



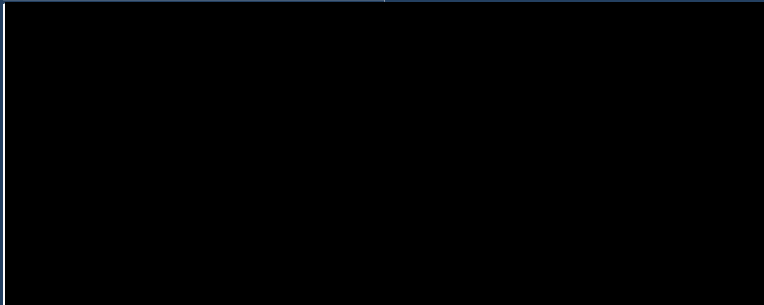
**Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z
gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z
rakiem dróg żółciowych**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, czerwiec 2025 (aktualizacja: październik 2025)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Analizę wpływu na budżet opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy wpływu na budżet	Imię i nazwisko	Wkład pracy
		
Analiza wpływu na budżet została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	MSD Polska Sp. z o.o. Ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	18
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	18
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	23
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	27
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	43
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	43
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	53
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	54
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	59
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	59
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	59
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	63
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	68
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	68
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	68
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	69
8. OGRANICZENIA ANALIZY	70
9. DYSKUSJA	70
10. WNIOSKI KOŃCOWE	71
11. BIBLIOGRAFIA	72
12. SPIS TABEL	76
13. SPIS RYSUNKÓW	77
14. ANEKS.....	78
14.1. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	78
14.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI CHORYCH – POZOSTAŁE WSKAZANIA KEYTRUDA	86

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i/lub Ministerstwo Zdrowia)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PI	ang. <i>Prediction Interval</i> ; Przedział predykcji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
RDI	ang. <i>Relative Dose Intensity</i> ; Względna intensywność dawki (100% - dawka taka jak zalecana)
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 4 ml) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla pembrolizumabu [37] o populację chorych na raka dróg żółciowych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowana technologia będzie prawdopodobnie wpisana do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” opisanego w załączniku B.5. [37] (zwanego dalej programem B.5.), w ramach którego pacjenci z rakiem dróg żółciowych mogą obecnie korzystać z leczenia durwalumabem.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (gruczolakorak), zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie pembrolizumabu pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Keytruda®), w ramach I linii leczenia, w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni) [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano z komparatorem uwzględniającym podawanie durwalumabu w dawce 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną przez 8 cykli 3-tygodniowych oraz następnie w monoterapii w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w ramach programu lekowego B.5., zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce wśród pacjentów z gruczolakorakiem [40], [42], [49]² oraz wytycznymi klinicznymi [40]. W związku z tym, że obecnie w Polsce refundowana jest już jedna z zalecanych przez wytyczne immunoterapii (tj. durwalumab), refundacja kolejnej immunoterapii o podobnej skuteczności, mechanizmie działania i celu terapeutycznym (tj. pembrolizumabu) w tożsamym wskazaniu nie powinna powodować zwiększenia udziału tej klasy leków w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych, a jedynie spowoduje poszerzenie gamy dostępnych do zastosowania immunoterapii, tym samym, biorąc również pod uwagę wysoki stopień wykorzystania durwalumabu w populacji wnioskowanej, w praktyce medycznej pembrolizumab będzie zastępował jedynie durwalumab. Przyjęto, że schemat dodatkowy, nieuwzględniający stosowania inhibitora receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (ang. *Programmed Cell Death 1*, PD-1), tj. gemcytabina + cisplatyna, będzie stosowany jedynie w populacji pacjentów z innym typem morfologicznym raka dróg żółciowych niż gruczolakorak oraz we wnioskowanej populacji

² Analiza dostępnych danych refundacyjnych durwalumabu (213 pacjentów rozpoczynających leczenie tylko przez pierwsze 3 miesiące refundacji) [42] sugeruje bardzo wysoki stopień wykorzystania durwalumabu (prawie 100% w skali roku) mając na uwadze dostępne dane dotyczące liczebności pacjentów z gruczolakorakiem kwalifikujących się do leczenia durwalumabem (300 pacjentów rocznie wg eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT [49] lub 709 [487-967] wg dostępnych danych).

- pacjentów z gruczolakorakiem, którzy pomimo dostępności immunoterapii nie będą nią leczeni (wariant analizy wrażliwości zakładający mniejsze niż 100% wykorzystanie durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu) (C);
- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a schematem dodatkowym (tylko w analizie wrażliwości) w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W przypadku porównania wnioskowanej technologii z durwalumabem uznano, że dostępne porównania pośrednie [41] potwierdzają taką samą skuteczność porównywanych leków. Tym samym, analogicznie jak w przypadku analizy zaakceptowanej przez kanadyjską agencję HTA [75], przyjęto brak różnic w PFS, OS i czasie trwania leczenia między chorymi stosującymi durwalumab i tymi stosującymi pembrolizumab, z możliwością wystąpienia różnic w profilu bezpieczeństwa (O);
 - wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, który selektywnie blokuje interakcję receptora PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L2/PD-1 reguluje odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i aktywację limfocytów T [40]. Produkt leczniczy Keytruda® dostępny jest dla szerokiego grona pacjentów od 2014 roku (pierwsza rejestracja w USA we wrześniu 2014 roku; w Europie – lipcu 2015 roku).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w leczeniu raka dróg żółciowych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Tym samym, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania pembrolizumabu. Na tej podstawie w istniejącym scenariuszu założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji – w analizie podstawowej uwzględniono aktualnie refundowane schematy postępowania:

- podawanie durwalumabu w dawce 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną przez 8 cykli 3-tygodniowych oraz następnie podawanie durwalumabu w monoterapii w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w ramach programu lekowego B.5., zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce wśród pacjentów z gruczolakorakiem [40], [42], [49] oraz wytycznymi klinicznymi [40];
- schemat gemcytabina + cisplatina, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce wśród pacjentów z innym typem morfologicznym raka niż gruczolakorak oraz wytycznymi klinicznymi [40].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego porozumienia podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*; RSS) dla wnioskowanej technologii. Różnica pomiędzy tymi wariantami dotyczyła

Uwzględniono również proponowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) polegające na

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w innych wskazaniach. Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Koszt leków refundowanych określono na poziomie: danych z przetargów organizowanych na zakup leków durwalumabu, limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (*Acidum levofolinicum*) oraz średniego kosztu jednostkowego w lipcu 2025 roku [34] (dane dostępne w październiku 2025 roku).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej, zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby zachorowań na raka (C22, C23, C24 wg ICD-10) w latach 2000 – 2022 wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [58];
- odsetka histopatologicznie potwierdzonych nowotworów raportowanych do KRN w 2022 roku (95%) [58];
- odsetka pacjentów z rozpoznaniem C22.1 wśród pacjentów żyjących z nowotworem sklasyfikowanym jako C22 wg danych NFZ z 2022 roku (23%) [65];
- liczby chorych na raka dróg żółciowych żyjących w Polsce w latach 2014 – 2020 wg danych NFZ [64], [65];
- liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 lub C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatyną w latach 2014 – 2018 [65] oraz latach 2018 – 2022 [49];
- odsetka gruczolakoraka wśród wszystkich typów morfologicznych raka dróg żółciowych w Polsce w latach 2016-2020 (92%) [71];
- opartego na danych z rejestru raka dróg żółciowych [67] założenia dotyczącego odsetka pacjentów stosujących gemcytabinę z cisplatyną, spełniających pozostałe kryteria zastosowania immunoterapii (odsetek pacjentów niespełniających kryteria przyjęto na poziomie 10%; od 0% do 20%);
- stopnia wykorzystania durwalumabu w leczeniu I linii chorych na gruczolakoraka dróg żółciowych w Polsce określonego na podstawie aktualnego wykorzystania tego leku w programie B.5. (213 pacjentów w trakcie pierwszych 3 miesięcy refundacji) oraz liczebności populacji docelowej dla durwalumabu (300 pacjentów wg eksperta klinicznego [49] lub [REDACTED] wg obliczeń w ramach niniejszego opracowania);
- docelowego wykorzystania wnioskowanej technologii określonego na podstawie połowy wykorzystania durwalumabu wśród pacjentów z gruczolakorakiem (z uwagi na podobną skuteczność obydwu schematów leczenia a co za tym idzie spodziewaną podobną preferencję lekarzy do wyboru tych opcji leczenia);
- założenia liniowego wzrostu wykorzystania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (połowa docelowego wykorzystania w 1. roku refundacji).

Ww. dane pozwoliły prognozować liczbę dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem w horyzoncie czasowym niniejszej analizy.

Mając na uwadze brak istotnego trendu czasowego dla liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych stosujących gemcytabinę z cisplatyną w latach 2018– 2022 [49] ($p=0,074$), roczną liczebność populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych stosujących gemcytabinę z cisplatyną ustalono na poziomie [REDACTED] (95% przedział predykcji [ang. *Prediction Interval, PI*]: [REDACTED])

Uwzględniając pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego oraz docelowe wykorzystanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu ustalono, że liczba pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych, którzy co roku rozpoczną leczenie pembrolizumabem w przypadku jego refundacji wyniesie (wartości zaokrąglone):

- [redacted] pacjentów (zakres określony w ramach skrajnych scenariuszy: od [redacted] do [redacted]) w 1. roku;
- [redacted] pacjentów (od [redacted] w 2. roku.

Niniejsza analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym. Ustalono, że taka długość horyzontu czasowego pozwala na uzyskanie stabilnej liczby pacjentów stosujących pembrolizumab w proponowanym programie lekowym (zmiana liczby leczonych pacjentów w programie nie przekraczająca 5% każdego kolejnego miesiąca), odpowiada oczekiwanej długości trwania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii stosowanej we wnioskowanym wskazaniu [30] oraz zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [81].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu będzie docelowo związane ze zmniejszeniem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne, gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:

- przy pominięciu RSS:
 - 13 951 922 PLN (maksymalny zakres: [redacted] w 1. roku;
 - 39 717 670 PLN (maksymalny zakres: [redacted] w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS [redacted]
 - [redacted] (maksymalny zakres: [redacted] w 1. roku;
 - [redacted] (maksymalny zakres: [redacted] w 2. roku.

Na uwagę zasługują fakt, że skrajne warianty oceny liczebności populacji wiążą się z założeniami, które mogą się pojawić w praktyce klinicznej z bardzo niskim prawdopodobieństwem – scenariusz minimalny i maksymalny, których wyniki zaprezentowano powyżej w nawiasach oparte są na skrajnych wartościach wszystkich parametrów oceny liczebności populacji.

[redacted]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące: liczebności populacji pacjentów co roku włączanych do leczenia pembrolizumabem, dawkowania i konsumpcji porównywanych technologii, kosztu podawania i monitorowania leczenia w programie oraz porównania skuteczności wnioskowanej technologii i durwalumabu.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z rakiem dróg żółciowych w wyniku leczenia wnioskowaną technologią [41]. Wnioskowana technologią jest kolejną immunoterapią (po durwalumabie) zarejestrowaną w leczeniu analizowanej populacji pacjentów, którzy cechują się bardzo niekorzystnym rokowaniem. Co więcej, dostępne dowody naukowe potwierdzają jej wpływ na długość życia tych chorych [41]. Wyniki analizy kosztów-użyteczności [81] potwierdziły, że dodatkowe efekty kliniczne obserwowane w badaniach klinicznych mogą przełożyć się na wymierne efekty zdrowotne obserwowane w praktyce klinicznej.

Wyniki przeprowadzonych analiz świadczą, że wymierne korzyści kliniczne wynikające ze stosowania pembrolizumabu będą się wiązać [REDACTED]

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 4 ml) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla pembrolizumabu [37] o populację chorych na raka dróg żółciowych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowana technologia będzie prawdopodobnie wpisana do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” opisanego w załączniku B.5. [37] (zwanego dalej programem B.5.), w ramach którego pacjenci z rakiem dróg żółciowych mogą obecnie korzystać z leczenia durwalumabem.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (gruczolakorak), zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie pembrolizumabu pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Keytruda®), w ramach I linii leczenia, w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni) [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano z komparatorem uwzględniającym podawanie durwalumabu w dawce 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną przez 8 cykli 3-tygodniowych oraz następnie w monoterapii w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w ramach programu lekowego B.5., zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce wśród pacjentów z gruczolakorakiem [40], [42],

[49]³ oraz wytycznymi klinicznymi [40]. W związku z tym, że obecnie w Polsce refundowana jest już jedna z zalecanych przez wytyczne immunoterapii (tj. durwalumab), refundacja kolejnej immunoterapii o podobnej skuteczności, mechanizmie działania i celu terapeutycznym (tj. pembrolizumabu) w tożsamym wskazaniu nie powinna powodować zwiększenia udziału tej klasy leków w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych, a jedynie spowoduje poszerzenie gamy dostępnych do zastosowania immunoterapii, tym samym, biorąc również pod uwagę wysoki stopień wykorzystania durwalumabu w populacji wnioskowanej, w praktyce medycznej pembrolizumab będzie zastępował jedynie durwalumab. Przyjęto, że schemat dodatkowy, nieuwzględniający stosowania inhibitora receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (ang. Programmed Cell Death 1, PD-1), tj. gemcytabina + cisplatyna, będzie stosowany jedynie w populacji pacjentów z innym typem morfologicznym raka dróg żółciowych niż gruczolakorak oraz we wnioskowanej populacji pacjentów z gruczolakorakiem, którzy pomimo dostępności immunoterapii nie będą nią leczeni (wariant analizy wrażliwości zakładający mniejsze niż 100% wykorzystanie durwalumabu we wnioskowanym wskazaniu) (C);

- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a schematem dodatkowym w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W przypadku porównania wnioskowanej technologii z durwalumabem uznano, że dostępne porównania pośrednie [41] potwierdzają taką samą skuteczność porównywanych leków. Tym samym, analogicznie jak w przypadku analizy zaakceptowanej przez kanadyjską agencję HTA [75], przyjęto brak różnic w PFS, OS i czasie trwania leczenia między chorymi stosującymi durwalumab i tymi stosującymi pembrolizumab, z możliwością wystąpienia różnic w profilu bezpieczeństwa (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z

³ Analiza dostępnych danych refundacyjnych durwalumabu (213 pacjentów rozpoczynających leczenie tylko przez pierwsze 3 miesiące refundacji) [42] sugeruje bardzo wysoki stopień wykorzystania durwalumabu (prawie 100% w skali roku) mając na uwadze dostępne dane dotyczące liczebności pacjentów z gruczolakorakiem kwalifikujących się do leczenia durwalumabem (300 pacjentów rocznie wg eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT [49] lub 709 [487-967] wg dostępnych danych).

analizowanej populacji, w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w leczeniu raka dróg żółciowych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i sumaryczne zużycie zasobów medycznych, zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [81].

W analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [35].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego porozumienia podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*; RSS) dla wnioskowanej technologii. ██████████

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, który selektywnie blokuje interakcję receptora PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L2/PD-1 reguluje odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i aktywację limfocytów T

[40]. Produkt leczniczy Keytruda® dostępny jest dla szerokiego grona pacjentów od 2014 roku (pierwsza rejestracja w USA we wrześniu 2014 roku; w Europie – lipcu 2015 roku).

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego w Polsce wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 25 mg/ml w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych [37], [40].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w 10 innych programach lekowych (B.4.; B.6.; B.9.FM; B.10.; B.52.; B.58.; B.59.; B.141.FM; B.148.; B.159.) [37]. Stosowanie wnioskowanej technologii nie jest finansowane ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania pembrolizumabu.

Analizowany problem decyzyjny dotyczył rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie limitowej „1143.0, Pembrolizumab” nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wnioskowane wskazanie leku Keytruda® jest inne niż wskazania obecnie refundowane. Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy

limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust. 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1143.0 przez Ministra Zdrowia.

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu, w myśl Ustawy o refundacji [30]) byłaby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego, jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1143.0, pembrolizumab” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie „1143.0, pembrolizumab”. Ze względu na obecność jednej prezentacji leku Keytruda®, również decyzja dotycząca leku wyznaczającego limit w grupie „1143.0, pembrolizumab” nie ma wpływu na wysokość limitu finansowego oraz skutki finansowe objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

W analizie uwzględniono wnioskowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] za opakowanie 100 mg pembrolizumabu (1 fiol. 4 ml). Uwzględniono również proponowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) polegające na [REDACTED]

Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Keytruda®
Substancja czynna	<i>Pembrolizumabum</i>
Kod ATC	L01FF02 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	17 lipca 2015 roku (EU/1/15/1024/002)
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml
Zawartość opakowania	1 fiolka 4 ml

Aspekt	Wartość
Kod(y) EAN	05901549325126
DDD	Brak [33]
Kategoria dostępności leku	Rpz
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V.
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	Istniejąca, „1143.0, Pembrolizumab”
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
Proponowane ceny zbytu netto	██████████ za opakowanie 100 mg pembrolizumabu (1 fiolka a 4 ml)
Proponowany RSS	██

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

W obliczeniach uwzględniono dawkowanie pembrolizumabu oraz kryteria kontynuacji leczenia zgodne z zalecanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych [57], warunkami badania KEYNOTE-966 [71] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [40].

