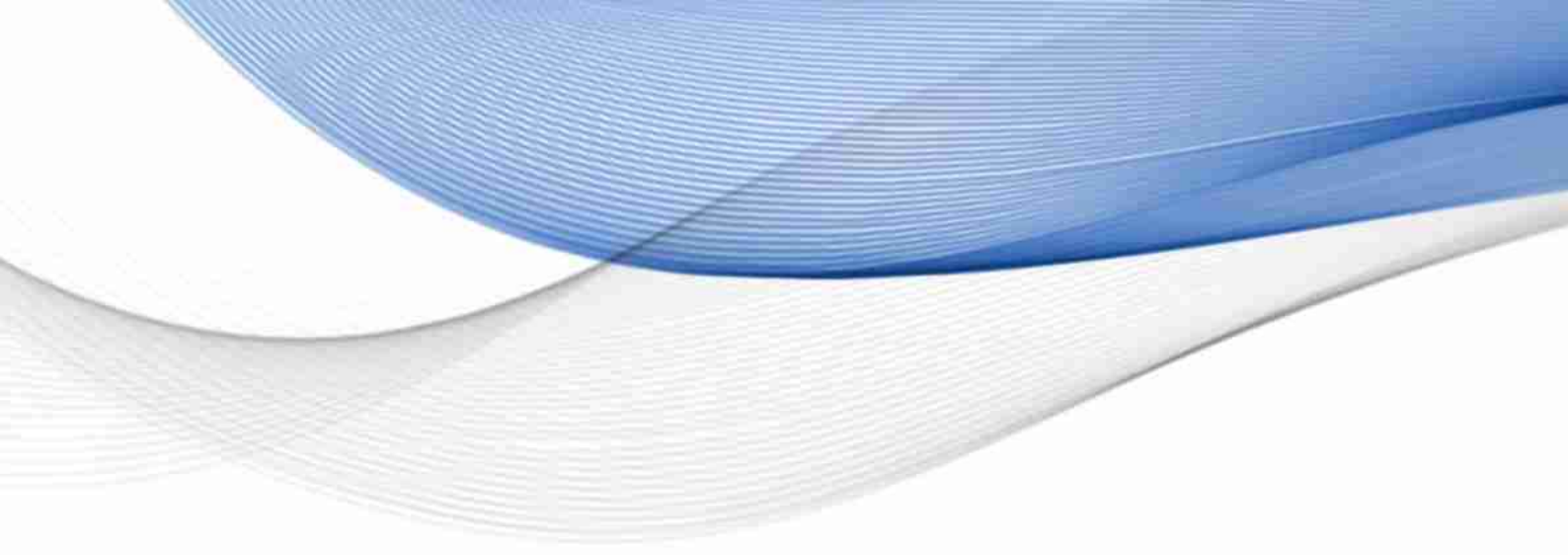




Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2025

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD.

Zamawiający

MSD Polska
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje pacjentów z rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (8. wydanie TNM) zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).

Metodyka

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane dotyczące zachorowalności na raka głowy i szyi na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Liczbę nowych przypadków raka głowy i szyi ograniczono uwzględniając odsetek chorych w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 oraz odsetek pacjentów operacyjnych z rakiem płaskonabłonkowym, którzy podejmą leczenie.

Uwzględniono dwa scenariusze: istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach (100% pacjentów leczonych SoC, tj. operacja + radioterapia $\pm$ chemioterapia) oraz nowy, w którym założono finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z SoC w okołooperacyjnym leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B.52. Przejmowanie rynku oszacowano na podstawie

Analizę wpływu na budżet opracowano na podstawie wyników modelu ekonomicznego (patrz CEA Keytruda). Założono, że pacjenci będą stopniowo (liniowo) rozpoczynali leczenie w trakcie danego roku - w celu ułatwienia obliczeń grupa pacjentów o takiej samej liczebności rozpoczyna leczenie w każdym kolejnym cyklu modelu. Pacjentom przypisywano łączne niezdyskontowane koszty danego leczenia poniesione w kolejnych cyklach. Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty zakupu i podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty radioterapii i operacji, koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych

linii leczenia i koszty opieki terminalnej. Nie analizowano kosztów nieróżnicujących (np. koszt badania ekspresji PD-L1) oraz pośrednich (ze względu na wiek i stan pacjenta).

