>pembrolizumabem</i>; 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) okres ciąży lub karmienia piersią; 10) 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.		
---	--	--

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanej populacji wymaga rozszerzenia wskazań w ramach istniejącego programu lekowego.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „*pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.*”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

9.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 57. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.2.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.2.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków 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?	4	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę 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?	4	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.3, 4.4	tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.10	tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2, 3.10	tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.5	tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2.3	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	nie dotyczy
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	4	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4	tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	tak
Ogólne adnotacje			
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat modelu wpływu na budżet.	39
Ryc. 2. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na dodatkowe wydatki płatnika w wariancie z RSS - I rok.	67
Ryc. 3. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na dodatkowe wydatki płatnika w wariancie z RSS - II rok.	68
Ryc. 4. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na dodatkowe wydatki płatnika w wariancie bez RSS - I rok.	70
Ryc. 5. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na dodatkowe wydatki płatnika w wariancie bez RSS - II rok.	71

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	9
Tab. 2. Cena leku Keytruda® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).	10
Tab. 3. Cena leku Keytruda® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).	11
Tab. 4. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych i dzieci od 12 r.ż. (wiek 10+).....	17
Tab. 5. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	19
Tab. 6. Szacowanie współczynnika progresji po platynach.	21
Tab. 7. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji choroby po chemioterapii platynami.	22
Tab. 8. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, niezakwalifikowanych do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 10	23
Tab. 9. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	23
Tab. 10. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem przełyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	24
Tab. 11. Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	25
Tab. 12. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	26
Tab. 13. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	27
Tab. 14. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	28
Tab. 15. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.....	30
Tab. 16. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie. .	30
Tab. 17. Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą.	33
Tab. 18. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	35
Tab. 19. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	36
Tab. 20. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	37
Tab. 21. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	38
Tab. 22. Charakterystyka wejściowa pacjentów.....	39
Tab. 23. Terapie stosowane w ramach scenariusza istniejącego analizy wpływu na budżet.	43

Tab. 24. Terapie stosowane w ramach scenariusza nowego (wariant najbardziej prawdopodobny) analizy wpływu na budżet.	44
Tab. 25. Terapie stosowane w ramach kolejnych linii - analiza podstawowa (dostępność pembrolizumabu w monoterapii po nieskuteczności chemioterapii opartej na platynach).	45
Tab. 26. Terapie stosowane w ramach kolejnych linii - analiza scenariuszowa (brak dostępności pembrolizumabu w monoterapii po nieskuteczności chemioterapii opartej na platynach).	45
Tab. 27. Średni czas trwania terapii (w dniach) w ramach kolejnych linii.	45
Tab. 28. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia systemowego.	46
Tab. 29. Koszt docetakselu.	47
Tab. 30. Koszty leków.	48
Tab. 31. Względna intensywność dawkowania substancji czynnych w ramach terapii 1L leczenia.	48
Tab. 32. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ, NFZ Informator o umowach).....	49
Tab. 33. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenia Prezesa NFZ 109/2024/DGL).	49
Tab. 34. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ 10/2024/DGL).	50
Tab. 35. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie Prezesa NFZ 132/2024/DSOZ).	50
Tab. 36. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w zależności od terapii.	50
Tab. 37. Koszt leczenia anemii, neutropenii lub trombocytopenii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ, Statystyki JGP).....	51
Tab. 38. Koszt leczenia zakażenia układu moczowego (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).....	51
Tab. 39. Koszt leczenia hiperglikemii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).....	52
Tab. 40. Koszt leczenia hiponatremii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).	52
Tab. 41. Koszt leczenia ostrego uszkodzenia nerek (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).....	52
Tab. 42. Koszt leczenia wysypki grudkowo-plamistej (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).....	52
Tab. 43. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	52
Tab. 44. Koszt opieki paliatywnej (Zarządzenie Prezesa NFZ 54/2024/DSOZ, Wilczkowski 2024, NFZ Informatora o Umowach).	53
Tab. 45. Podsumowanie założeń modelu.	54
Tab. 46. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	54
Tab. 47. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego	57
Tab. 48. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	60
Tab. 49. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.	63

Tab. 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.....	66
Tab. 51. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.	69
Tab. 52. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.	73
Tab. 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.	73
.....	91
.....	91
.....	92
Tab. 57. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). ..	94

Bibliografia

- ACS 2016** American Cancer Society, Cancer Treatment & Survivorship, Facts&Figures, 2016-2017
- 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.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2025.
- Analiza kliniczna** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza kliniczna Warszawa, 2025.
- Analiza problemu zdrowotnego** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza problemu zdrowotnego. Warszawa, 2025.
- Andre 2020** André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
- Andreassen 2016** BK Andreassen B Aagnes R Gislefoss M Andreassen R Wahlqvist. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. *BMC Cancer.* 2016 Oct 13;16(1):799. doi: 10.1186/s12885-016-2832-x.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AOTMiT 2020** Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/RPT/2020%2009%2002%20WOT%20Opdivo%20RDTL%20raport%20BIP.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
- AWA Bavencio** Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
- AWA Keytruda 2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” Analiza weryfikacyjna. chrome-extension://efaidnbmnnnnibpcajpcglclefindmkaj/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.
- Bavencio ChPL** Bavencio® (awelumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.02.2025 r.]