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych, zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] (badaniu KEYNOTE-966 [71]), uwzględniono:

- stosowanie pembrolizumabu w dawce 200 mg na podanie co 3 tygodnie (w analizie podstawowej uwzględniono 0% wykorzystanie schematu 400 mg co 6 tygodni zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-966) do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby;
- stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli;
- stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli.

W opracowaniu, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, uwzględniono stosowanie pembrolizumabu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu [40]. Tym samym pominięto przyjęte w badaniu KEYNOTE-966 [71] ograniczenie stosowania pembrolizumabu do 35 cykli, gdyż ograniczenie to wynikało wyłącznie z praktycznych aspektów realizacji badania klinicznego i nie wpływało na obserwowaną w tym badaniu długość leczenia pembrolizumabem (mediana liczby cykli wynosząca 9 [IQR: 4 – 15] i tylko 20 z 529 [3,8%] pacjentów stosujących pembrolizumab przez co najmniej 35 cykle [71]).

W analizie, oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu ekstrapolowanej długości leczenia w badaniu KEYNOTE-966 (szczegółowe informacje w [81]).

Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda® zakłada tymczasowe wstrzymanie jego stosowania w przypadku wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych [57]. W analizie uwzględniono względną intensywność dawek (ang. *Relative Dose Intensity*, RDI) analizowanych leków z badania KEYNOTE-966 (dane przekazane wraz z modelem analizy ekonomicznej) oraz badania TOPAZ-1 (dane raportowane w publikacji [71]):

- oceniany schemat leczenia: █████ dla durwalumabu, █████ dla gemcytabiny i █████ dla cisplatyny;
- komparator: 100% dla durwalumabu, 93,8% dla gemcytabiny i 93,8% dla cisplatyny [71];
- schemat dodatkowy: █████ dla gemcytabiny i █████ dla cisplatyny.

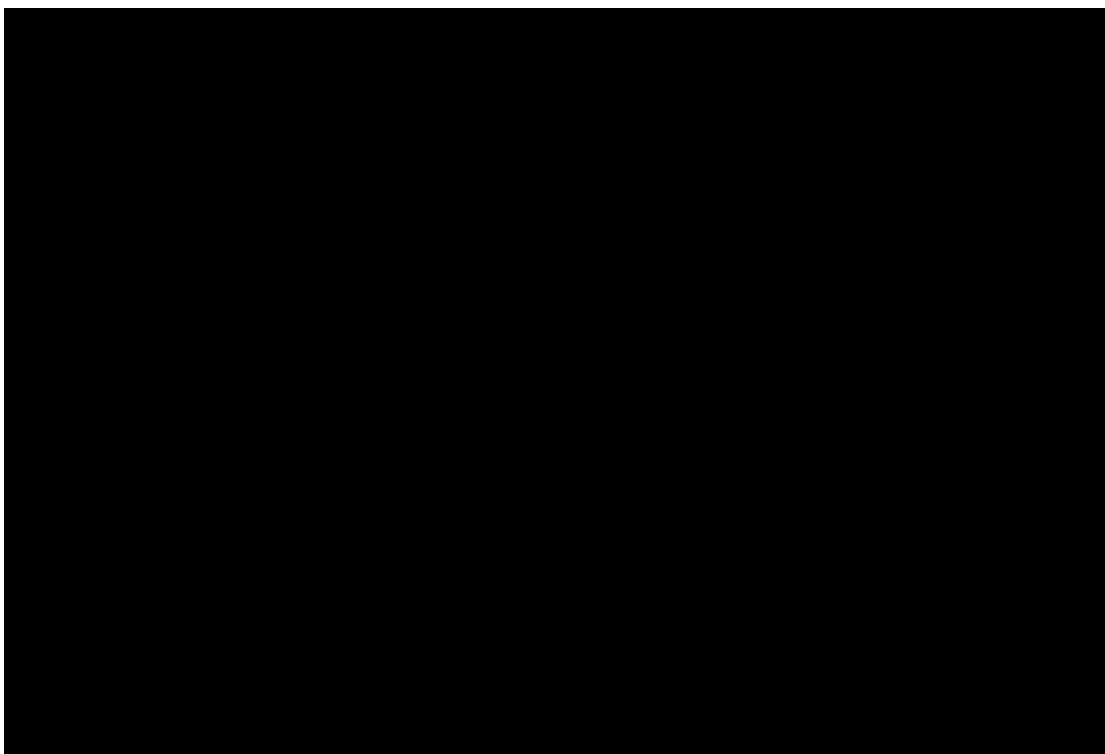
Uwzględniono wszystkie dostępne informacje na temat RDI porównywanych technologii lekowych; przy czym dopuszczono możliwość różnic w tym parametrze pomiędzy pembrolizumabem a durwalumabem mając na uwadze również dopuszczoną możliwość różnego profilu bezpieczeństwa (wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie pembrolizumabu niż w grupie durwalumabu może przełożyć się na niższą wartość RDI w grupie pembrolizumabu niż w grupie durwalumabu).

Szczegółowe informacje na temat założeń i parametrów dotyczących dawkowania i długości stosowania durwalumabu i chemioterapii przedstawiono w analizie ekonomicznej [81].

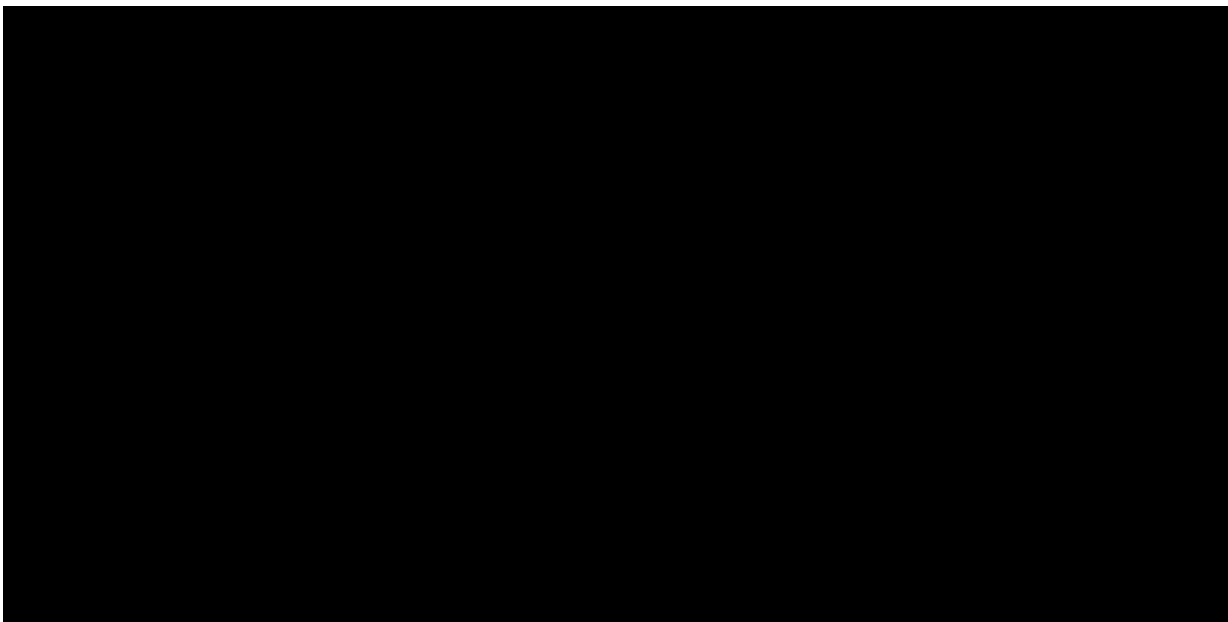
W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet (BIA) uwzględniono odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych miesiącach oraz średnie, niezdyskontowane koszty wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modelu analizy ekonomicznej [81].

Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [81] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7.

Na podstawie założeń analizy podstawowej ustalono, że pacjent z analizowanej populacji stosuje pembrolizumab przez średnio 37,4 tygodnie (mediana 25,4 tygodnia).



Średnie zużycie pembrolizumabu w każdym kolejnym roku od rozpoczęcia leczenia zostało przedstawione poniżej.



Z przedstawionych informacji wynika, że większość pacjentów stosuje pembrolizumab przez okres krótszy niż 2 lata; zużycie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu jest również najwyższe w tym okresie (średnie zużycie w po 2 latach nie przekracza 1,39 opakowania).

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Keytruda® w ramach części B „Leki stosowane w ramach programów lekowych” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30]. Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [81] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływających na wynik.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ oraz Ministerstwo Zdrowia).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat, następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Keytruda® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych).

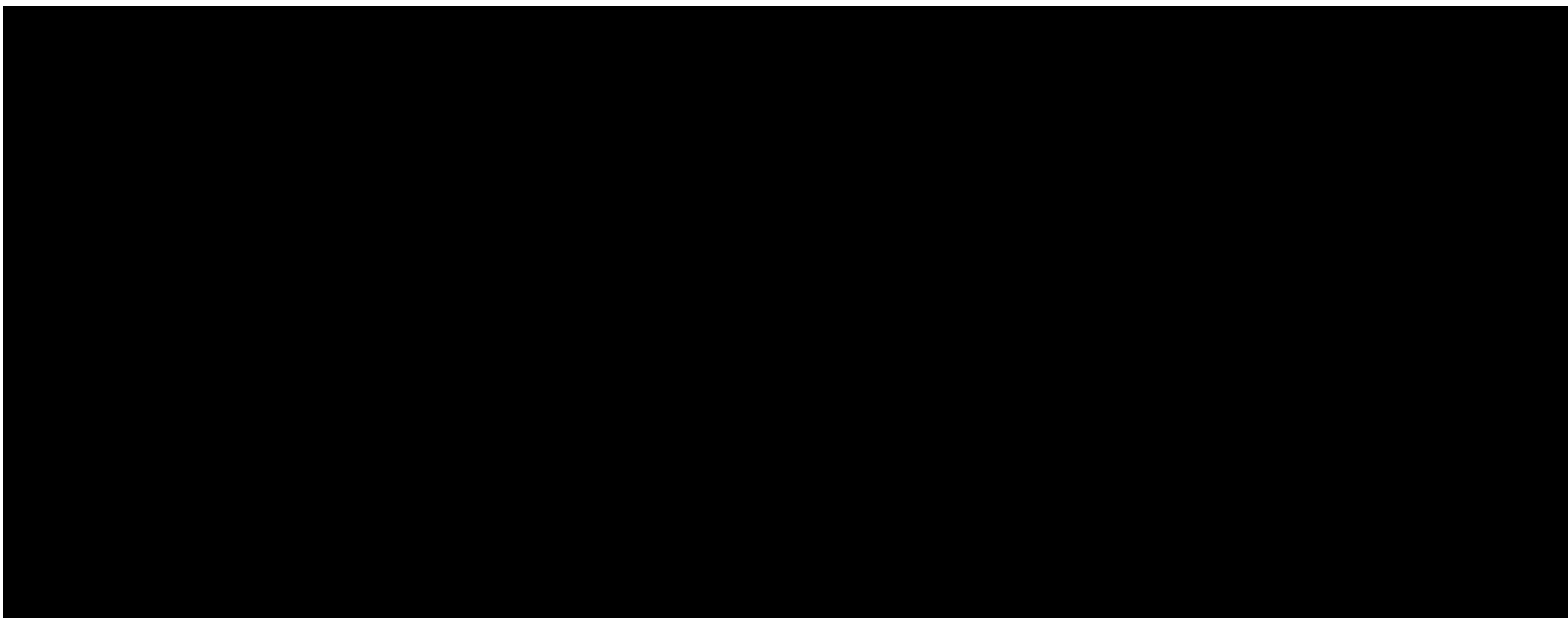
Przy ocenie zasadności długości przyjęcia horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet wzięto pod uwagę różne aspekty wpływające na moment osiągnięcia stabilności docelowego rynku sprzedaży pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu i związanymi z tym aspektem zmianami w wydatkach z budżetu płatnika publicznego.

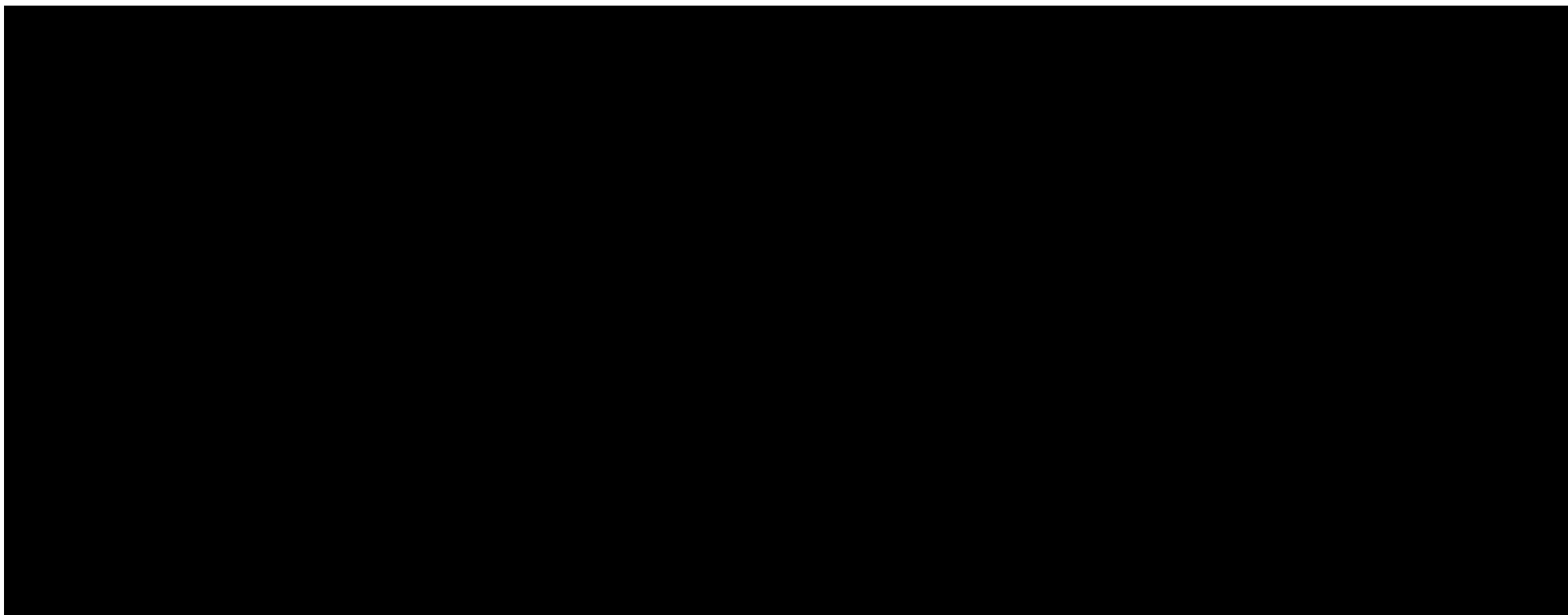
Pod uwagę wzięto średnią długość stosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, która została określona na podstawie wyników modelowania [81] opartego na danych z badania KEYNOTE-966 i wskazuje, że znikomy odsetek pacjentów kontynuuje leczenie powyżej 2 lat [REDACTED] oraz praktycznie każdy pacjent z analizowanej populacji stosuje wnioskowaną technologię przez okres krótszy niż 3 lata ([REDACTED]; por. informacje przedstawione w rozdziale 2.1.).

Rozpatrywano również aspekt liczebności populacji chorych leczonych w proponowanym programie lekowym w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego – oceniono tym samym chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Przedstawione poniżej wyniki modelowania uwzględniają możliwość rozpoczęcia leczenia w programie w każdym miesiącu horyzontu czasowego analizy (szczegóły w rozdziale 2.5.2.).







Przy uwzględnieniu podstawowych założeń analizy (szczegóły w rozdziale 2.5.2.) określono, że moment stabilizacji liczebności pacjentów z rakiem dróg żółciowych, poddawanych leczeniu pembrolizumabem w danym roku zostanie osiągnięty w okresie 2 lat od objęcia refundacją (wykresy powyżej).

Na podstawie przedstawionych informacji oraz mając na uwadze fakt, że w miarę przedłużenia okresu ekstrapolacji dostępnych danych maleje wiarygodność prognoz, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dwuletni horyzont czasowy.

Zasadność przyjęcia okresu dwóch lat potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Keytruda® stosowanego w analizowanym wskazaniu będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Keytruda® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie dwóch pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego i założeniu inicjalizacji proponowanego programu lekowego w 2026 roku.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych), ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w leczeniu raka dróg żółciowych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w 10 innych programach lekowych (B.4.; B.6.; B.9.FM; B.10.; B.52.; B.58.; B.59.; B.141.FM; B.148.; B.159.) [37]. Stosowanie wnioskowanej technologii nie jest finansowane ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania pembrolizumabu.

Na tej podstawie w scenariuszu istniejącym (*status quo*) założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. W scenariuszu istniejącym uwzględniono:

- podawanie durwalumabu w dawce 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną przez 8 cykli 3-tygodniowych oraz następnie podawanie durwalumabu w monoterapii w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w ramach programu lekowego B.5., zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce wśród pacjentów z gruczolakorakiem [40], [42], [49] oraz wytycznymi klinicznymi [40];
- schemat gemcytabina + cisplatyna, zgodnie dostępnością danych klinicznych dla wnioskowanej technologii (schemat uwzględniony wyłącznie w analizie wrażliwości wśród pacjentów nie włączanych do programu lekowego).