Koszty szacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL oraz Zarządzenia NFZ. Wyceny punktowe przyjęto na podstawie Obwieszczeń Prezesa AOTMiT (punkt szpitalny) lub Informatora o umowach NFZ.

W analizie założono finansowanie leku Keytruda® przy cenie hurtowej brutto 14 927,60 PLN w wersji bez RSS (Obwieszczenie MZ) [REDACTED]

Wyniki

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów, spośród których [REDACTED] pacjentów w I roku i [REDACTED] pacjentów w II roku będzie leczonych za pomocą PEM+SoC.

Proponowany instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, w związku z czym poniżej przedstawiono wyłącznie podsumowanie wyników w wariancie z RSS.

Analiza z RSS

- W wariancie podstawowym **dodatkowe wydatki** związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.
- W wariancie minimalnym **dodatkowe wydatki** związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.
- W wariancie maksymalnym **dodatkowe wydatki** związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

[REDACTED]

Znaczny wzrost kosztów w II roku w porównaniu do I roku wynika z faktu, że pacjenci włączeni w I roku kontynuują leczenie i generują koszty również w II roku. [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Keytruda® w analizowanej populacji będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego, co wynika głównie z wysokich kosztów innowacyjnego leku, jakim jest pembrolizumab, który będzie stosowany w połączeniu z obecnie stosowaną terapią standardową.

Pembrolizumab (Keytruda®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim - jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (10 programów lekowych; Obwieszczenie MZ). Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC jest zalecane w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2025). Ponadto, 3 października 2025 roku

pembrolizumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną od *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC 2025). Należy podkreślić, że ze względu na złe rokowanie i brak nowych terapii od ponad 20 lat w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w Polsce, **pembrolizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych.**

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa.** Pembrolizumab, jako ludzkie przeciwciało monoklonalne, należące do klasy immunoterapeutyków, istotnie zmniejsza ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu w porównaniu z dostępnymi dotychczas metodami leczenia okołooperacyjnego. Należy zaznaczyć, że jest to **pierwsza i jedyna immunoterapia neoadjuwantowa, kontynuowana jako adjuwantowa zatwierdzona do leczenia wnioskowanej populacji pacjentów w Unii Europejskiej.** Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych może wpłynąć na radykalną zmianę sposobu leczenia HNSCC na wczesnych etapach zaawansowania u pacjentów kwalifikujących się do nowej terapii, co bezpośrednio **przełoży się na poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów.**

Słowa kluczowe

pembrolizumab, resekcyjny, płaskonabłonkowy, rak głowy i szyi, leczenie okołooperacyjne, leczenie neoadjuwantowe, leczenia adjuwantowe, analiza wpływu na budżet

Spis treści

Streszczenie	3
Słowa kluczowe	6
Spis treści	7
Wykaz skrótów i akronimów	9
1 Cel analizy	10
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	12
3 Metodyka	14
3.1 Populacja	14
3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
3.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry	19
3.1.1.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca	20
3.1.1.3 Międzybłoniak opłucnej	21
3.1.1.4 Chłoniak Hodgkina	22
3.1.1.5 Rak urotelialny	23
3.1.1.6 Rak głowy i szyi	27
3.1.1.7 Rak przetyku oraz rak połączenia przetykowo-żołądkowego	28
3.1.1.8 Rak nerkowokomórkowy	29
3.1.1.9 Rak jelita grubego	29
3.1.1.10 Rak piersi	30
3.1.1.11 Rak endometrium	31
3.1.1.12 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych	32
3.1.1.13 Rak dróg żółciowych	33
3.1.1.14 Rak żołądka oraz rak połączenia przetykowo-żołądkowego	33
3.1.1.15 Rak szyjki macicy	34
3.1.1.16 Podsumowanie	34
3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	36
3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	38
3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	39
3.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	40
3.2 Perspektywa analizy	40
3.3 Horyzont czasowy analizy	41
3.4 Scenariusze	41
3.4.1 Scenariusz istniejący	42
3.4.2 Scenariusz nowy	42
3.5 Opis modelu	43