Bellmunt 2017	Bellmunt J, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2017; 376(11):1015-26.
Bharthuar 2012	Bharthuar A. Metastatic renal cell carcinoma: Current scenario and future trends. <i>South Asian J Cancer.</i> 2012;1(1):30-35.
Bhatt 2012	Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2012 Jul;12(7):929-39.
BIA Bavencio 2021	Kaczor M, Wójcik R. Analiza wpływu na budżet płatnika. Bavencio® (awelumab). Kraków 2021. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AW/169_AW_OT.4231.58.2021_Bavencio_BIA.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
BIA Keytruda 2024	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
BIA Keytruda 2024a	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 2024. HealthQuest. 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 2024.
BIA Keytruda 2024b	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka urotelialnego Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2024.
BIA Keytruda 2024c	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020.
BIA Keytruda 2018	HTA consulting. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2018.
BIA Keytruda 2020	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020.
Bloudek 2023	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). <i>Curr Oncol</i> 2023;30(4):3637-3647.
CADTH PEM	CADTH Reimbursement Recommendation. 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: 25.02.2025 r.]
Cairns 2011	Cairns P. Renal cell carcinoma. <i>Cancer Biomarkers</i> 2011;9:461-73.
Cancer research UK 2017	Cancer Research UK, Oesophageal cancer, https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading=Three , [dostęp: 18.11.2024]
Cardoso 2018	Cardoso, F., Spence, D., Mertz, S., Corneliussen-James, D., Sabelko, K., Gralow, J., ... & Mayer, M. (2018). Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015). <i>The Breast</i> , 39, 131-138.
Cotes Sanchis 2020	Cotes Sanchis A, et al. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. <i>PLoS One.</i> 2020 Jul 31;15(7):e0235848. doi: 10.1371/journal.pone.0235848. PMID: 32735623; PMCID: PMC7394396.

- Crow 2003** Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. *BJU Int.* 2003 Oct;92(6):563-6.
- Dicken 2005** Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 2005 Jan;241(1):27-39. doi: 10.1097/01.sla.0000149300.28588.23. PMID: 15621988; PMCID: PMC1356843.
- DiGliotti 2007** L Dogliotti, G Carteni, S Siena, O Bertetto, A Martoni, A Bono, D Amadori, H Onat, L Marini. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol.* 2007 Jul;52(1):134-41. doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.029.
- DNUR 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. *Dziennik Ustaw* 2023 poz. 1938. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001938/T/D20231938L.pdf> [dostęp: 17.02.2025 r.]
- Donizy 2015** Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. (2015) Paucity of tumorinfiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. *Anticancer Res.* 35(1):351-358.
- EMA EPAR** European Medicine Agency (EMA). Bavencio. Assesment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
- ESMO 2024** Powles T, et al. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2024 Jun;35(6):485-490.
- Eylert 2013** Eylert MF, Hounsone L, Verne J, Bahl A, Jefferies ER, Persad RA. Prognosis is deteriorating for upper tract urothelial cancer: data for England 1985-2010. *BJU Int.* 2013 Jul;112(2):E107-13.
- Ferris 2016** Ferris Robert, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*, 2016, 375(19), 1856-1867.
- Galsky 2013** Galsky M.D., et al., Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:15_suppl, 4525-4525. https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4525 [dostęp: 25.02.2025 r.]
- Gatalica 2016** Gatalica Z, et al. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer.* 2016 Jul;15(3):405-12. doi: 10.1007/s10689-016-9884-6.
- Guan 2021** Guan WL, et al. 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 przelyku i połączenia przelykowo-żołądkowego. Możliwości i wyniki zastosowania współczesnych metod terapeutycznych. *Gastroenterol Klin* 2011; 1: 17-35.
- Janjigian 2013** Yelena Y Janjigian, Nerissa Viola-Villegas, Jason P Holland, Vadim Divilov, Sean D Carlin, Erica M Gomes-DaGama, Gabriela Chiosis, Gregory Carbonetti, Elisa de Stanchina, Jason S Lewis. Monitoring afatinib treatment in HER2-positive gastric cancer with 18F-FDG and 89Zr-trastuzumab PET. *J Nucl Med.* 2013 Jun;54(6):936-43. doi: 10.2967/jnumed.112.110239. Epub 2013 Apr 11.