W nowym scenariuszu założono stosowanie pembrolizumabu u części pacjentów z proponowanego programu lekowego w miejsce durwalumabu (por. rozdział 2.5.2.2.).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej polskimi oraz światowymi, dotychczasowym standardem postępowania w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych jest stosowanie chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie, w przypadku pacjentów z odpowiednim stanem sprawności. Jeśli istnieją obawy dotyczące czynności nerek pacjenta, cisplatynę można zastąpić karboplatyną lub oksaliplatyną. U pacjentów w złym stanie ogólnym jako leczenie pierwszego rzutu można zastosować monoterapię gemcytabiną [40]. Dodatkowo ci pacjenci z analizowanej populacji u których nowotwór ma cechy gruczolakoraka (około 92% wszystkich pacjentów z rakiem dróg żółciowych w Polsce [71]) mogą od października 2024 roku stosować durwalumab w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną, a więc schemat zalecany i preferowany (obok wnioskowanego schematu pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w leczeniu rozpatrywanej populacji pacjentów zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej [40].

Analiza dostępnych danych refundacyjnych durwalumabu [42] sugeruje bardzo wysoki stopień wykorzystania durwalumabu wśród pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych. Dostępne dane wskazują, że 213 pacjentów rozpoczęło leczenie durwalumabem tylko przez pierwsze 3 miesiące refundacji. Dane te wskazują na prawie 100% wykorzystanie durwalumabu w skali roku, jeżeli weźmie się pod uwagę dostępne dane dotyczące liczebności pacjentów z gruczolakorakiem kwalifikujących się

do leczenia durwalumabem, tj. 300 pacjentów rocznie wg eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT [49] lub ██████████ wg obliczeń przedstawionych w niniejszej analizie (rozdział 2.5.2.1.2). Powyższe oznacza, że stosowanie durwalumabu z cisplatyną i gemcytabiną będzie jedynym komparatorem nie tylko ze względu na status refundacyjny ale również pod względem liczby pacjentów, których schemat leczenia będzie mogła zastąpić wnioskowana technologia w momencie objęcia refundacją (najwcześniej w 2026 roku). Z wysokim prawdopodobieństwem durwalumab będzie wówczas miał prawie 100% rynku sprzedaży leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Należy przy tym podkreślić, że nawet w przypadku mniejszego niż 100% pokrycia populacji docelowej, w sytuacji gdy w Polsce refundowana jest już jedna z zalecanych przez wytyczne immunoterapii (tj. durwalumab), refundacja kolejnej immunoterapii o podobnej skuteczności, mechanizmie działania i celu terapeutycznym (tj. pembrolizumabu) w tożsamym wskazaniu nie powinna powodować zwiększenia udziału tej klasy leków w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych, a jedynie spowoduje poszerzenie gamy dostępnych do zastosowania immunoterapii, tym samym w praktyce medycznej pembrolizumab będzie zastępował jedynie durwalumab.

Pembrolizumab (oraz jego komparator – durwalumab) zarejestrowany jest wyłącznie w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatyną. Tym samym pominięto pacjentów z rakiem dróg żółciowych niestosujących chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie (ten schemat jest złotym standardem leczenia raka dróg żółciowych i brak jego stosowania u pacjenta oznacza brak możliwości jego zastosowania).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów z rakiem dróg żółciowych, którzy w wyniku rozszerzenia wskazań do stosowania wnioskowanej technologii objętych refundacją będą mogli z niej korzystać w danym roku w Polsce (uwzględniono dane dotyczące pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych spełniających pozostałe kryteria włączenia do programu lekowego; por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące bezpośrednio koszty medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po ich zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego BIA).

Przy braku szczegółowych informacji epidemiologicznych na temat raka dróg żółciowych w Polsce w opracowaniu wykorzystano informacje z baz danych NFZ prezentowane przez AOTMiT [49], [64], [65]. Uwzględniono liczbę pacjentów z rakiem dróg żółciowych stosujących w danym roku gemcytabinę z cisplatyną. Jak wskazano powyżej, liczba ta jest zadowalającym przybliżeniem liczby pacjentów, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji (por. rozdział 2.5.1.).

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [81] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a schematami które mogą być wykorzystane w Polsce zamiast wnioskowanej technologii w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [81] pod postacią średniego kosztu będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- 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 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, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*);
- 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);
- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3];
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych wariantów liczebności populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania 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, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Keytruda® przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Zarejestrowane wskazania do stosowania wnioskowanej technologii.

	Wskazanie
Czerniak	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem
	w monoterapii jest wskazany 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
Niedrobnokomorkowy rak płuca	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 jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny
	w monoterapii jest wskazany 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 pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany 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
	skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych
	w monoterapii jest wskazany 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
Złośliwy międzybłoniak opłucnej	w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych
Klasyczny chłoniak Hodgkina	w monoterapii jest wskazany 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
Rak urotelialny	w skojarzeniu z enfortumabem wedotynej jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać

	Wskazanie
	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
Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi	w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany 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 jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu
Rak nerkowokomórkowy	w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych
	w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych
Nowotwory 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)	<i>Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)</i> w monoterapii jest wskazany 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.
	<i>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</i> w monoterapii jest wskazany 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
Rak przełyku	w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10
Potrójnie ujemny rak 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, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie
	w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany 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
Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)	w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany 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 jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii

	Wskazanie
Rak szyjki macicy	w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany 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, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1
Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)	w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1
	W skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1
Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)	w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych*

* wnioskowane wskazanie zawiera zastrzeżenie do gruczołakoraka

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w 10 innych programach lekowych (B.4.; B.6.; B.9.FM; B.10.; B.52.; B.58.; B.59.; B.141.FM; B.148.; B.159.) [37]. Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla pembrolizumabu o pacjentów z rakiem dróg żółciowych [37].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka dróg żółciowych obejmuje stosowanie tego leku „w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych” [57]. Wnioskowane wskazanie jest więc zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym z różnicą dotyczącą precyzyjnych kryteriów przyjętych na potrzeby realizacji programu lekowego oraz zastrzeżenia do gruczołakoraka (brak zastrzeżenia do tej postaci histologicznej w przypadku zarejestrowanych wskazań).

Program lekowy wymaga ustalenia szczegółowych kryteriów kwalifikacji pacjenta, które w analizowanym przypadku odzwierciedlają w dużej mierze zapisy Charakterystyki produktu leczniczego [57] oraz kryteria włączenia do badania KEYNOTE-966, którego wyniki pozwoliły na rejestrację pembrolizumabu w leczeniu raka dróg żółciowych.

Mając na uwadze fakt, iż zastosowanie wnioskowana technologia (oraz komparatora – durwalumabu) wymaga jednoczesnego stosowania chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie w analizie pominięto pacjentów z rakiem dróg żółciowych niestosujących chemioterapii opartej na gemcytabinie i

cisplatinie (ten schemat jest złotym standardem leczenia raka dróg żółciowych i brak jego stosowania u pacjenta oznacza brak możliwości zastosowania pembrolizumabu i durwalumabu).

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z rakiem dróg żółciowych spełniających kryteria stosowania wnioskowanej technologii.

Mając na uwadze, że pacjenci mogący zastosować pembrolizumab w obrębie pozostałych zarejestrowanych wskazań [57] mogą stosować ten lek (część wskazań jest już objęta refundacją [37]) w części zasadniczej raportu nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do innych zarejestrowanych wskazań niż wskazanie, którego dotyczy wniosek (informacje te przedstawiono w rozdziale 14.2.).

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu analizy ekonomicznej [81].

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania KEYNOTE-966 [71].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badania można uznać, że dane z tego badania odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z KEYNOTE-966.

	Wartość
Wiek (lata)	
Odsetek mężczyzn	
Masa ciała (kg)	
Powierzchnia ciała (m ²)	

Potwierdzeniem reprezentatywności populacji pacjentów badania KEYNOTE-966 są dostępne informacje dotyczące pacjentów z rakiem dróg żółciowych (szersza populacja od wnioskowanej) z europejskiego rejestru ENSCCA (*European Network for the Study of Cholangiocarcinoma*) [67]. Średni wiek pacjentów i odsetek mężczyzn z rejestru ENSCCA (odpowiednio 66 lat i 56%) był zbliżony do charakterystyk pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-966.

Co więcej charakterystyki wejściowe pacjentów z badania KEYNOTE-966 zbliżone były również do charakterystyk pacjentów włączonych do badania TOPAZ-1 uwzględniającego komparator dla wnioskowanej technologii (mediana wieku 64 lata i 50,4% mężczyzn).

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów od potencjalnego momentu zastosowania pierwszej dawki wnioskowanej technologii

w horyzoncie czasowym analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy. Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [81]. Uwzględniono możliwość rozpoczęcia leczenia porównywanymi schematami leczenia w każdym miesięcznym cyklu horyzontu czasowego analizy.

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [81] pod postacią średniego kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego. Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby zachorowań na raka (C22, C23, C24 wg ICD-10) w latach 2000 – 2022 wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [58];
- odsetka histopatologicznie potwierdzonych nowotworów raportowanych do KRN w 2022 roku (95%) [58];
- odsetka pacjentów z rozpoznaniem C22.1 wśród pacjentów żyjących z nowotworem sklasyfikowanym jako C22 wg danych NFZ z 2022 roku (23%) [65];
- liczby chorych na raka dróg żółciowych żyjących w Polsce w latach 2014 – 2020 wg danych NFZ [64], [65];
- liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 lub C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatyną w latach 2014 – 2018 [65] oraz latach 2018 – 2022 [49];
- odsetka gruczalakeraka wśród wszystkich typów morfologicznym raka dróg żółciowych w Polsce w latach 2016-2020 (92%) [71];
- opartego na danych z rejestru raka dróg żółciowych [67] założenia dotyczącego odsetka pacjentów stosujących gemcytabinę z cisplatyną, spełniających pozostałe kryteria zastosowania

- immunoterapii (odsetek pacjentów niespełniających kryteria przyjęto na poziomie 10%; od 0% do 20%);
- stopnia wykorzystania durwalumabu w leczeniu I linii chorych na gruczolakoraka dróg żółciowych w Polsce określonego na podstawie aktualnego wykorzystania tego leku w programie B.5. (213 pacjentów w trakcie pierwszych 3 miesięcy refundacji) oraz liczebności populacji docelowej dla durwalumabu (300 pacjentów wg eksperta klinicznego [49] lub [REDACTED] wg obliczeń w ramach niniejszego opracowania);
 - docelowego wykorzystania wnioskowanej technologii określonego na podstawie połowy wykorzystania durwalumabu wśród pacjentów z gruczolakorakiem (z uwagi na podobną skuteczność obydwu schematów leczenia a co za tym idzie spodziewaną podobną preferencję lekarzy do wyboru tych opcji leczenia);
 - założenia liniowego wzrostu wykorzystania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (połowa docelowego wykorzystania w 1. roku refundacji).

Ww. dane pozwoliły prognozować liczbę dorosłych pacjentów z rakiem dróg żółciowych kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem w horyzoncie czasowym niniejszej analizy.

2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ STOSOWANA LUB JEST AKTUALNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3])

2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])

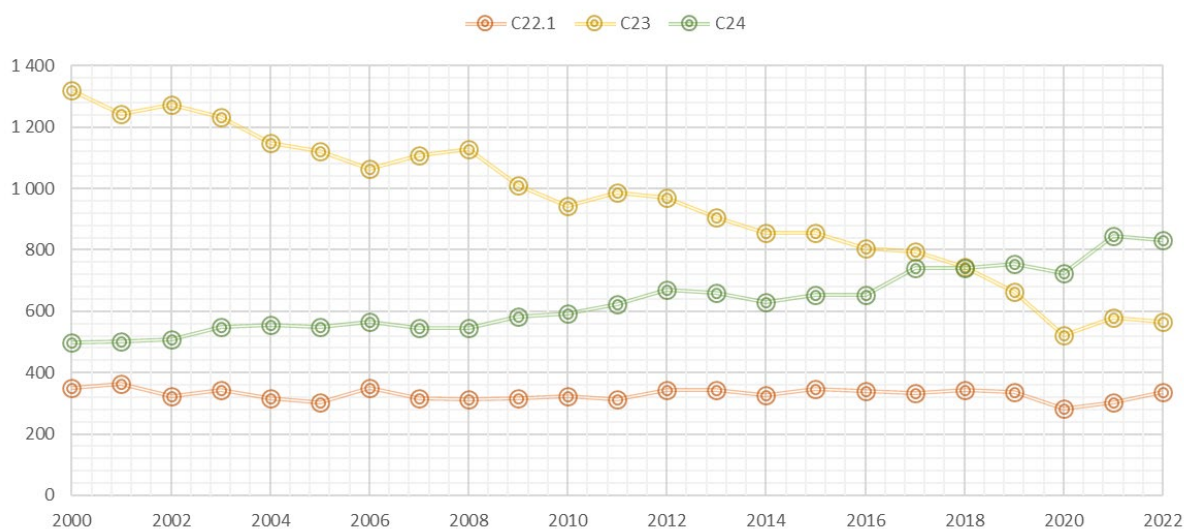
Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi przez AOTMiT [64], [65] w Polsce żyje około 6,5 tys. pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Ekstrapolując liniowo dostępne dane NFZ z lat 2014 – 2018 [65] oraz lat 2014 – 2020 [64] można ustalić, że w horyzoncie czasowym niniejszej analizy chorobowość raka dróg żółciowych w Polsce wynosi od 6 754 do 7 089 pacjentów (por. obliczenia w arkuszu „Population_calc” modelu dołączonego do opracowania).

Wnioskowana technologia dodawana jest do standardowego leczenia chorego w ściśle określonym momencie, tj. na początku leczenia I linii zaawansowanego lub nawrotowego raka. Tym samym docelowa liczebność populacji dla wnioskowanej technologii obejmować będzie wyłącznie niektórych pacjentów z populacji wszystkich aktualnie żyjących w Polsce.

W pierwszej kolejności określono liczbę zachorowań na raka dróg żółciowych w Polsce. Uwzględniono w tym celu:

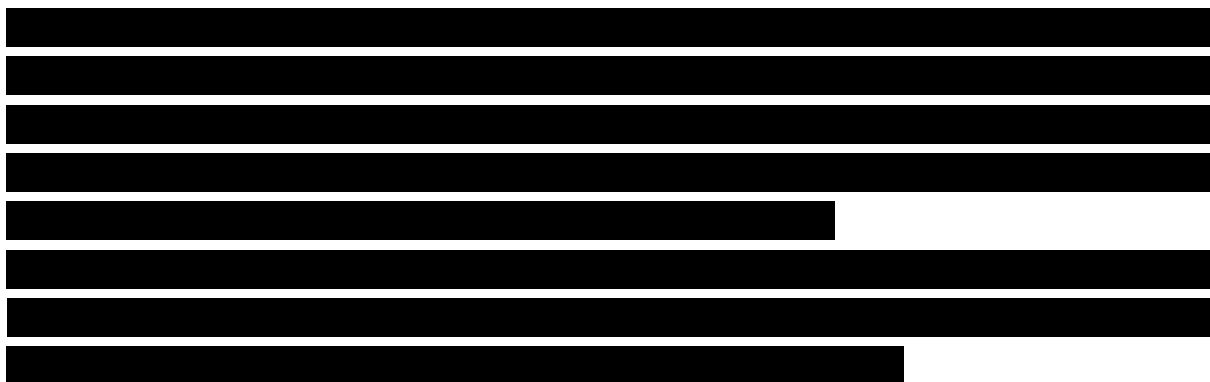
- liczbę zachorowań na raka (C22, C23, C24 wg ICD-10) latach 2000 – 2022 wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [58];
- odsetek histopatologicznie potwierdzonych nowotworów raportowanych do KRN w 2022 roku (95%) [58];
- odsetek pacjentów z rozpoznaniem C22.1 wśród pacjentów żyjących z nowotworem sklasyfikowanym jako C22 wg danych NFZ z 2020 roku (23%) [65].

Dane przedstawiono poniżej.



Rysunek 6. Liczba zachorowań na raka dróg żółciowych.

Ekstrapolacja ww. danych na horyzont czasowy analizy (por. obliczenia w arkuszu „Population_calc” modelu dołączonego do opracowania) wykazała, że aktualnie około 1,6 tys. (95% PI: 1,3 tys. do 1,9 tys.) zachorowań na raka dróg żółciowych jest raportowanych do KRN.



Uwzględniając ww. dane należy sądzić, że wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem dróg żółciowych około [redacted]

Niemniej jednak ww. kalkulacje nie uwzględniają pacjentów z nawrotowym rakiem, których odsetek wśród uczestników badania KEYNOTE-966 wynosił około 9,2% [71], a w badaniu TOPAZ-1 wynosił około 19,1% [49], [69].