3.6	Koszty	43
3.6.1	Koszty zakupu leków.....	44
3.6.2	Koszty podania leków.....	45
3.6.3	Koszty monitorowania leczenia.....	45
3.6.4	Koszty operacji.....	46
3.6.5	Koszty radioterapii	46
3.6.6	Koszty leczenia w stanie L/SR.....	47
3.6.7	Koszty leczenia w stanie IRP.....	48
3.6.8	Koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia.....	50
3.6.9	Koszty zdarzeń niepożądanych.....	52
3.6.10	Koszty opieki paliatywnej	54
3.6.11	Koszty badania poziomu ekspresji PD-L1	54
3.7	Dyskontowanie	54
3.8	Podsumowanie założeń i parametrów modelu	54
3.9	Analiza wrażliwości.....	57
4	Wyniki analizy	58
4.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ.....	58
4.2	Wariant podstawowy	58
4.3	Wariant minimalny	60
4.4	Wariant maksymalny	62
4.5	Analiza wrażliwości.....	64
5	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	66
6	Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne.....	67
7	Ograniczenia i dyskusja	68
8	Podsumowanie i wnioski	71
9	Aneks	73
9.1	Aspekty etyczne	73
9.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	74
	Spis rycin.....	77
	Spis tabel.....	78
	Bibliografia	80

Wykaz skrótów i akronimów

1L	pierwsza linia leczenia
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	cisplatyna
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
CRT	chemioradioterapia
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MAX	wariant maksymalny
MIN	wariant minimalny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
	
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PEM	pembrolizumab
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RT	radioterapia
SA	analiza wrażliwości
SoC	leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>): operacja + radioterapia ± chemioterapia

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje pacjentów z rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (8. wydanie TNM) zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM; ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii (2 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 1 dawka 400 mg), kontynuowanym jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny (3 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni), a następnie jako monoterapia (12 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 400 mg co 6 tygodni) (ChPL Keytruda): • PEM + operacja + RT ± CIS + PEM (PEM+SoC).
Komparator (C)	Operacja + RT ± CIS (SoC).
Perspektywa	Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	Brak finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu raka głowy i szyi - leczenie za pomocą SoC.
Scenariusz nowy	Finansowanie pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu raka głowy i szyi w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych - przejmowanie rynku SoC przez PEM+SoC.
Wyniki (O)	• dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu raka głowy i szyi,

Kryterium	Charakterystyka
	- wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych - aspekty etyczne i społeczne

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; CIS - cisplatyna; CPS - łączny pozytywny wynik (ang. *combined positive score*); PEM - pembrolizumab; RT - radioterapia; SoC - opieka standardowa (ang. *standard of care*); TNM - klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. *tumor* - guz, *nodus* - węzeł, *metastasis* - przerzuty).

[illegible]

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

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml				0,00	

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

3 Metodyka

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

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

3.1 Populacja

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

Zgodnie z ChPL Keytruda® pembrolizumab zarejestrowany jest do stosowania:

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

- w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*):
 - w monoterapii, do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia,
- w leczeniu raka urotelialnego:
 - w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami,
 - w monoterapii, do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
 - w monoterapii, do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*):
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU), do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,
 - w monoterapii, do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu,
- w leczeniu raka nerkowokomórkowego (ang. RCC, *renal cell carcinoma*):
 - w skojarzeniu z aksytynibem, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
 - w skojarzeniu z lenwatynibem, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,

- w monoterapii, do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych,
- w leczeniu nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*):
 - w raku jelita grubego (ang. CRC, *colorectal cancer*) w monoterapii, do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:
 - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami,
 - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny,
 - w nowotworach innych niż rak jelita grubego w monoterapii, do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:
 - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii,
 - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii,
- w leczeniu raka przetyku:
 - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,
- w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (ang. TNBC, *triple-negative breast cancer*):
 - w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie,
 - w skojarzeniu z chemioterapią do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance

nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami,

- w leczeniu raka endometrium (ang. EC, *endometrial carcinoma*):
 - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego,
 - w skojarzeniu z lenwatynibem do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii,
- w leczeniu raka szyjki macicy:
 - w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią), do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia,
 - w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,
- w leczeniu gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego (ang. GEJ, *gastro-oesophageal junction*):
 - w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przłykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,
 - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przłykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,
- w leczeniu raka dróg żółciowych (ang. BTC, *biliary tract carcinoma*):
 - w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.