Johnstone 2014	Johnstone TC, Lippard SJ. The chiral potential of phenanthriplatin and its influence on guanine binding. <i>J Am Chem Soc.</i> 2014 Feb 5;136(5):2126-34. doi: 10.1021/ja4125115. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24417436; PMCID: PMC3937553.
KEYNOTYE-A39/ EV-302	Powles, T., et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. <i>N Engl J Med</i> , 2024; 390(10): 875-888.
Keytruda ChPL	Keytruda® (pembrolizumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.01.2025 r.]
Komunikat DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8735.html [dostęp: 10.03.2025 r.]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 25.02.2025 r.]
Łasińska 2013	Łasińska, I., Kwinta, Ł., Litwiniuk, M., & Wysocki, P. J. (2013). Leczenie okołoooperacyjne gruczolakoraka przetyku, połączenia przetykowo-żołądkowego oraz żołądka: nowe standardy postępowania i kontrowersje. <i>OncoReview</i> , 3(1), 11-17.
Ługowska 2012	Ługowska I., Szkultecka-Dębek M., Sozańska-Solak A., Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M., Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> . 2012;2:41-47.
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
Mamtani 2024	Mamtani R. et al. Real-world Uptake of Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab after US Food and Drug Administration Approval Among Patients with Advanced Urothelial Cancer. <i>Eur Urol</i> 2024 Nov;86(5):474-476. doi: 10.1016/j.eururo.2024.08.012.
MPZ 2015	Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015. https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
NCI NIH	https://www.cancer.gov/types/kidney/patient/kidney-treatment-pdq [dostęp: 19.11.2024]
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 7.2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 17.03.2025 r.]
Negoi 2015	Negoi I, Paun S, Hostiuc S, Stoica B, Tanase I, Negoi RI, Beuran M. Most small bowel cancers are revealed by a complication. <i>Einstein (Sao Paulo)</i> . 2015 Oct-Dec;13(4):500-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3380. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26676271; PMCID: PMC4878621.
Neugut 2001	Neugut AI, Marvin MR, Chabot JA. Adenocarcinoma of the small bowel. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. <i>Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented</i> . Munich: Zuckschwerdt; 2001. PMID: 21028753.
NFZ Informator o umowach	Narodowy Fundusz Zdrowia. https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ [dostęp: 21.02.2025 r.]
Niegisch 2018	Niegisch G. Et al., A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line

	Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. <i>J Cancer</i> . 2018 Mar 29;9(8):1337-1348. doi: 10.7150/jca.23162.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 14.01.2025 r.]
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc [dostęp: 21.02.2025 r.]
Padcev ChPL	Padcev® (enfortumab vedotin). Charakterystyka Produktu Leczniczego https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/padcev-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.01.2025 r.]
Powles 2021	Powles T, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2021; 384(12):1125-35.
Pal 2021	Pal SK, et al. Effect of Cisplatin and Gemcitabine With or Without Berzosertib in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol</i> . 2021; 7(10):1536-43.
PRISMA 2020	PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 15.01.2025 r.]
Program Polityki Zdrowotnej	Ogólnopolski program profilaktyki zdrowotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
Przetarg AVE	Szpital Grochowski. Zakup Avelumabum. Postępowanie ZPU/88/2024. https://szpitalgrochowski.ezamawiajacy.pl/pn/szpitalgrochowski/demand/notice/public/153206/details [dostęp: 11.03.2025 r.]
Przetarg EV	Postępowanie ID: 1013895: WSZSL/FZ-97/24 DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH. https://platformazakupowa.pl/transakcja/1013895 [dostęp: 11.03.2025 r.]
Raport EMA	European Medicines Agency (EMA). Keytruda® (pembrolizumab). Assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 24.02.2025 r.]
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp 14.01.2025 r.]
Ryś-Bednarska 2012	Ryś-Bednarska, M., & Romanowicz, H. (2012). Potrójnie ujemny rak piersi- diagnostyka i leczenie. <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> , 62(6), 450-454.
Scognamiglio 2017	Scognamiglio, T., & Chen, Y. T. (2018). Beyond the percentages of PD-L1-positive tumor cells: induced versus constitutive PD-L1 expression in primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. <i>Head and Neck Pathology</i> , 12(2), 221-229.

Seer 2021	Cancer Stat Facts: Uterine Cancer, 2021, https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html , [Ostatni dostep: 28.02.2022]
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 13.01.2025 r.]
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, Ł., Antoniewicz, E., Olszewski, W., Kowalewski, A., Zdrenka, M., Dziekan, B., ... & Marszałek, A. (2021). PD-L1 expression in triple-negative breast cancer: a cross-sectional study in a Polish population. <i>Polish Journal of Pathology</i> , 71(4), 301-306.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696). https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
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.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 21.02.2025 r.]
Zhang 2013	Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. <i>World J Gastroenterol</i> . 2013;19(34):5598-5606.