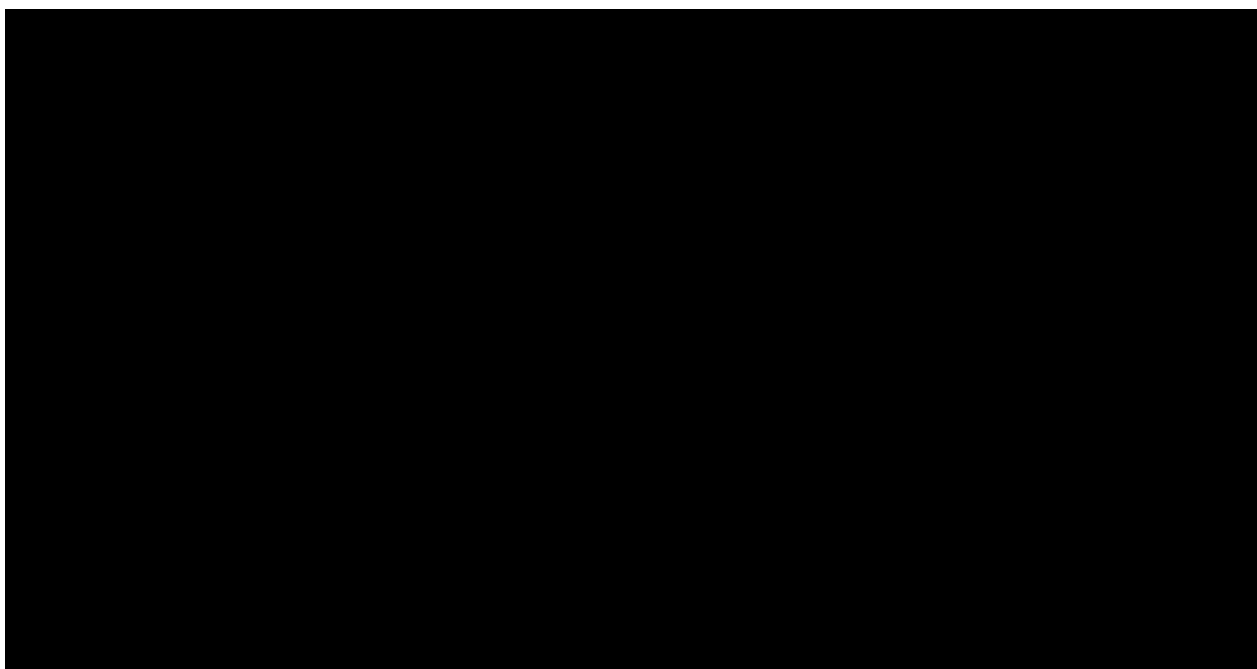
Konserwatywnie uwzględniając wyższy z ww. odsetków raka nawrotowego można określić, że ogólna liczebność populacji chorych kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem wynosi średnio około [redacted] **pacjentów rocznie (od [redacted])**

Tabela 4. Liczebność populacji docelowej określona na podstawie danych KRN.

	Średnia	95% LPI	95% UPI
Liczba zachorowań na raka dróg żółciowych (ekstrapolacja [58], z uwzględnieniem danych [65])			
2026	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2027	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba chorych kwalifikująca się do leczenia I linii [redacted]			
2026	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2027	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przedstawione powyżej obliczenia cechują się ograniczeniami, które wynikają z braku szczegółowych danych epidemiologicznych na temat raka dróg żółciowych w Polsce. Tym samym, liczebność populacji docelowej została określona przy uwzględnieniu danych NFZ dotyczących faktycznej liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 i C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatiną w Polsce w latach 2018 – 2022 [49].

W pierwszej kolejności przeprowadzono ekstrapolacje wielomianowe (prostoliniową, wielomianu II rzędu oraz wielomianu III rzędu), które wykazały brak istotnego trendu czasowego dotyczącego tej liczby pacjentów.



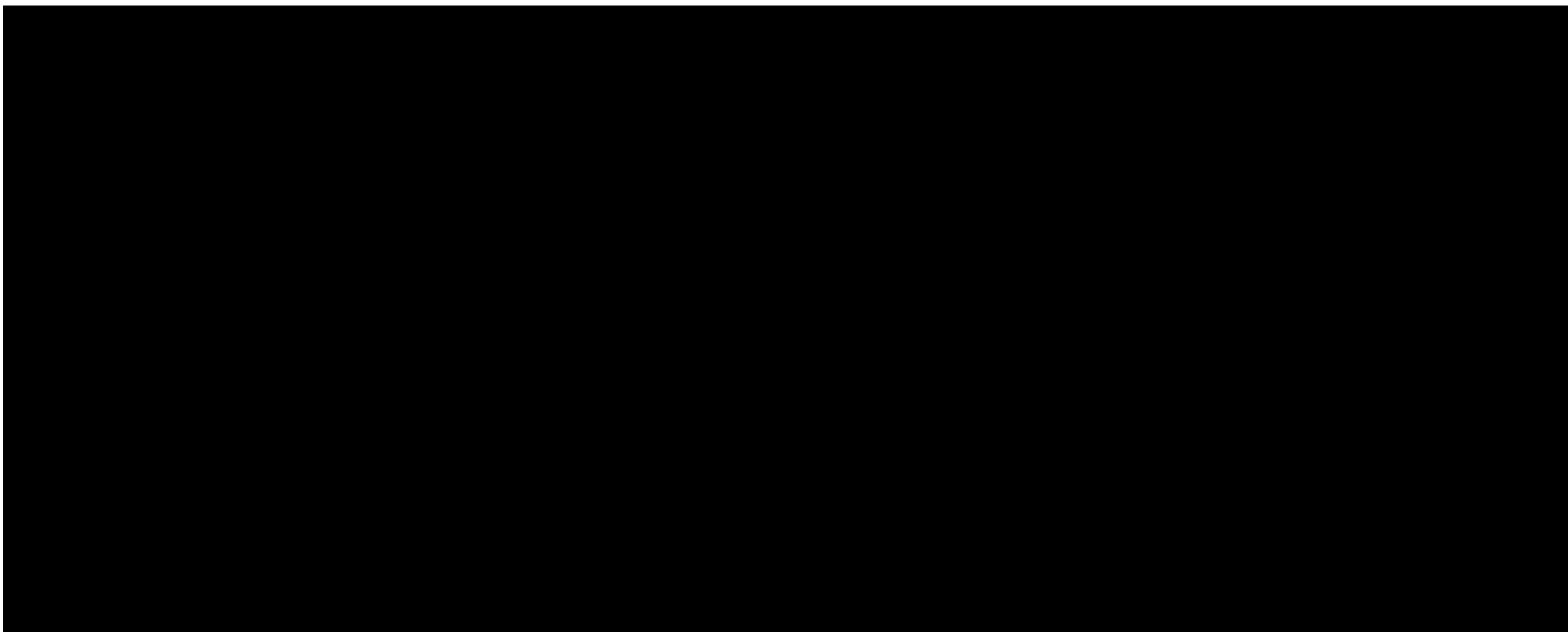
Wykazano, że od 2018 roku liczebność populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 i C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatiną w Polsce nie zmienia się istotnie.

Tym samym w ramach opracowania uwzględniono prognozę ww. liczby na podstawie średniej liczebności pacjentów w latach 2018 – 2022 ([redacted] **95% PI:** [redacted])

W analizie wrażliwości uwzględniono wariant uwzględniający trend czasowy danych [49], prognozę opartą na danych KRN [58] oraz prognozę na podstawie średniej liczby pacjentów w latach 2020 – 2022 [49].

Wszystkie dane zestawiono poniżej.

Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych.
Analiza wpływu na budżet.



Przedstawione dotychczas obliczenia dotyczyły pacjentów z rakiem dróg żółciowych kwalifikujących się do leczenia gemcytabiną z cisplatiną w Polsce. Informacje z rejestru raka dróg żółciowych [67] mogą wskazywać, że nie wszyscy pacjenci stosujący gemcytabinę z cisplatiną mogą kwalifikować się do leczenia pembrolizumabem [REDACTED]

Przy uwzględnieniu ww. odsetka liczebność populacji zgodnej z § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3] została ustalona na poziomie [REDACTED]

- [REDACTED] (zakres określony w ramach skrajnych scenariuszy: od [REDACTED] w roku 1.;
- [REDACTED] (zakres określony w ramach skrajnych scenariuszy: od [REDACTED] w roku 2.

Mając na uwadze fakt, iż wnioskowane wskazanie dotyczy wyłącznie raka dróg żółciowych, w części zasadniczej raportu nie przeprowadzono szczegółowego oszacowania liczebności populacji chorych spełniających kryteria leczenia pembrolizumabem w obrębie innych wskazań z Charakterystyki produktu leczniczego [57]. Większość zarejestrowanych wskazań do stosowania Keytruda® była przedmiotem innych wniosków refundacyjnych przedkładanych i ocenianych przez AOTMiT. Na ich podstawie oceniono, że do leczenia pembrolizumabem w ramach innych zarejestrowanych wskazań do jego stosowania kwalifikuje się rocznie około [REDACTED]. Szczegółowe informacje na temat kalkulacji tej liczebności przedstawiono w Aneksie, rozdziale 14.2.

Ustalono, że łącznie do leczenia pembrolizumabem zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami [57] kwalifikowałyby się rocznie około 40,7 tys. chorych z Polski.

2.5.2.1.2. POPULACJA DOCELOWA, WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym wskazaniem [40], ale zawiera ograniczenie do gruczolakoraka.

Ustalono, że wśród pacjentów spełniających zarejestrowane kryteria leczenia pembrolizumabem ([REDACTED], od [REDACTED] rocznie) około 92% [67] stanowią pacjenci z gruczolakorakiem (tj. [REDACTED] pacjentów rocznie).

Tym samym liczebność populacji przedstawiona w poprzednim rozdziale odpowiada liczebności populacji zgodnej z § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]:

- [REDACTED] (zakres określony w ramach skrajnych scenariuszy: od [REDACTED] w roku 1.;
- [REDACTED] (zakres określony w ramach skrajnych scenariuszy: od [REDACTED] w roku 2.

Analiza dostępnych danych refundacyjnych durwalumabu [42] sugeruje bardzo wysoki stopień wykorzystania durwalumabu wśród pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych. Dostępne dane wskazują, że 213 pacjentów rozpoczynało leczenie durwalumabem tylko przez pierwsze 3 miesiące refundacji. Dane te wskazują na prawie 100% wykorzystanie durwalumabu w skali roku, jeżeli weźmie się pod uwagę dostępne dane dotyczące liczebności pacjentów z gruczolakorakiem kwalifikujących się do leczenia durwalumabem, tj. 300 pacjentów rocznie wg eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT [49] lub [REDACTED] wg obliczeń przedstawionych powyżej.

[REDACTED] Tym samym w analizie podstawowej uwzględniono 100% wykorzystanie durwalumabu wśród pacjentów z gruczolakorakiem, czyli tych pacjentów spełniających zakres programu lekowego (92% populacji zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami). U pacjentów niestosujących durwalumabu w chwili obecnej (tylko w analizie wrażliwości) uwzględniono stosowanie samej chemioterapii.

2.5.2.1.3. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])

Mając na uwadze brak refundacji w analizach przyjęto brak wykorzystania pembrolizumabu wśród pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Przy braku refundacji wykorzystanie tego leku może być jedynie sporadyczne i może dotyczyć warunków eksperymentalnych. Tym samym liczebność populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3] została określona na poziomie 0 pacjentów rocznie.

Wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu innych nowotworów [37]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w [42] w 2024 roku pembrolizumab stosowało 9 550 pacjentów.

Tabela 5. Liczba pacjentów aktualnie stosująca pembrolizumab w Polsce [42].

	Program	Liczba pacjentów w 2024*
B.4.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka jelita grubego	266
B.6.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	4 288
B.9.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka piersi	2 553
B.10.	Leki w programie lekowym - leczenie pacjentów z rakiem nerki	586
B.52.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi	684
B.58.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka	165
B.59.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	816
B.148.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka endometrium	13
B.159.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka szyjki macicy	179

* refundację pembrolizumabu w ramach programu B.141.FM wprowadzono w 2025 r., zatem nie jest on uwzględniony w dostępnych statystykach NFZ.

2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT 2 ROZPORZĄDZENIA [3])

Docelowe wykorzystanie wnioskowanej technologii w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej określono na poziomie połowy wykorzystania durwalumabu wśród pacjentów z gruczolakorakiem (docelowo przejęcie [redacted] pacjentów leczonych durwalumabem z uwagi na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej [41] i wyraźnych przewag którejkolwiek z interwencji).

Mając na uwadze potencjalne opóźnienia związane z wdrożeniem programu lekowego oraz możliwość podjęcia decyzji refundacyjnej w trakcie roku kalendarzowego (np. w połowie 2026 roku) w analizie przyjęto liniowy wzrost wykorzystania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (połowa docelowego wykorzystania w 1. roku kalendarzowym refundacji).

Przy uwzględnieniu ww. założeń ustalono, że objęcie refundacją stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych spowoduje rozpoczęcie leczenia tą opcją terapeutyczną wśród (wartości zaokrąglone):

- [redacted] pacjentów (zakres określony w ramach skrajnych scenariuszy: od [redacted] w 1. roku;
- [redacted] pacjentów (od [redacted] w 2. roku.

W obliczeniach przyjęto jednostajne włączanie pacjentów do proponowanego programu lekowego – założono, że prawdopodobieństwo włączenia pacjenta do leczenia pembrolizumabem będzie takie samo w każdym momencie danego roku.

Na podstawie ww. danych oraz odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych miesiącach 2-letniego okresu obserwacji określonego na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [81] określono liczbę pacjentów leczonych pembrolizumabem w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (por. rozdziały: 2.1.). Ustalono, że wnioskowaną technologię stosować będzie [redacted] pacjentów pod koniec 1. roku oraz [redacted] pod koniec 2. roku okresu obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

Podsumowanie informacji na temat liczebności populacji, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej (dane typu chorobowość). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

Populacja wg [3]	Rok 1.	Rok 2.
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a (wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami)	Rak dróg żółciowych: [redacted] od 529 do 1 051) Wszystkie wskazania [57]: około 40,7 tys.	Rak dróg żółciowych: [redacted] (od 529 do 1 051) Wszystkie wskazania [57]: około 40,7 tys.
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja docelowa, wskazana we wniosku)	[redacted]	[redacted]
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana)	[redacted]	[redacted]
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym) – liczebność pacjentów rozpoczynająca leczenie pembrolizumabem w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej	[redacted]	[redacted]

Tabela 7. Liczebność populacji chorych z rakiem dróg żółciowych. Zielonym wypełnieniem oznaczono prognozy; w nawiasach przedstawiono wyniki skrajnych wariantów.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Zachorowania na C22.1, C23 i C24 [58], [64]	1 813	1 854	1 796	1 870	1 828	1 755	1 530	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 żyjąca w Polsce [65]	5 888	6 188	6 122	6 326	6 200	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 żyjąca w Polsce [64]	6 104	6 508	6 467	6 707	6 617	6 903	6 437	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z C22, C23 i C24 stosująca cisplatynę [64]*	-	-	-	-	1 019	1 091	1 059	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z C22, C23 i C24 stosująca cisplatynę, karboplatinę lub oksaliplatinę [64]*	-	-	-	-	1 123	1 198	1 236	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 stosująca gemcytabinę z cisplatyną [49], [65]	648	760	836	809	769	865	852	846	949	■	■	■	+	+
Liczba pacjentów z C22.1, C23 i C24 stosująca gemcytabinę z cisplatyną, spełniający pozostałe kryteria do leczenia (ECOG 0/1, brak niekontrolowanych chorób przewlekłych i innych przeciwwskazań)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Gruczolakorak dróg żółciowych														
Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia pembrolizumabem z gruczolakorakiem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie durwalumabem (scenariusz istniejący)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie samą chemioterapią (scenariusz istniejący)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie durwalumabem (nowy scenariusz)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie samą chemioterapią (nowy scenariusz)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie pembrolizumabem (nowy scenariusz)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

* również pacjenci z rakiem wątroby (pełna populacja chorych C22 wg ICD-10).

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do komparatora.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z rakiem dróg żółciowych w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Dane kosztowe zebrano w czerwcu 2025 roku i częściowo zaktualizowano w październiku 2025 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [81]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [81] określono średnie koszty w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela poniżej).

Uwzględniono zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i każdego scenariusza analizy wrażliwości (szczegóły rozdziale 2.9.)

Tabela 8. Średnie koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 2 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [81].

Miesiąc	Pembrolizumab			Durwalumab			placebo			
	Liczba opakowań pembrolizumabu	Koszt chemioterapii	Koszt podawania i monitorowania	Pozostałe koszty	Koszt leków	Koszt podawania i monitorowania	Pozostałe koszty	Koszt leków	Koszt podawania i monitorowania	Pozostałe koszty

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu



Miesiąc	Pembrolizumab				Durwalumab			placebo		
	Liczba opakowań pembrolizumabu	Koszt chemioterapii	Koszt podawania i monitorowania	Pozostałe koszty	Koszt leków	Koszt podawania i monitorowania	Pozostałe koszty	Koszt leków	Koszt podawania i monitorowania	Pozostałe koszty
[Redacted content]										

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego porozumienia podziału ryzyka (RSS) dla wnioskowanej technologii (pembrolizumab). Różnica pomiędzy tymi wariantami dotyczyła [REDACTED]
Uwzględniono wnioskowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] za opakowanie 100 mg pembrolizumabu (1 fiol. 4 ml). Uwzględniono również proponowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) polegające na [REDACTED]

Koszt leków refundowanych określono na poziomie: danych z przetargów organizowanych na zakup leków durwalumabu⁴, limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (*Acidum levofolinicum*) oraz średniego kosztu jednostkowego w lipcu 2025 roku [34] (dane dostępne w październiku 2025 roku).

Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [81]).

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

⁴ Informacje od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z przetargów:

- https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,191332,1d1288e8c5ed26bc843c0010e9b29e6d.html
- <https://platformazakupowa.pl/transakcja/947537>
- <https://www.platformazakupowa.pl/transakcja/1045043>
- <https://szpitaloswiecim.ezamawiajacy.pl/pn/szpitaloswiecim/demand/notice/public/142059/details>

Tabela 9. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [81].

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																				
Koszt wnioskowanej technologii	Cena zbytu netto równa: ██████████ Cena dla świadczeniodawców: ██████████	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37]; Wnioskodawca																				
Wejściowe charakterystyki chorych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek (lata)</th> <td>██████████</td> </tr> <tr> <th>Odsetek mężczyzn</th> <td>██████████</td> </tr> <tr> <th>Masa ciała (kg)</th> <td>██████████</td> </tr> <tr> <th>Powierzchnia ciała (m2)</th> <td>██████████</td> </tr> </thead> </table>	Wiek (lata)	██████████	Odsetek mężczyzn	██████████	Masa ciała (kg)	██████████	Powierzchnia ciała (m2)	██████████	Badanie KEYNOTE-966 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej)												
Wiek (lata)	██████████																					
Odsetek mężczyzn	██████████																					
Masa ciała (kg)	██████████																					
Powierzchnia ciała (m2)	██████████																					
Koszt niewykorzystanej części opakowań leków	Pominięto	Założenia modelu analizy ekonomicznej																				
Ekstrapolacja OS i PFS	Parametryczne funkcje przeżycia dopasowane do wyników badania KEYNOTE-966 Korekta OS względem przeżycia osób z populacji generalnej Polski (ryzyko zgonu nie niższe od tego dla osób z populacji generalnej)	Badanie KEYNOTE-966 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej) Tablice trwania życia w 2023, GUS [46]																				
Zdarzenia niepożądane	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembrolizumab + chemioterapia</th> <th>chemioterapia</th> <th>Durwalumab+chemioterapia*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (źródło: KEYNOTE-966, TOPAZ-1)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>obniżenie liczby neutrofilów we krwi</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>obniżenie liczby płytek we krwi</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> </tr> </tbody> </table>		Pembrolizumab + chemioterapia	chemioterapia	Durwalumab+chemioterapia*	Odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (źródło: KEYNOTE-966, TOPAZ-1)				Anemia	██████████	██████████	██████████	obniżenie liczby neutrofilów we krwi	██████████	██████████	██████████	obniżenie liczby płytek we krwi	██████████	██████████	██████████	Badanie KEYNOTE-966 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej) i badanie TOPAZ-1
	Pembrolizumab + chemioterapia	chemioterapia	Durwalumab+chemioterapia*																			
Odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (źródło: KEYNOTE-966, TOPAZ-1)																						
Anemia	██████████	██████████	██████████																			
obniżenie liczby neutrofilów we krwi	██████████	██████████	██████████																			
obniżenie liczby płytek we krwi	██████████	██████████	██████████																			

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło				
	obniżenie liczby białych krwinek we krwi	■	■	■				
	Liczba epizodów na pacjenta ze zdarzeniem niepożądanym (źródło: KEYNOTE-966)							
	Anemia	■						
	obniżenie liczby neutrofilii we krwi							
	obniżenie liczby płytek we krwi							
	obniżenie liczby białych krwinek we krwi							
	% hospitalizacji (źródło: KEYNOTE-966)							
	Anemia	■						
	obniżenie liczby neutrofilii we krwi							
	obniżenie liczby płytek we krwi							
	obniżenie liczby białych krwinek we krwi							
	Liczba dni trwania zdarzenia (źródło: KEYNOTE-966)							
	Anemia	■						
	obniżenie liczby neutrofilii we krwi							
	obniżenie liczby płytek we krwi							
	obniżenie liczby białych krwinek we krwi							

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																
<p>Dawkowanie wnioskowanej technologii i komparatorów</p>	<p>Wnioskowana technologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie pembrolizumabu w dawce 200 mg na podanie co 3 tygodnie (w analizie podstawowej uwzględniono 0% wykorzystanie schematu 400 mg co 6 tygodni zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-966) do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby; • stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli; • stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie durwalumabu w dawce 1 500 mg na podanie co 3 tygodnie przez pierwszych 8 cykli oraz co 4 tygodnie w kolejnych cyklach terapii do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby; • stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli; • stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli. <p>Schemat dodatkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby; • stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli. <p>Czas leczenia na podstawie danych z badania KEYNOTE-966 (modele przeżycia)</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 40px; margin-top: 10px;"></div>	<p>Badanie KEYNOTE-966 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej) i badanie TOPAZ-1</p>																
<p>Dawkowanie i rodzaj terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 20%;">Pembrolizumab + chemioterapia</th> <th style="width: 20%;">chemioterapia</th> <th style="width: 30%;">Durwalumab+ chemioterapia*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">% wykorzystania w przeliczeniu na pacjenta</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Kapecytabina</td> <td colspan="3" style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Cisplatyna</td> <td colspan="3" style="background-color: black;"></td> </tr> </tbody> </table>		Pembrolizumab + chemioterapia	chemioterapia	Durwalumab+ chemioterapia*	% wykorzystania w przeliczeniu na pacjenta				Kapecytabina				Cisplatyna				<p>Badanie KEYNOTE-966 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej), założenia</p>
	Pembrolizumab + chemioterapia	chemioterapia	Durwalumab+ chemioterapia*															
% wykorzystania w przeliczeniu na pacjenta																		
Kapecytabina																		
Cisplatyna																		

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło														
	Fluorouracyl																
	Gemcytabina																
	Irynotekan																
	Oksaliplatyna																
	Oksaliplatyna + kwas L-folinowy + fluorouracyl																
	Średnia długość stosowania (dni)																
	Kapecytabina																
	Cisplatyna																
	Fluorouracyl																
	Gemcytabina																
	Irynotekan																
	Oksaliplatyna																
	Oksaliplatyna + kwas L-folinowy + fluorouracyl **																
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="577 927 978 965">Schemat leczenia</th> <th data-bbox="978 927 1756 965">Dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="577 965 978 1003">Kapecytabina</td> <td data-bbox="978 965 1756 1003">17 500 mg/m² co 3 tygodnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1003 978 1042">Cisplatyna</td> <td data-bbox="978 1003 1756 1042">100 mg/m² co 3 tygodnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1042 978 1080">Fluorouracyl</td> <td data-bbox="978 1042 1756 1080">500 mg/m² co 8 tygodnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1080 978 1118">Gemcytabina</td> <td data-bbox="978 1080 1756 1118">1 000 mg/m² co 4 tygodnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1118 978 1157">Irynotekan</td> <td data-bbox="978 1118 1756 1157">350 mg/m² co 3 tygodnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1157 978 1195">Oksaliplatyna</td> <td data-bbox="978 1157 1756 1195">85 mg/m² co 2 tygodnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1195 978 1281">Oksaliplatyna + kwas L-folinowy + fluorouracyl</td> <td data-bbox="978 1195 1756 1281">oksaliplatyna: 85 mg/m² co 2 tygodnie kwas L-folinowy: 175 mg co 2 tygodnie fluorouracyl: 2800 mg/m² co 2 tygodnie</td> </tr> </tbody> </table>			Schemat leczenia	Dawkowanie	Kapecytabina	17 500 mg/m ² co 3 tygodnie	Cisplatyna	100 mg/m ² co 3 tygodnie	Fluorouracyl	500 mg/m ² co 8 tygodnie	Gemcytabina	1 000 mg/m ² co 4 tygodnie	Irynotekan	350 mg/m ² co 3 tygodnie	Oksaliplatyna	85 mg/m ² co 2 tygodnie
Schemat leczenia	Dawkowanie																
Kapecytabina	17 500 mg/m ² co 3 tygodnie																
Cisplatyna	100 mg/m ² co 3 tygodnie																
Fluorouracyl	500 mg/m ² co 8 tygodnie																
Gemcytabina	1 000 mg/m ² co 4 tygodnie																
Irynotekan	350 mg/m ² co 3 tygodnie																
Oksaliplatyna	85 mg/m ² co 2 tygodnie																
Oksaliplatyna + kwas L-folinowy + fluorouracyl	oksaliplatyna: 85 mg/m ² co 2 tygodnie kwas L-folinowy: 175 mg co 2 tygodnie fluorouracyl: 2800 mg/m ² co 2 tygodnie																

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																											
Koszt podawania leków	<p>861,49 PLN za podanie w programie lekowym 985,89 PLN za podanie chemioterapii Koszt monitorowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym wyniósł: 3 278,04 PLN w 1. roku realizacji programu oraz 985,89 PLN w kolejnych latach. Koszt ten został przypisany wyłącznie do pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem lub durwalumabem. W przypadku samej chemioterapii uwzględniono koszt monitorowania na poziomie 478,61 PLN co 2 miesiące. 	Założenia (analogiczne jak w [49]), [55], [60], [61]																											
Koszt jednostkowy leków refundowanych	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Jednostka</th> <th>Koszt jednostki, NFZ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kapcytabina (500 mg)</td> <td>opakowanie 120 tabl. po 500 mg</td> <td>173,59 PLN</td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna (50 mg)</td> <td>fiolka 50 mg</td> <td>31,28 PLN</td> </tr> <tr> <td>Durwalumab (500 mg)</td> <td>fiolka 500 mg</td> <td>5 624,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Fluorouracyl (1000 mg)</td> <td>fiolka 1000 mg</td> <td>13,03 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina (2000 mg)</td> <td>fiolka 2000 mg</td> <td>137,55 PLN</td> </tr> <tr> <td>Irynotekan (40 mg)</td> <td>fiolka 40 mg</td> <td>9,17 PLN</td> </tr> <tr> <td>Kwas L-folinowy (350 mg)</td> <td>fiolka 350 mg</td> <td>119,80 PLN</td> </tr> <tr> <td>Oksyplatyna (100 mg)</td> <td>fiolka 100 mg</td> <td>46,52 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		Jednostka	Koszt jednostki, NFZ	Kapcytabina (500 mg)	opakowanie 120 tabl. po 500 mg	173,59 PLN	Cisplatyna (50 mg)	fiolka 50 mg	31,28 PLN	Durwalumab (500 mg)	fiolka 500 mg	5 624,00 PLN	Fluorouracyl (1000 mg)	fiolka 1000 mg	13,03 PLN	Gemcytabina (2000 mg)	fiolka 2000 mg	137,55 PLN	Irynotekan (40 mg)	fiolka 40 mg	9,17 PLN	Kwas L-folinowy (350 mg)	fiolka 350 mg	119,80 PLN	Oksyplatyna (100 mg)	fiolka 100 mg	46,52 PLN	Dane przetargowe, limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (<i>Acidum levofofolicum</i>) oraz średniego kosztu jednostkowego w lipcu 2025 roku [34]
	Jednostka	Koszt jednostki, NFZ																											
Kapcytabina (500 mg)	opakowanie 120 tabl. po 500 mg	173,59 PLN																											
Cisplatyna (50 mg)	fiolka 50 mg	31,28 PLN																											
Durwalumab (500 mg)	fiolka 500 mg	5 624,00 PLN																											
Fluorouracyl (1000 mg)	fiolka 1000 mg	13,03 PLN																											
Gemcytabina (2000 mg)	fiolka 2000 mg	137,55 PLN																											
Irynotekan (40 mg)	fiolka 40 mg	9,17 PLN																											
Kwas L-folinowy (350 mg)	fiolka 350 mg	119,80 PLN																											
Oksyplatyna (100 mg)	fiolka 100 mg	46,52 PLN																											
Koszt opieki standardowej	<p>Koszt w momencie progresji: 8 245,72 PLN (hospitalizacja w grupie G28)</p> <p>Zużycie zasobów medycznych:</p>	Dane UK dostarczone wraz z modelem [79] Założenie																											

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło																				
	<ul style="list-style-type: none"> tomografia komputerowa: ██████ na tydzień (stan „PFS” i stan „Progresja”) konsultacja onkologiczna: ██████ na tydzień (stan „PFS” i stan „Progresja”) <p>Koszt tomografii komputerowej: 750,36 PLN (5.03.00.0000116) Koszt konsultacji onkologicznej: 130,50 PLN (W12)</p>				[49], [82], [84], [83]																				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie</th> <th>Koszt, NFZ</th> <th>ICD-10</th> <th>Uwzględnione świadczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anemia</td> <td>5 856,48 PLN</td> <td>D64</td> <td>S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/</td> </tr> <tr> <td>obniżenie liczby neutrofilii we krwi</td> <td>5 856,48 PLN</td> <td>D70</td> <td>S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/</td> </tr> <tr> <td>obniżenie liczby płytek we krwi</td> <td>5 856,48 PLN</td> <td>D69.6</td> <td>założenie</td> </tr> <tr> <td>obniżenie liczby białych krwinek we krwi</td> <td>5 856,48 PLN</td> <td>D72.8</td> <td>założenie</td> </tr> </tbody> </table>				Zdarzenie	Koszt, NFZ	ICD-10	Uwzględnione świadczenie	Anemia	5 856,48 PLN	D64	S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/	obniżenie liczby neutrofilii we krwi	5 856,48 PLN	D70	S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/	obniżenie liczby płytek we krwi	5 856,48 PLN	D69.6	założenie	obniżenie liczby białych krwinek we krwi	5 856,48 PLN	D72.8	założenie	Założenia, [84]
	Zdarzenie	Koszt, NFZ	ICD-10	Uwzględnione świadczenie																					
	Anemia	5 856,48 PLN	D64	S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/																					
	obniżenie liczby neutrofilii we krwi	5 856,48 PLN	D70	S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/																					
	obniżenie liczby płytek we krwi	5 856,48 PLN	D69.6	założenie																					
obniżenie liczby białych krwinek we krwi	5 856,48 PLN	D72.8	założenie																						

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację liczby pacjentów włączanych do modelu w danym momencie horyzontu czasowego do końca danego roku lub wystąpienia zgonu. Pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [81], wyrażonych jako koszt lub zużycie danego zasobu medycznego w danym cyklu miesięcznym w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie.

W uproszczeniu, suma (po wszystkich cyklach danego roku) iloczynów liczby pacjentów włączanych do obserwacji w danym cyklu oraz zużycia danego zasobu medycznego w okresie od włączenia (w przypadku roku 1.) do zakończenia danego roku i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w danym roku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpoczynać leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego cyklu każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy, a następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników modelu Analizy ekonomicznej [81].

Wykorzystano wyniki modelu analizy ekonomicznej [81] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu w danym cyklu z pierwszych dwóch lat obserwacji przypadających na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji (dane niezdyskontowane, uwzględniające zdarzenia wykluczające z leczenia – parametr dla każdego z 12 cykli miesięcznych modelu analizy ekonomicznej [81] oznaczono jako $Z_k = Z_1, Z_2, \dots, Z_{12}$).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego cyklu w roku należącym do horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (2 lata = 24 cykle miesięczne; $P_i = P_1, P_2, \dots, P_{24}$) określono sumaryczny koszt/zużycie zasobu wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^{12} \left(P_i \times \sum_{k=1}^{12-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^{12} \left(P_i \times \sum_{k=12-i+1}^{24-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku.:

$$\sum_{i=1}^{24} \left(P_i \times \sum_{k=1}^{24-i+1} Z_k \right)$$

Gdzie: i oznacza numer cyklu horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (cykl = 1/12 roku), a k – numer cyklu modelu analizy ekonomicznej [81].

Każdy pacjent włączany do analizy wpływu na budżet generował koszt określony na podstawie modelu analizy ekonomicznej [81] od momentu włączenia do analizy wpływu na budżet (pierwszego cyklu modelu analizy ekonomicznej [81], tj. $k = 1$) do końca horyzontu czasowego obserwacji analizy wpływu na budżet (tj. odpowiadającemu cyklowi analizy ekonomicznej: $k = 24 - nr \text{ cyklu włączenia do BIA} + 1$).

Szczegóły przedstawiono w arkuszach „Population_calc” i „BIA_calc” modelu.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu;
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż ze względu na konstrukcję skrajnych wariantów uwzględniającą mało prawdopodobne wartości każdego parametru, prawdopodobieństwo wystąpienia skrajnych wariantów analizy jest bardzo niskie.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).



Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

		Prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny	Źródło
Liczba pacjentów leczonych gemcytabiną i cisplatyną	Rok 1				
	Rok 2				
Odsetek pacjentów niespełniających innych kryteriów leczenia					
Odsetek z gruczolakorakiem (populacja dla durwalumabu)					
Docelowe wykorzystanie durwalumabu wśród gruczolakoraków (sc. istniejący)	Rok 1				
	Rok 2				
% wykorzystania pembrolizumabu w miejsce durwalumabu	Rok 1				
	Rok 2				

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, zużycia leków kolejnych linii) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [81] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 9.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa		prawdopodobny
SA 01			minimalny
SA 02			maksymalny
SA 03	Dane NFZ (gemcytabina + cisplatyna) [49] - prognoza z trendem (nieistotny trend, p=0,074)		prawdopodobny
SA 04			minimalny
SA 05			maksymalny
SA 06	Dane NFZ (gemcytabina + cisplatyna) [49] - średnia z lat 2020 - 2022		prawdopodobny
SA 07			minimalny
SA 08			maksymalny
SA 09	Dane KRN 2000-2022 (C22.1, C23, C24) [58] z odsetkiem wykorzystania chemioterapii wg danych z rejestru [66] i badań [69], [70] - prognoza z trendem		prawdopodobny
SA 10			minimalny
SA 11			maksymalny
SA 12	Odsetek wykorzystania durwalumabu wśród pacjentów z analizowanej populacji, z gruczolakorakiem		prawdopodobny
SA 13			prawdopodobny
SA 14	Schemat dawkowania 400 mg co 6 tyg. u 50%		prawdopodobny
SA 15	Schemat dawkowania 400 mg co 6 tyg. u 100%		prawdopodobny
SA 16	Bez korekty połowy cyklu		prawdopodobny
SA 17	Bez ryzyka zgonu osób z populacji generalnej		prawdopodobny
SA 18	Pomiń koszt zdarzeń niepożądanych		prawdopodobny
SA 19	Pomiń koszt opieki medycznej		prawdopodobny
SA 20	Pomiń koszt opieki końca życia		prawdopodobny
SA 21	Pomiń koszt kolejnych linii leczenia		prawdopodobny
SA 22	RDI leków: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 23		95% UCI	prawdopodobny
SA 24	RDI=100% dla pembrolizumabu		prawdopodobny
SA 25	Opcjonalne modele OS (wszystkie ramiona)	Wykładniczy	prawdopodobny
SA 26		Uogólniony gamma	prawdopodobny
SA 27		Gompertz	prawdopodobny
SA 28		Log-logistyczny	prawdopodobny
SA 29		Log-normalny	prawdopodobny
SA 30		Weibulla	prawdopodobny
SA 31		Gamma	prawdopodobny
SA 32	Opcjonalne modele PFS (wszystkie ramiona)		Wykładniczy

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 33		Uogólniony gamma	prawdopodobny
SA 34		Gompertz	prawdopodobny
SA 35		Log-logistyczny	prawdopodobny
SA 36		Log-normalny	prawdopodobny
SA 37		Weibulla	prawdopodobny
SA 38		Gamma	prawdopodobny
SA 39		Opcjonalne modele czasu leczenia (wszystkie ramiona)	Wykładniczy
SA 40	Uogólniony gamma		prawdopodobny
SA 41	Gompertz		prawdopodobny
SA 42	Log-logistyczny		prawdopodobny
SA 43	Log-normalny		prawdopodobny
SA 44	Weibulla		prawdopodobny
SA 45	Gamma		prawdopodobny
SA 46	OS: modele ze splajnem	Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem dla funkcji hazardu	prawdopodobny
SA 47		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami dla funkcji hazardu	prawdopodobny
SA 48		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami dla funkcji hazardu	prawdopodobny
SA 49		Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem opartym na rozkładzie normalnym	prawdopodobny
SA 50		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami opartym na rozkładzie normalnym	prawdopodobny
SA 51		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami opartym na rozkładzie normalnym	prawdopodobny
SA 52		Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem opartym na rozkładzie logitowym	prawdopodobny
SA 53		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami opartym na rozkładzie logitowym	prawdopodobny
SA 54		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami opartym na rozkładzie logitowym	prawdopodobny
SA 55	PFS: modele ze splajnem	Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem dla funkcji hazardu	prawdopodobny
SA 56		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami dla funkcji hazardu	prawdopodobny
SA 57		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami dla funkcji hazardu	prawdopodobny
SA 58		Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem opartym na rozkładzie normalnym	prawdopodobny
SA 59		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami opartym na rozkładzie normalnym	prawdopodobny
SA 60		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami opartym na rozkładzie normalnym	prawdopodobny
SA 61		Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem opartym na rozkładzie logitowym	prawdopodobny
SA 62		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami opartym na rozkładzie logitowym	prawdopodobny
SA 63		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami opartym na rozkładzie logitowym	prawdopodobny
SA 64	Modele przeżycia na leczeniu (czas leczenia): dane Kaplana-Meiera + model		prawdopodobny
SA 65	Uwzględnione różnice vs durwalumab: MAIC lub NMA	MAIC Bucher	prawdopodobny
SA 66		MAIC Contrast	prawdopodobny
SA 67		NMA	prawdopodobny
SA 68	Koszt monitorowania i podawania (chemioterapia): ±100%	-100% (brak kosztu)	prawdopodobny
SA 69		+100% (dwukrotnie wyższy)	prawdopodobny
SA 70	Koszt monitorowania i podawania (program): ±100%	-100% (brak kosztu)	prawdopodobny
SA 71		+100% (dwukrotnie wyższy)	prawdopodobny
SA 72	Koszt progresji (jednorazowy): ±100%	-100% (brak kosztu)	prawdopodobny
SA 73		+100% (dwukrotnie wyższy)	prawdopodobny
SA 74	Koszt zdarzeń niepożądanych: ±100%	-100% (brak kosztu)	prawdopodobny
SA 75		+100% (dwukrotnie wyższy)	prawdopodobny
SA 76	Liczba zdarzeń niepożądanych u pacjenta: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	Wariant liczebności
SA 77		95% UCI
SA 78	% hospitalizacji w wyniku zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI
SA 79		95% UCI
SA 80	% ze zdarzeniem niepożądanym: 95% CI	95% LCI
SA 81		95% UCI
SA 82	Charakterystyki wejściowe pacjentów: 95% CI	95% LCI
SA 83		95% UCI
SA 84	Koszt opieki w stanach: ±100%	-100% (brak kosztu)
SA 85		+100% (dwukrotnie wyższy)
SA 86	Zużycie zasobów medycznych w stanach: 95% CI	95% LCI
SA 87		95% UCI
SA 88	% kolejnych linii leczenia: 95% CI	95% LCI
SA 89		95% UCI
SA 90	Koszt opieki końca życia: ±100%	-100% (brak kosztu)
SA 91		+100% (dwukrotnie wyższy)
SA 92	Stosowanie gemcytabiny jak w badaniu KN-966 (bez ograniczenia do 8 cykli)	prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Keytruda® nie jest finansowany ze środków publicznych i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

W warunkach polskich pembrolizumab refundowany jest w innych wskazaniach [37]. Aktualne kwoty refundacji NFZ za pembrolizumabu stosowany w innych wskazaniach niż oceniano w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Aktualne wydatki na refundację pembrolizumabu i durwalumabu w Polsce.

	2024 rok [43]	sty-lip 2025 [54]
Kwota refundacji – pembrolizumab (inne wskazania od wnioskowanego)	942 187 036,51 PLN	632 634 262,22 PLN
Kwota refundacji – durwalumab (różne wskazania, w tym wnioskowane)	137 513 546,54 PLN	109 756 865,30 PLN

Prognozy aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący). Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji i ze względu na brak danych nie jest możliwe określenie tych wydatków w inny sposób niż przy uwzględnieniu modelu analizy wpływu na budżet (dane przedstawiono w kolejnym rozdziale).

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant prawdopodobny.

			Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Wszyscy pacjenci	Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
		Rok 2			
	Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1			13 951 922 PLN
		Rok 2			39 717 670 PLN
	Koszt pembrolizumabu, z RSS	Rok 1			
		Rok 2			
	Koszt pembrolizumabu, bez RSS	Rok 1			
		Rok 2			
	Koszt durwalumabu, chemioterapii	Rok 1			
		Rok 2			
	Koszt podawania leków i monitorowania ich skuteczności	Rok 1			
		Rok 2			
Pozostałe koszty (zdarzenia niepożądane, opieka medyczna, kolejne linie leczenia)	Rok 1				
	Rok 2				

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny.

			Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Wszyscy pacjenci	Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
		Rok 2			
	Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1			6 386 400 PLN
		Rok 2			18 180 501 PLN
	Koszt pembrolizumabu, z RSS	Rok 1			
		Rok 2			
	Koszt pembrolizumabu, bez RSS	Rok 1			
		Rok 2			
	Koszt durwalumabu, chemioterapii	Rok 1			
		Rok 2			
	Koszt podawania leków i monitorowania ich skuteczności	Rok 1			
		Rok 2			
Pozostałe koszty (zdarzenia niepożądane, opieka medyczna, kolejne linie leczenia)	Rok 1				
	Rok 2				

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant maksymalny.

			Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Wszyscy pacjenci	Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
		Rok 2			
	Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1			25 373 023 PLN
		Rok 2			72 230 721 PLN
	Koszt pembrolizumabu, z RSS	Rok 1			
		Rok 2			
	Koszt pembrolizumabu, bez RSS	Rok 1			
		Rok 2			
	Koszt durwalumabu, chemioterapii	Rok 1			
		Rok 2			
	Koszt podawania leków i monitorowania ich skuteczności	Rok 1			
		Rok 2			
Pozostałe koszty (zdarzenia niepożądane, opieka medyczna, kolejne linie leczenia)	Rok 1				
	Rok 2				

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu będzie docelowo związane ze zmniejszeniem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne, gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:

- przy pominięciu RSS:
 - 13 951 922 PLN (maksymalny zakres: [REDACTED] w 1. roku;
 - 39 717 670 PLN (maksymalny zakres: [REDACTED] w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS [REDACTED]
 - [REDACTED] (maksymalny zakres: [REDACTED] w 1. roku;
 - [REDACTED] (maksymalny zakres: [REDACTED] w 2. roku.

Na uwagę zasługuje fakt, że skrajne warianty oceny liczebności populacji wiążą się z założeniami, które mogą się pojawić w praktyce klinicznej z bardzo niskim prawdopodobieństwem – scenariusz minimalny i maksymalny, których wyniki zaprezentowano powyżej w nawiasach oparte są na skrajnych wartościach wszystkich parametrów oceny liczebności populacji.

Finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych towarzyszyć będą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące: liczebności populacji pacjentów co roku włączanych do leczenia pembrolizumabem, dawkowania i konsumpcji porównywanych technologii, kosztu podawania i monitorowania leczenia w programie oraz porównania skuteczności wnioskowanej technologii i durwalumabu.

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że największy wpływ na zmiany inkrementalne wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii.

Tabela 17. Ocena zużycia zasobów medycznych - Liczba zrefundowanych opakowań pembrolizumabu.

		Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Wszyscy pacjenci	Rok 1			
	Rok 2			
Pacjenci z gruczolakorakiem	Rok 1			
	Rok 2			

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Keytruda® w analizowanych wskazaniach nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce i obejmują opiekę medyczną pacjentów z analizowanej populacji i/lub pacjentów stosujących pembrolizumab w aktualnie refundowanych wskazaniach.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Keytruda® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej, pacjenci z gruczolakorakiem mają możliwość leczenia durwalumabem w ramach programu B.5. Dostępne dowody naukowe potwierdzają wysoką skuteczność pembrolizumabu w leczeniu tych pacjentów [41].

Wykazano, że objęciu refundacją wnioskowanej technologii będzie towarzyszyło obniżenie wydatków z budżetu płatnika publicznego w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu refundacji.

Efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawa pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem;
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej;

- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [81]. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [81] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości wskazywały na brak wpływu znacznej części założeń i wartości parametrów modelowania.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. Przy braku szczegółowych informacji na temat chorobowości raka dróg żółciowych w Polsce oraz chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku konieczne było przeprowadzenie analizy na podstawie danych NFZ (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Sam fakt braku bardziej wiarygodnych danych epidemiologicznych stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej jednak, wykorzystane dane mogą odzwierciedlać rzeczywistą liczebność populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych w Polsce, gdyż pomijają pacjentów niezdiagnozowanych i niekwalifikujących się do stosowania gemcytabiny i/lub cisplatyny. Z drugiej strony błędne raportowanie rozpoznań wg ICD-10 przez świadczeniodawców mogło wpłynąć na liczebność populacji.

Niemniej, w analizie wykazano, że stosowanie pembrolizumabu w miejsce durwalumabu wiąże się z

[REDACTED]

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Keytruda® w leczeniu raka dróg żółciowych.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [81] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z rakiem dróg żółciowych w wyniku leczenia wnioskowaną technologią [41]. Wnioskowana technologią jest kolejną immunoterapią (po wprowadzeniu durwalumabu) zarejestrowaną w leczeniu analizowanej populacji pacjentów, którzy cechują się bardzo niekorzystnym rokowaniem. Co więcej, dostępne dowody naukowe potwierdzają jej wpływ na długość życia tych chorych [41].

Wyniki analizy kosztów-użyteczności [81] potwierdziły, że dodatkowe efekty kliniczne obserwowane w badaniach klinicznych mogą przełożyć się na wymierne efekty zdrowotne obserwowane w praktyce klinicznej.

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli obniżyć koszty leczenia wśród pacjentów z gruczolakorakiem, którzy obecnie mogą stosować durwalumab w programie B.5.

Wyniki przeprowadzonych analiz świadczą, że wymiernym korzyściom klinicznym wynikającym ze stosowania pembrolizumabu towarzyszyć będą [REDACTED]

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wykazano, że objęciu refundacją wnioskowanej technologii (Keytruda®) wśród chorych na raka dróg żółciowych będą towarzyszyć [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:

- przy pominięciu RSS:
 - 14 mln PLN (maksymalny zakres: [REDACTED] w 1. roku;
 - 39,7 mln PLN (maksymalny zakres: [REDACTED] w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS [REDACTED]
 - [REDACTED] (maksymalny zakres: [REDACTED] w 1. roku;
 - [REDACTED] (maksymalny zakres: [REDACTED] w 2. roku.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

11. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, wrzesień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: czerwiec 2025).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol.* 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research.* 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. *Pharmacoeconomics.* 2019 Nov;37(11):1391-1408. doi: 10.1007/s40273-019-00844-y. PMID: 31705406; PMCID: PMC6860463.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health.* 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine;* 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms.* Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics.* 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics.* 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models.* Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol.* 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics.* 2013, 31:663-675.

- [29] ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2025).
- [34] Komunikat DGL NFZ z dnia 24.10.2025 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2025 r.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2025).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2025).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, czerwiec 2025 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2025 roku.
- [42] Uchwała Rady NFZ nr 6/2025/IV z w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html>
- [43] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 03.03.2025 za 2024 rok. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html>
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2025).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. Pharmacoeconomics. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2023 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>
- [47] Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943.
- [48] NFZ. Statystyki. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] AOTMiT. Materiały do zlecenia nr 91/2023 ZLC (Imfinzi, rak dróg żółciowych). <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materiały-2023/8169-91-2023-zlc>
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. Health Technol Assess 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. Pharmacoeconomics. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 9/2023 (Imfinzi w leczeniu raka dróg żółciowych). <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materiały-2023/8169-91-2023-zlc>
- [53] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 58/2021. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materiały-2021/7353-58-2021-zlc>
- [54] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 03.10.2025 za sty-lip 2025 rok. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8832.html>
- [55] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik Nr 1e do zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r.