W celu oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami

do stosowania wg ChPL Keytruda) skorzystano z oszacowań przeprowadzonych dla pembrolizumabu na potrzeby poprzednich wniosków refundacyjnych (BIA Keytruda 2024, BIA Keytruda 2024a, BIA Keytruda 2024b, BIA Keytruda 2025).

W przypadku większości wskazań punkt wyjściowy do oszacowań stanowiły dane KRN na temat zachorowalności za lata 1999-2023 (pominięto rok 2020 ze względu na zmniejszenie raportowania w związku z pandemią COVID-19), na podstawie których wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS. Oszacowania na 2025 rok zostały przedstawione w kolejnych podrozdziałach.

3.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry

Liczbę zdiagnozowanych osób z czerniakiem skóry zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących zapadalności na czerniaka złośliwego skóry (ICD-10: C43) w latach 1999-2023 (KRN). Ze względu na sposób raportowania danych w analizie konserwatywnie uwzględniono wiek powyżej 10. roku życia. Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS.

Pierwszą subpopulacją pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry, u której wnioskowana technologia może być zastosowana, stanowią pacjenci w zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) stadium choroby. Rozkład pacjentów ze względu na stopień zaawansowania w momencie rozpoznania zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012, w której raportowano, że 15% nowo zdiagnozowanych pacjentów to pacjenci w stopniu III (nieoperacyjnym), natomiast 5% osób to pacjenci w stopniu IV choroby. Oszacowanie liczby pacjentów z progresją z niższych stanów czerniaka skóry przeprowadzono analogicznie do BIA Keytruda 2018, tj. odsetek pacjentów z progresją choroby z niższych stadiów do stopnia III (nieoperacyjnego) lub stopnia IV, kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego przyjęto na poziomie 10%, a wartość tego odsetka odniesiono do liczby pacjentów zdiagnozowanych w roku poprzednim. Tym samym oszacowano, że populacja pacjentów, u których zdiagnozowano czerniaka w stopniu III (nieoperacyjnym) lub IV lub mieli progresję z niższych stanów w roku 2025, obejmowała **1 286 osób** (tj. $(15\% + 5\%) * 4\,625 + 10\% * (100\% - (15\% + 5\%)) * 4\,513$).

Druga subpopulacja pacjentów, u której wnioskowana technologia może być zastosowana, to pacjenci z czerniakiem stopnia IIB, IIC lub III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji, leczeni adjuwantowo. Zgodnie z publikacją Ługowska 2012, 25% pacjentów nowo zdiagnozowanych to pacjenci w III stadium choroby, natomiast 70% to pacjenci w I-II stadium czerniaka skóry. Wyliczenia populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w stadium III przeprowadzono analogicznie do BIA Keytruda 2020. Tym samym, oprócz chorych w III stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania $((25\% - 15\%) * 4\,625)$, uwzględniono również pacjentów w niższych stadiach (tj. I-II), u których nastąpi progresja choroby do stadium III (utożsamionych z pacjentami, u których przeprowadzono biopsję węzła wartowniczego w wyniku której stwierdzono obecność przerzutów do węzła wartowniczego). Odsetek pacjentów, u których przeprowadza się biopsję przyjęto, zgodnie z BIA Keytruda 2018 i badaniem Donizy 2015, na poziomie 57,7%. Natomiast odsetek pacjentów, u których potwierdzono obecność przerzutów w wyniku biopsji, przyjęto na poziomie 19,9% (BIA Keytruda 2020). Ponadto zgodnie z badaniem Ługowska 2012 przyjęto, że wśród pacjentów ze zdiagnozowanym III stadium czerniaka, 40% ma postać operacyjną. W ten sposób liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do pooperacyjnego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem

w stadium IIb, IIc i III choroby oszacowano na 611 osób (tj. $40\% * 19,9\% * 57,7\% * 70\% * 4\,625 + (25\% - 15\%) * 4\,625$).