- [56] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik Nr 1j do zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- [58] KRN. <http://onkologia.org.pl/> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2023)
- [59] Zhao Q, Xie R, Zhong W, et al. Cost-effectiveness analysis of adding durvalumab to chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer based on the TOPAZ-1 trial. *Cost Eff Resour Alloc.* 2023;21(1):19. Published 2023 Mar 1. doi:10.1186/s12962-023-00429-9
- [60] Ye ZM, Xu Z, Li H, Li Q. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus chemotherapy as first-line treatment for biliary tract cancer. *Front Public Health.* 2023;11:1046424. Published 2023 Feb 10. doi:10.3389/fpubh.2023.1046424
- [61] Yoo C, Ueno M, Klumpen HJ, Kelley RK, Vogel A, Furuse J, Ren Z, Yau T, Chan SL, Ozaka M, Oh SC, Gu S, Park JO, Valle JW, Edeline J, Kim JG, Kamble S, Norquist JM, Yu L, Malhotra U, Finn RS. Health-related quality of life in participants with advanced biliary tract cancer from the randomized phase III KEYNOTE-966 study. *J Hepatol.* 2025 Mar 26:S0168-8278(25)00207-7. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.019. Epub ahead of print. PMID: 40154623.
- [62] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta944/evidence/committee-papers-pdf-13254084397>.
- [63] Jiang C, Zhou K, Shu P. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer: perspectives from US and Chinese payers. *BMJ Open.* 2025 Apr 23;15(4):e094047. doi: 10.1136/bmjopen-2024-094047. PMID: 40268484; PMCID: PMC12020752.
- [64] Liu R, Zhao Y, Shi F, Zhu J, Wu J, Huang M, Qiu K. Cost-effectiveness analysis of immune checkpoint inhibitors as first-line therapy in advanced biliary tract cancer. *Immunotherapy.* 2024;16(10):669-678. doi: 10.1080/1750743X.2024.2347822. Epub 2024 May 22. PMID: 39259510; PMCID: PMC11404697.
- [65] Raport AOTMiT nr: OT.4221.52.2021. Oksaliplatyna we wskazaniach innych niż określone w ChPL. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf
- [66] Raport AOTMiT nr: OT.4320.5.2020. Oksaliplatyna we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-C24). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/021/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf
- [67] Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol.* 2022;76(5):1109-1121. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.010
- [68] Huang J, Patel HK, Boakye D, et al. Worldwide distribution, associated factors, and trends of gallbladder cancer: A global country-level analysis [published online ahead of print, 2021 Sep 10]. *Cancer Lett.* 2021;521:238-251. doi:10.1016/j.canlet.2021.09.004
- [69] GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- [70] Oh, D.-Y.; He, A.R.; Qin, S.; Chen, L.-T.; Okusaka, T.; Vogel, A.; Kim, J.W.; Suksombooncharoen, T.; Lee, M.A.; Kitano, M.; et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid.* 2022, 1, EVIDoa2200015
- [71] Kelley RK, Ueno M, Yoo C i wsp. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jun 3;401(10391):1853-1865
- [72] Raport. Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020. Warszawa 2023 <https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/raport.pdf>
- [73] Luo X, Cai T, Wu J, Li X, Wang X, Ma H. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer in China and the US. *Front Pharmacol.* 2024 Aug 14;15:1393559. doi: 10.3389/fphar.2024.1393559. PMID: 39206260; PMCID: PMC11349542.
- [74] Kashiwa M, Maeda H. Comparative Cost-Effectiveness of Gemcitabine and Cisplatin in Combination with S-1, Durvalumab, or Pembrolizumab as First-Line Triple Treatment for Advanced Biliary Tract Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2024 Dec;55(4):1569-1580. doi: 10.1007/s12029-024-01106-7. Epub 2024 Aug 22. PMID: 39172318.
- [75] Pembrolizumab (Keytruda): Indication: In combination with gemcitabine-based chemotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced unresectable or metastatic biliary tract carcinoma: CADTH Reimbursement Recommendation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Jul. Report No.: PC0344. PMID: 39236201.
- [76] Zheng Z, Fang L, Cai H. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab in combination with chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for patients with advanced biliary tract cancer in China. *BMC Cancer.* 2023 Sep 4;23(1):823. doi: 10.1186/s12885-023-11255-w. PMID: 37667230; PMCID: PMC10476407.
- [77] Zhu Y, Liu K, Zhu H. Immune checkpoint inhibitor for patients with advanced biliary tract cancer: A cost-effectiveness analysis. *Liver Int.* 2023 Oct;43(10):2292-2301. doi: 10.1111/liv.15699. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37592868.
- [78] Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, Falk S, Gillmore R, Wadsley J, Patel K, Anthony A, Maraveyas A, Iveson T, Waters JS, Hobbs C, Barber S, Ryder WD, Ramage J, Davies LM, Bridgewater JA, Valle JW; Advanced Biliary

- Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):690-701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798493; PMCID: PMC8082275.
- [79] NICE TA 666 (HCC), Table 50. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/evidence/committee-papers-pdf-8954415181>
- [80] Golicki, D., et al., Valuation of EQ-5D-5L health states in Poland: the first EQ-VT-based study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics*, 2019. 37(9): p. 1165-1176
- [81] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2025 roku.
- [82] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarządzenie-132_2024_DSOZ
- [83] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarządzenie-132_2024_DSOZ
- [84] Katalog grup 1a (leczenie szpitalne). Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43431/Zarządzenie-120_2024_DSOZ.
- [85] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. www.nfz.gov.pl.
- [86] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. www.nfz.gov.pl.
- [87] AOTMiT. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.18.2016. Świadczenia gwarantowane obejmujące leczenie chorób kręgosłupa. Data ukończenia 22.07.2025. <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/component/content/article?layout=edit&id=5323>

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	14
Tabela 2. Zarejestrowane wskazania do stosowania wnioskowanej technologii.	27
Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z KEYNOTE-966.	30
Tabela 4. Liczebność populacji docelowej określona na podstawie danych KRN.....	34
Tabela 5. Liczba pacjentów aktualnie stosująca pembrolizumab w Polsce [42].....	39
Tabela 6. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej (dane typu chorobowość). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.....	40
Tabela 7. Liczebność populacji chorych z rakiem dróg żółciowych. Zielonym wypełnieniem oznaczono prognozy; w nawiasach przedstawiono wyniki skrajnych wariantów.....	41
Tabela 8. Średnie koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 2 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [81].....	44
Tabela 9. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [81].....	47
Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.....	55
Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.....	56
Tabela 12. Aktualne wydatki na refundację pembrolizumabu i durwalumabu w Polsce.....	59
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant prawdopodobny.	60
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny.....	61
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant maksymalny.	62
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości.	64
Tabela 17. Ocena zużycia zasobów medycznych - Liczba zrefundowanych opakowań pembrolizumabu.	68
Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	78

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Modelowany odsetek pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem. Niezdyskontowane wyniki modelu analizy ekonomicznej [81].....	17
Rysunek 2. Średnie, roczne zużycie opakowań pembrolizumabu w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie. Niezdyskontowane wyniki modelu analizy ekonomicznej [81].....	17
Rysunek 3. Wariant prawdopodobny modelowania liczebności populacji chorych leczonych pembrolizumabem. ...	20
Rysunek 4. Wariant minimalny modelowania liczebności populacji chorych leczonych pembrolizumabem.	21
Rysunek 5. Wariant maksymalny modelowania liczebności populacji chorych leczonych pembrolizumabem.	22
Rysunek 6. Liczba zachorowań na raka dróg żółciowych.	33
Rysunek 7. Ekstrapolacja prostoliniowa liczby pacjentów z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23 i C24 wg ICD-10) stosujących gemcytabinę z cisplatyną w Polsce w latach 2018 – 2022 [49].....	35
Rysunek 8. Ekstrapolacja liczby pacjentów stosujących gemcytabinę z cisplatyną w Polsce.	36

14. ANEKS

14.1. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	październik 2025; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 października 2025 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	Szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnice w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> 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; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w Tabela 10.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajęcia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentek), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentek z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; ^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia

14.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI CHORYCH – POZOSTAŁE WSKAZANIA KEYTRUDA

14.2.1. CZERNIAK ZŁOŚLIWY SKÓRY

Liczbę zdiagnozowanych osób z czerniakiem skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworówⁱ 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 (Tabela poniżej).

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

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
1999	1 602	dane KRN
2000	1 729	
2001	1 753	
2002	1 828	
2003	1 982	
2004	1 926	
2005	2 188	
2006	2 096	
2007	2 194	
2008	2 285	
2009	2 562	
2010	2 544	
2011	2 641	
2012	3 081	
2013	3 027	
2014	3 102	
2015	3 597	
2016	3 666	
2017	3 777	
2018	3 698	
2019	3 689	
2020	3 321	
2021	4 094	
2022		
2023		
2024		
2025		

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 2012ⁱⁱ, 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 2018ⁱⁱⁱ, 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

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 2012ⁱⁱ, 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 2018ⁱⁱⁱ. 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 2018ⁱⁱⁱ i badaniem Donizy 2015^{iv}, na poziomie 57,7%. Natomiast odsetek pacjentów, u których potwierdzono obecność przerzutów w wyniku biopsji, przyjęto na poziomie 19,9%. Ponadto zgodnie z badaniem Ługowska 2012ⁱⁱ 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

14.2.2. NDRP

Liczebność populacji osób z rakiem płuca (ICD-10: C34) oszacowano na podstawie danych KRNⁱ 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 2018ⁱⁱⁱ. Odsetki poszczególnych grup pacjentów przyjęto analogicznie do wariantu podstawowego analizy BIA Keytruda 2018. W oszacowaniu nowej populacji pacjentów w leczeniu adjuwantowym/neoadjuwantowym wykorzystano dane Wnioskodawcy, wg których liczba pacjentów ze wskazaniami do leczenia neoadjuwantowego wynosi 4 183, wśród tych pacjentów będzie również grupa, która otrzyma następnie leczenie adjuwantowe, dlatego nie szacowano jej osobno.

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		
Pacjenci otrzymujący terapię adjuwantową, neoadjuwantową		
NDRP z PD-L1 ≥50% i brakiem mutacji		
Pacjenci bez mutacji <i>EGFR</i> albo bez rearanżacji <i>ALK</i>		
Pacjenci z ekspresją PD-L1 >=50%		
Niepłaskonabłonkowy NDRP z brakiem mutacji		
Pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym		
Pacjenci bez mutacji <i>EGFR</i> albo bez rearanżacji <i>ALK</i>		
Płaskonabłonkowy NDRP		
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym		
II linia leczenia		
Pacjenci z progresją ze stadium I-IIIa do stadium IIIB/IV		
Pacjenci z rakiem w IIIB/IV stadium choroby		
SUMA		
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w I linii		
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w II linii		
Pacjenci z ekspresją PDL-1 >1%		

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 - [REDACTED]
- 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 ≥50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu *EGFR* lub *ALK* w tkance nowotworowej - [REDACTED]

- 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 - [REDACTED]
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nabpaklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych - [REDACTED]
- 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 - [REDACTED]

14.2.3. 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^v. Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025. Oszacowano, że w 2025 roku będzie [REDACTED] pacjentów z wyżej wymienionym wskazaniem do stosowania pembrolizumabu.

14.2.4. RAK UROTELIALNY

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

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

Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą.

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2011	6 435	dane KRN
2012	6 892	
2013	7 188	
2014	7 072	
2015	7 386	
2016	7 506	
2017	7 510	
2018	7 685	
2019	7 574	
2020		
2021		
2022		
2023		
2024		
2025		
2026		

KRN — Krajowy Rejestr Nowotworów.

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^{vii}). Oszacowane liczby pacjentów z urotelialnym rakiem pęcherza wyniosły odpowiednio

Liczbę przypadków raka urotelialnego w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy oszacowano z wykorzystaniem badań Eylert 2013^{viii} i Bhatt 2021^{vii} wg których w całej populacji raka urotelialnego, lokalizacje inne niż rak pęcherza moczowego stanowią [redacted]. Na tej podstawie oszacowano liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym równą [redacted] w kolejnych latach analizy.

Według odnalezionych publikacji, odsetek pacjentów zdiagnozowanych w stadium IV może się mieścić pomiędzy [redacted]. Dodatkowo polskie *Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii* mówią o 38% pacjentach w klasie IV^{ix}. 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^x.

Pozostałe opracowania mówiące o odsetku pacjentów diagnozowanych w IV stadium choroby pokazują niższe wartości — od publikacji Andreassen 2016^{xi} (6,9%) i Crow 2003^{xii} (8,0%) przez odsetki 18,3% w bazie SEER^{xiii} i 19,4%^{xiv} po 27,0%^{xv}. 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^{xiii}) 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^{xiii} dotyczące odsetka występowania nowotworu w IV klasie wg AJCC w populacji pacjentów ze zdiagnozowanym UC [redacted] oraz współczynnik dotyczący częstości rocznych progresji lokalnie zaawansowanego UC do przerzutowego (16,9%) na podstawie publikacji Stein 2001^{vi}. Tak oszacowano łączną liczbę pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym równą 2723 [redacted] i 2766 [redacted] pacjentów w kolejnych latach.

Następnie szacowano liczbę pacjentów stosujących chemioterapię (w tym pochodne platyny) w tej populacji na podstawie publikacji Galsky 2013^{xvii}, 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 [redacted] w kolejnych latach.

Na koniec oszacowano populację pacjentów, u których nastąpiła progresja po terapii platynami. Przeprowadzono wyszukiwanie dostępnych badań, które raportują prawdopodobieństwo progresji. Odnaleziono przegląd systematyczny Bloudek 2023^{xviii} i na jego podstawie wyznaczono badania, w których oceniano skuteczność terapii opartych na platynach. Wszystkie badania wraz z współczynnikiem progresji podano poniżej. W oszacowaniach zdecydowano się nie uwzględniać badania DiGliotti 2007^{xix} 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 (Tabela poniżej). Przyjęto współczynnik równy [redacted]

Szacowanie współczynnika progresji po platynach.

Badanie	Współczynnik progresji	Populacja
Bamias 2004 ^{xx}	29,31%	174
Bamias 2013 ^{xxi}	11,11%	126
Bellmunt 2012 ^{xxii}	15,00%	314
De Santis 2015 ^{xxiii}	25,71%	35
DiGliotti 2007 ^{xix}	6,30%	80
Holmsten 2020 ^{xxiv}	20,00%	30

van der Maase 2000 ^{xxv}	25,70%	405
Łącznie	n.d.	█
Średnia ważona	█	█

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

Tak oszacowano liczbę pacjentów, którzy otrzymają w pierwszym i kolejnym roku analizy pembrolizumab, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, równą █
 █ pacjentów w kolejnych latach (2025 i 2026).

Poszczególne kroki w szacowaniu populacji docelowej.

Założenie	Wykorzystana wartość do obliczeń	Źródło	Oszacowanie					
			2025	2026				
Prognoza liczby nowych przypadków raka pęcherza moczowego	█	█	█	█				
Histologia urotelialna raka pęcherza								
Przypadki raka o innej lokalizacji niż pęcherz moczowy wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego								
Nowe przypadki raka urotelialnego								
Pacjenci z przerzutowym UC								
Pacjenci bez przerzutów								
Roczna progresja z laUC do mUC								
Pacjenci z mUC i laUC								
Pacjenci, którzy stosują terapię I-ej linii								
Pacjenci, którzy stosują pochodne platyny w I-ej linii								
Chorzy z progresją choroby po chemioterapii platynami (I rok)								
Chorzy spełniający kryteria programu								
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 urotelial cancer*) lub przerzutowym rakiem urotelialnym (mUC, ang. *metastatic urotelial cancer*) równą 2 723 pacjentów. Przyjęto za publikacją Galsky 2013^{xvii}, że 70,4% pacjentów otrzymuje terapię I-linii, następnie na to nałożono odsetek pacjentów kwalifikowanych do terapii platynami — 80% oraz odsetek pacjentów, którzy będą przyjmowali karboplatynę równy █ Oszacowano, że w tej populacji █ pacjentów będzie stosowało karboplatynę █ Dodatkowo wśród pacjentów z laUC lub mUC oszacowano pacjentów, którzy niekwalifikowali się do leczenia w I-linii (█) 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 [redacted]). Wykorzystano powyższe oszacowania i wartości (Tabela poniżej).

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	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, którzy otrzymują leczenie I-linii		
Pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii zawierającej platyny		
Pacjenci zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej platyny, lecz nie cisplatynę (założenia twórców modelu)		
Pacjenci niekwalifikowani do terapii zawierającej platyny		
Pacjenci, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (KN052)		
n.d. — nie dotyczy		

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

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

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowe przypadki raka urotelialnego	[redacted]	[redacted]
Pacjenci z przerzutowym lub nieoperacyjnym UC		
Pacjenci, którzy otrzymują leczenie I-linii		
n.d. — nie dotyczy		

14.2.5. 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 (Ogólnopolski program profilaktyki zdrowotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.). Liczebność populacji osób z rakiem szyi i głowy oszacowano na podstawie danych KRNⁱ 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 2018ⁱⁱⁱ. Oszacowana tym samym populacja pacjentów z rakiem głowy i szyi kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi [redacted] osób (Tabela poniżej).

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^{xxvii}. [redacted]

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	[redacted]	[redacted]
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	[redacted]	[redacted]
Pacjenci z rakiem przerzutowym (IV stadium)	[redacted]	[redacted]
Pacjenci otrzymujący chemioterapię	[redacted]	[redacted]
Pacjenci otrzymujący chemioterapię na bazie platyny	[redacted]	[redacted]
Pacjenci z progresją choroby	[redacted]	[redacted]
Pacjenci z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$	[redacted]	[redacted]
Pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 1\%$	[redacted]	[redacted]

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

14.2.6. RAK PRZEŁYKU ORAZ RAK POŁĄCZENIA PRZEŁYKOWO-ŻOŁĄDKOWEGO

Liczebność populacji osób z rakiem przełyku (ICD-10: C15) oszacowano na podstawie danych KRNⁱ 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^{xxviii} równy 50%, więc liczbę pacjentów oszacowano na [redacted]. Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przełyku przyjęto równy 81%^{xxix}, a więc populacja pacjentów wyniosłaby 599 osób (740 * 81%). 45% pacjentów leczonych na przerzutowego raka przełyku otrzymuje chemioterapię^{xxix}, dlatego oszacowano, że populacja pacjentów z przerzutowym, nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przełyku, otrzymujących chemioterapię opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny wynosi [redacted] (Tabela poniżej).

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

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem przełyku		
Pacjenci z rakiem przerzutowym		
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem		
Pacjenci otrzymujący chemioterapię		

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

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 [redacted] pacjentów z rakiem żołądka.