3.1.1.2 Niedrobnokomórkowy rak płuca

Liczebność populacji osób z rakiem płuca (ICD-10: C34) oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS.

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

Tab. 4. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem płuca	n.d.	21 170
Pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym	85,00%	17 995
Pacjenci z przerzutowym NDRP		
Pacjenci z rakiem w IV stadium choroby	60,50%	10 887
Pacjenci z progresją ze stadium I-III do stadium IV	33,20%	2 360
Łącznie pacjenci z rakiem w IV stadium choroby i z progresją z I-III stadium do IV	n.d.	13 246
Leczenie adjuwantowe za pomocą chemioterapii opartej na pochodnych platyny		
NDRP z PD-L1 $\geq 50\%$ i brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>		
Pacjenci bez mutacji <i>EGFR</i> albo bez rearanżacji <i>ALK</i>	85%	11 260
Pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	28%	3 153
Niepłaskonabłonkowy NDRP z brakiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>		
Pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym	53,70%	7 113
Pacjenci bez mutacji <i>EGFR</i> albo bez rearanżacji <i>ALK</i>	85%	6 046
Płaskonabłonkowy NDRP		
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	46,30%	6 133
II linia leczenia		
Pacjenci z progresją ze stadium I-IIIa do stadium IIIB/IV	33,20%	1 470
Pacjenci z rakiem w IIIB/IV stadium choroby	75,40%	13 568
SUMA	n.d.	15 037
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w I linii	77,90%	11 714
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia w II linii	36,40%	4 264

Parametr	Odsetek	2025 r.
Pacjenci z ekspresją PDL-1 >1%	66,00%	2 814

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 - **■**;
- w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, ang. *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu *EGFR* lub *ALK* w tkance nowotworowej - **3 153**;
- w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu *EGFR* lub rearanżacja w genie *ALK* w tkance nowotworowej - **6 046**;
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nabpaklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych - **6 133**;
- w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii - **2 814**.

3.1.1.3 Międzybłoniak opłucnej

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji obejmującej chorych ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej przyjęto liczbę nowych przypadków międzybłoniaka na podstawie danych KRN (wiek 15+lat). Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto stałą liczbę chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) równą ok. 300 chorych.

Zgodnie z danymi literaturowymi złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej i stanowi około 80-90% wszystkich zdiagnozowanych przypadków międzybłoniaka. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej przyjęto na podstawie średniej z danych literaturowych i wynosi on 85% - patrz tabela poniżej.

Tab. 5. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej	83%	Molinari Mesothelioma (przedział: 80-85%)
	>80%	Neumann 2013
	90%	Robinsonn 2012
	83%	Shavelle 2017 (przedział: 80-85%)
	88%	Raeside 2016
Średnia	85%	dane literaturowe (średnia)

W kolejnym kroku szacowanie liczebności populacji chorych z międzybłoniakiem opłucnej ograniczono do chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego. Odsetek chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej przyjęto na ok. 90% (większość przypadków jest nieoperacyjna).

Odsetek chorych kwalifikujących się do stosowania chemioterapii/terapii systemowej przyjęto na podstawie średniej z wartości przedstawionych w opublikowanych badaniach i danych epidemiologicznych - patrz poniższa tabela.

Tab. 6. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii systemowej/chemioterapii	36,4%	Enewold 2017
	44,7%	Beebe-Dimmer 2016
	39,3%	Danese 2022
	34,2%	Kovac 2012
	47,9%	Waterhouse 2021
Średnia	40,5%	dane literaturowe (średnia)

Prognozowaną liczebność chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej kwalifikujących się do stosowania chemioterapii wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7. Liczba chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej kwalifikujących się do stosowania chemioterapii.

Parametr	Liczba chorych
Liczba chorych z międzybłoniakiem	300
Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej	85,0%
Liczba chorych z międzybłoniakiem opłucnej	255
Odsetek chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej	90%
Liczba chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej	230
Odsetek chorych kwalifikujących się do stosowania chemioterapii	40,5%
Liczba chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej kwalifikujących się do stosowania chemioterapii	93

W związku z powyższym, roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **93 chorych**.