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

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Pacjenci z rakiem żołądka		
Pacjenci z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego		
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego		
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, z przerzutami		
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z przerzutami oraz ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 10		

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

14.2.7. RAK NERKOWOKOMÓRKOWY

Populacja dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową

Liczbę zdiagnozowanych osób z rakiem nerki zaczerpnięto z danych KRNⁱ 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), 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 [REDACTED]

Zgodnie z publikacją Bharthuar 2012^{xxxiv}, 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 ([REDACTED] pacjentów) przez odsetek pacjentów z chorobą przerzutową w momencie rozpoznania (30%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym na [REDACTED] osób [REDACTED]. Odsetek pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki wyznaczono na podstawie najnowszych danych ASCO, zgodnie z którymi typ jasnokomórkowy stanowi około 77% przypadków raka nerki^{xxxv}. Tym samym liczebność populacji wszystkich dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową oszacowano na [REDACTED]

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 znajdujących się w innych analizach wpływu na budżet dla leku Keytruda^{xxxvi}, wg których populację tę stanowiło 1 489 osób w 2021 r. [REDACTED]

14.2.8. 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 (Ogólnopolski program profilaktyki zdrowotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.). Liczebność populacji osób z rakiem jelita grubego oszacowano na podstawie danych KRNⁱ 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%^{xxxvii}. W celu oszacowania populacji pacjentów z przerzutami przyjęto wartość średnią z danych z publikacji Xu^{xxxvii} (zakres 20%-25%). Wymnażając oszacowaną liczbę pacjentów oszacowaną na rok 2025 (19 243) przez odsetek pacjentów z chorobą przerzutową w momencie rozpoznania (22,5%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami na 4 330 osób (tj. 19 243 * 22,5%). Wśród pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych, 15% stanowią pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H)^{xxxviii}. Wymnażając oszacowaną liczbę dorosłych z rakiem jelita grubego z przerzutami (4 330) przez odsetek pacjentów z MSI-H, określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz MSI-H na 650 osób (tj. 4 330 * 15%). Natomiast odsetek pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) wśród pacjentów z rakiem jelita grubego przyjęto na 15%^{xxxix}, co pozwoliło na oszacowanie populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz dMMR na [REDACTED]

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		
Pacjenci z rakiem przerzutowym		
Pacjenci z rakiem przerzutowym oraz z MSI-H		
Pacjenci z rakiem przerzutowym oraz z dMMR		
Łącznie		

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

14.2.9. RAK PIERSI

Liczebność populacji kobiet z rakiem piersi (ICD-10: C50) oszacowano na podstawie danych KRN¹ 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^{x1} (zakres 15%-20%).

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

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem piersi		
Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi		
Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV (nieoperacyjnym)		
Liczba pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV (nieoperacyjnym) oraz PD-L1 $\geq 10\%$		
Liczba pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV (nieoperacyjnym) oraz PD-L1 $\geq 10\%$, wcześniej nie stosujący chemioterapii		

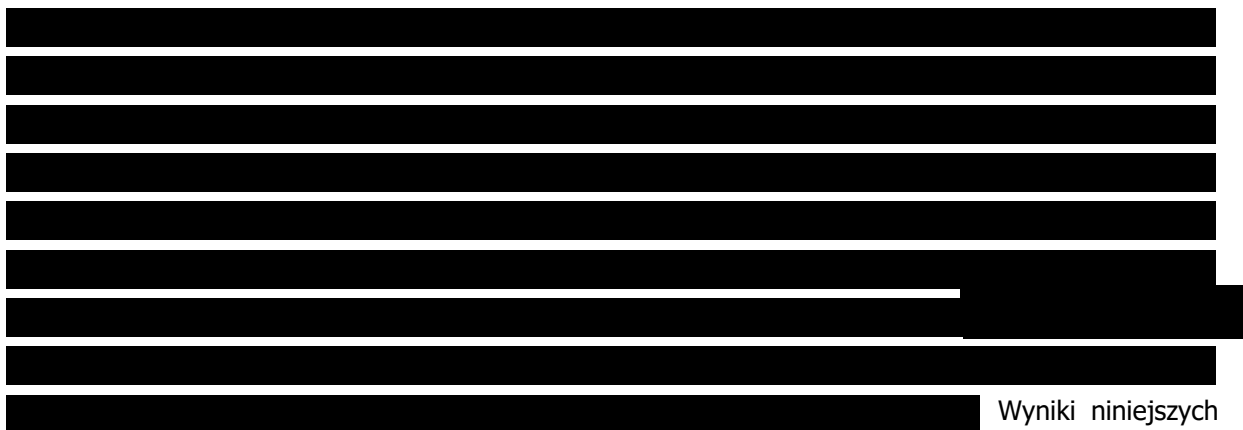
n.d. - nie dotyczy

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 [redacted]¹. Odsetek pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka we wczesnym stadium określono na 75% (tj. suma stadium II i III z publikacji Pogoda 2020^{x1iv}). Odsetek chorych z TNBC wysokiego ryzyka we wczesnym stadium kwalifikujących się do leczenia

neoadjuwantowego / adjuwantowego przyjęto na 87,5% (wg BIA Keytruda 2024^{xxxvi}). Wielkość populacji ze wskazaniem do leczenia adjuwantowego/neoadjuwantowego raka piersi wyniosła zatem [REDACTED]

14.2.10. RAK ENDOMETRIUM

Liczebność populacji osób z rakiem endometrium (trzonu macicy) (ICD-10: C54) oszacowano na podstawie danych KRNⁱ 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.



Wyniki niniejszych oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

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	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium, leczeni pochodnymi platyny	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci z zaawansowanym rakiem endometrium, leczeni pochodnymi platyny, nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii	[REDACTED]	[REDACTED]

n.d. - nie dotyczy.

W oszacowaniu 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 wykorzystano dane Wnioskodawcy, wg których liczba pacjentek ze wskazaniami do leczenia wynosi 731.

14.2.11. RAK ŻOŁĄDKA LUB JELITA CIENKIEGO

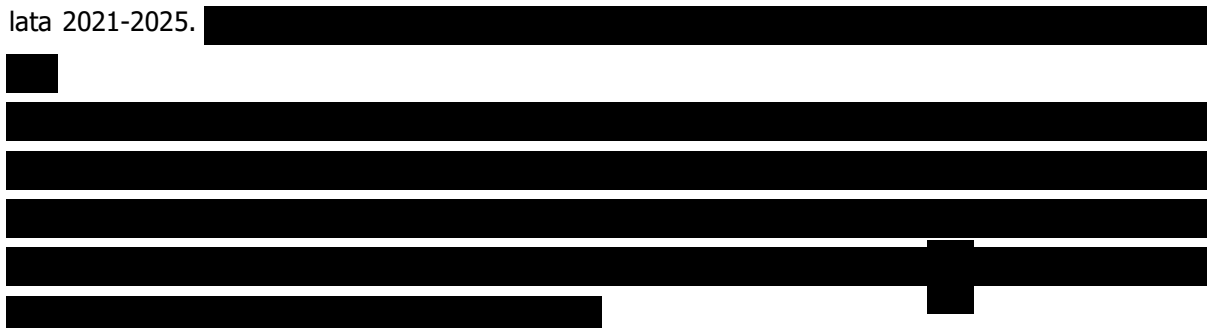
Rak żołądka

Liczebność populacji osób z rakiem żołądka (ICD-10: C16) oszacowano na podstawie danych KRNⁱ 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.



Rak jelita cienkiego

Liczebność populacji osób z rakiem jelita cienkiego (ICD-10: C17) oszacowano na podstawie danych KRNⁱ 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.



14.2.12. RAK ŻOŁĄDKA ORAZ RAK POŁĄCZENIA PRZEŁYKOWO-ŻOŁĄDKOWEGO

Liczebność populacji osób z rakiem żołądka (ICD-10: C16) oszacowano na podstawie danych KRNⁱ 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.





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		
Pacjenci z typem gruczołowym		
Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem		
Pacjenci z przerzutowym rakiem		
Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem, nieoperacyjni		
łącznie		

n.d. - nie dotyczy.

14.2.13. RAK SZYJKI MACICY

Liczebność raka szyjki macicy przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami u kobiet dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 przyjęto za Analizę Weryfikacyjną dla pembrolizumabu z 2023 roku^{lvii}, która wskazuje na liczebność [REDACTED]

Liczebność pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia przyjęto na poziomie [REDACTED] pacjentek na podstawie danych Wnioskodawcy.

14.2.14. PODSUMOWANIE

Podsumowanie liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana przedstawia poniższa tabela.

Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.

Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
dorośli i młodzież w wieku od 12 lat pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem	
dorośli i młodzież w wieku od 12 lat pacjenci z leczonym adjuwantowo czerniakiem stopnia IIB, IIC lub III po całkowitej resekcji	

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)
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
dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacja w genie <i>ALK</i> w tkance nowotworowej
dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami
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
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
pacjenci z nieleczonej wcześniej rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami
pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny
pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10
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
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
dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym
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
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)
w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropiryminy, u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)
dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 leczeni chemioterapią
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
leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe u dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu
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
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
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,
dorośle kobiety z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1
dorośle pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia

dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim lub ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1

Akronimy: 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.

ⁱ KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <http://onkologia.org.pl/raporty/>

ⁱⁱ 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. *Journal of Health Policy and Outcomes Research*. 2012;2:41-47.

ⁱⁱⁱ HTA consulting. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2018.

^{iv} 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.

^v Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>

^{vi} Kaczor M, Wójcik R. Analiza wpływu na budżet płatnika. Bavencio® (awelumab). Kraków 2011. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AW/169_AW_OT.4231.58.2021_Bavencio_AKL.pdf

^{vii} Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012 Jul;12(7):929-39.

^{viii} Eylert MF, Hounsoume 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.

^{ix} 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

^x Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” 169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf

^{xi} 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.

^{xii} Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. *BJU Int*. 2003 Oct;92(6):563-6.

^{xiii} 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>

^{xiv} 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.

^{xv} 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.

^{xvi} JP Stein, G Lieskovsky, R Cote, S Groshen, A C Feng, S Boyd, E Skinner, B Bochner, D Thangathurai, M Mikhail, D Raghavan, D G Skinner. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):666-75. doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.

^{xvii} MD Galsky, SChowdhury, J Bellmunt, YN Wong, F Recine, SK Pal, EL Moshier, S Ladoire, U De Giorgi, EY Yu, G Niegisch, SJ Crabb, MA Mardones, A Necchi, AR Golshayan, A Bamias, R Mano, LCh Harshman, T Powles and JE Rosenberg, RISC Investigators. Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:15_suppl, 4525-4525. https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4525

^{xviii} Bloudek L, Wright P, McKay C et al. Systematic Literature Review (SLR) and Network Meta-Analysis (NMA) of First-Line Therapies (1L) for Locally Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma (la/mUC). *Curr Oncol* 2023;30(4):3637-3647.

- ^{xix} L Digliotti, 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.
- ^{xx} A Bamias, G Aravantinos, C Deliveliotis, D Bafaloukos, C Kalofonos, N Xiros, A Zervas, D Mitropoulos, E Samantas, D Pectasides, P Papakostas, D Gika, C Kourousis, A Koutras, C Papadimitriou, C Bamias, P Kosmidis, M A Dimopoulos; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 15;22(2):220-8. doi: 10.1200/JCO.2004.02.152.
- ^{xxi} A Bamias, U Dafni, A Karadimou, E Timotheadou, G Aravantinos, A Psyrris, I Xanthakis, M Tsiatas, V Koutoulidis, C Constantinidis, C Hatzimouratidis, E Samantas, A Visvikis, M Chrisophos, K Stravodimos, C Deliveliotis, A Eleftheraki, D Pectasides, G Fountzilas, M A Dimopoulos. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):1011-7. doi: 10.1093/annonc/mds583.
- ^{xxii} Joaquim Bellmunt, Hans von der Maase, Graham M Mead, Iwona Skoneczna, Maria De Santis, Gedske Daugaard, Andreas Boehle, Christine Chevreau, Luis Paz-Ares, Leslie R Laufman, Eric Winqvist, Derek Raghavan, Sandrine Marreaud, Sandra Collette, Richard Sylvester, Ronald de Wit. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012 Apr 1;30(10):1107-13. doi: 10.1200/JCO.2011.38.6979.
- ^{xxiii} M De Santis, P J Wiechno, J Bellmunt, C Lucas, W-C Su, L Albiges, C-C Lin, E Senkus-Konefka, A Flechon, L Mourey, A Necchi, W C Loidl, M M Retz, N Vaissière, S Culine. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol.* 2016 Mar;27(3):449-54. doi: 10.1093/annonc/mdv609.
- ^{xxiv} Karin Holmsten, Niels Viggo Jensen, Lene Sonne Mouritsen, Erika Jonsson, Camilla Mellnert, Mads Agerbæk, Cecilia Nilsson, Mette Moe, Andreas Carus, Elisabeth Öfverholm, Outi Lahdenperä, Yvonne Brandberg, Hemming Johansson, Mats Hellström, Hans von der Maase, Helle Pappot, Anders Ullén. Vinflunine/gemcitabine versus carboplatin/gemcitabine as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma: A randomised phase II trial (VINGEM). *Eur J Cancer.* 2020 Mar;127:173-182. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.033.
- ^{xxv} H von der Maase, SW Hansen, JT Roberts, L Dogliotti, T Oliver, MJ Moore, I Bodrogi, P Albers, A Knuth, CM Lippert, P Kerbrat, P Sanchez Rovira, P Wersall, SP Cleall, DF Roychowdhury, I Tomlin, CM Visseren-Grul, PF Conte. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000 Sep;18(17):3068-77. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.
- ^{xxvi} Niegisch G, Gerullis H, Lin SW, Pavlova J, Gondos A, Rudolph A, Haas G, Hennies N, Kramer MW. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer.* 2018 Mar 29;9(8):1337-1348. doi: 10.7150/jca.23162. PMID: 29721042; PMCID: PMC5929077.
- ^{xxvii} Ferris Robert, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016, 375(19), 1856-1867.
- ^{xxviii} Wu SG, Zhang WW, He ZY, Sun JY, Chen YX, Guo L. Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res.* 2017 Dec 6;9:781-788. doi: 10.2147/CMAR.S150350. PMID: 29255373; PMCID: PMC5723120.
- ^{xxix} Cancer Research UK, Oesophageal cancer, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-Three>
- ^{xxx} Łasińska, I., Kwinta, Ł., Litwiniuk, M., & Wysocki, P. J. (2013). Leczenie okołoperacyjne gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz żołądka: nowe standardy postępowania i kontrowersje. *OncoReview*, 3(1), 11-17.
- ^{xxxi} 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.
- ^{xxxii} Guzel Z. Zaawansowany rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Możliwości i wyniki zastosowania współczesnych metod terapeutycznych. *Gastroenterol Klin* 2011; 1: 17-35.
- ^{xxxiii} Scognamiglio, T., & Chen, Y. T. (2018). Beyond the percentages of PD-L1-positive tumor cells: induced versus constitutive PD-L1 expression in primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck Pathology*, 12(2), 221-229.
- ^{xxxiv} Bharthuar A. Metastatic renal cell carcinoma: Current scenario and future trends. *South Asian J Cancer.* 2012;1(1):30-35.
- ^{xxxv} Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomarkers* 2011;9:461-73.

- ^{xxxvi} HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2024.
- ^{xxxvii} 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. *BMC medicine*, 18(1), 1-19.
- ^{xxxviii} 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.
- ^{xxxix} 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.
- ^{xl} Ryś-Bednarska, M., & Romanowicz, H. (2012). Potrójnie ujemny rak piersi-diagnostyka i leczenie. *Nowotwory Journal of Oncology*, 62(6), 450-454.
- ^{xli} Cardoso, F., Spence, D., Mertz, S., Corneliussen-James, D., Sabelko, K., Gralow, J., ... & Mayer, M. (2018). Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). *The Breast*, 39, 131-138.
- ^{xlii} Szyłberg, Ł., Antoniewicz, E., Olszewski, W., Kowalewski, A., Zdrenka, M., Dziekan, B., ... & Marszałek, A. (2021). PD-L1 expression in triple-negative breast cancer: a cross-sectional study in a Polish population. *Polish Journal of Pathology*, 71(4), 301-306.
- ^{xliii} American Cancer Society, *Cancer Treatment & Survivorship, Facts&Figures*, 2016-2017.
- ^{xliv} Pogoda K. Potrójnie ujemne postaci raki piersi, co o nich już wiemy? *Akademia Dziennikarzy Medycznych. Kobiety z rakiem piersi w Polsce – jakość życia, jakość leczenia*.
- ^{xlv} Cancer Stat Facts: Uterine Cancer, 2021, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
- ^{xlvi} Johnstone TC, Lippard SJ. The chiral potential of phenanthriplatin and its influence on guanine binding. *J Am Chem Soc*. 2014 Feb 5;136(5):2126-34. doi: 10.1021/ja4125115. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24417436; PMCID: PMC3937553.
- ^{xlvii} Syeda, S., Chen, L., Hou, J. Y., Tergas, A. I., Khoury-Collado, F., Melamed, A., & Wright, J. D. (2019). Chemotherapy, radiation, or combination therapy for stage III uterine cancer. *Obstetrics and gynecology*, 134(1), 17.
- ^{xlviii} 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.
- ^{xlix} Cotes Sanchís A, et al. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. *PLoS One*. 2020 Jul 31;15(7):e0235848. doi: 10.1371/journal.pone.0235848. PMID: 32735623; PMCID: PMC7394396.
- ^l 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.
- ^{li} Neugut AI, Marvin MR, Chabot JA. Adenocarcinoma of the small bowel. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001. PMID: 21028753
- ^{lii} Negoï I, Paun S, Hostiuç S, Stoica B, Tanase I, Negoï RI, Beuran M. Most small bowel cancers are revealed by a complication. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015 Oct-Dec;13(4):500-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3380. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26676271; PMCID: PMC4878621.
- ^{liii} 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>
- ^{liiv} Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, Espey DK, Wiggins CL, Weir HK. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer*. 2017;123 Suppl 24(Suppl 24):4994-5013.
- ^{liv} Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5598-5606
- ^{lvi} Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GAP, et al. No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3056–60
- ^{lvii} Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” Analiza weryfikacyjna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/140/AWA/140_AWA_OT.423.1.44.2023_Keytruda_25.01.24_BIP_REOP_TR.pdf