3.1.1.4 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 2024 roku 516 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę brentuksymabu wedotyny w leczeniu chłoniaka Hodgkina (Statystyki NFZ). Założono, że pembrolizumab może być stosowany u **516** pacjentów z wyżej wymienionym wskazaniem.

3.1.1.5 Rak urotelialny

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

Chorzy z rakiem pęcherza moczowego

W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem pęcherza. Prognozę przeprowadzono z wykorzystaniem danych za lata 1999-2023 dotyczących nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem pęcherza wg raportów KRN (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS.

Odsetek pacjentów z rakiem urotelialnym

Populacja pacjentów z rakiem urotelialnym uwzględnia nie tylko raka pęcherza moczowego, ale też nowotwór gruczołu krokowego, miedniczki nerkowej, moczowodu oraz innych i nieokreślonych narządów układu moczowego. Ponadto nie wszystkie przypadki nowotworu pęcherza moczowego są w typie urotelialnym - typ urotelialny to jednak zdecydowana większość, 90% wszystkich przypadków (wg Bhatt 2012). Oszacowane liczby pacjentów z urotelialnym rakiem pęcherza wyniosły odpowiednio $7\,773 \cdot 90\% = 6\,996$.

Odsetek pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy

Liczbę przypadków raka urotelialnego w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy oszacowano z wykorzystaniem badań Eylert 2013 i Bhatt 2012 wg których w całej populacji raka urotelialnego, lokalizacje inne niż rak pęcherza moczowego stanowią 8,9%. Na tej podstawie oszacowano liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym równą $7\,680 (6\,996 + 6\,996 \cdot 8,9\% / (1 - 8,9\%))$.

Odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania

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

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

W oszacowaniu liczby pacjentów, u których UC przyjmie postać zaawansowaną w momencie diagnozy zdecydowano wykorzystać dane SEER (Ma 2020) dotyczące odsetka występowania nowotworu w IV klasie wg AJCC w populacji pacjentów ze zdiagnozowanym UC ($10558/(119010-54641-6651)=18,3\%$) oraz współczynnik dotyczący częstości rocznych progresji lokalnie zaawansowanego UC do przerzutowego (16,9%) na podstawie publikacji Stein 2001. Tak oszacowano łączną liczbę pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym równą 2 465 ($7\,680 \cdot 18,3\% + 7\,680 \cdot (1-18,3\%) \cdot 16,9\%$) pacjentów.

Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w pierwszej linii

Następnie szacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w tej populacji na podstawie publikacji Galsky 2013 oraz danych z badania KEYNOTE-A39/EV-302 (Raport EMA), wg których 70,4% pacjentów będzie się kwalifikowało do otrzymania terapii I linii. Liczbę pacjentów stosujących leczenie systemowe w ramach pierwszej linii leczenia oszacowano na 1 736 ($2\,465 \cdot 70,4\%$).

Podsumowanie oszacowań populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

Krok	Parametr	2025	Źródło
1.	Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego	7 773	KRN, ekstrapolacja danych
2.	% pacjentów z typem urotelialnym	90%	Bhatt 2012
	Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego	6 996	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
3.	% pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy	8,9%	Bhatt 2012, Eylert 2013
	Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy	685	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym łącznie	7 680	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Rozkład pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym UC			
4.	% pacjentów z przerzutowym UC	18,3%	rejestr SEER (Ma 2020)
	% pacjentów bez przerzutów	81,7%	rejestr SEER (Ma 2020)
	roczna progresja z laUC do mUC	16,9%	Stein 2001
	Liczba pacjentów z mUC i laUC	2 465	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
5.	% pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w 1L	70,4%	Galsky 2013, Raport EMA
	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w 1L	1 736	oszacowanie na podstawie powyższych założeń

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

Następnie szacowano liczbę pacjentów stosujących chemioterapię (w tym pochodne platyny) w tej populacji na podstawie publikacji Galsky 2013, wg której 70,4% pacjentów będzie się kwalifikowało do otrzymania terapii I linii, z czego 80% będą stanowiły pochodne platyny. Liczbę pacjentów stosujących platyny w I linii oszacowano na 1389 ($2\,465 \cdot 70,4\% \cdot 80\%$) w 2025 r.

Na koniec oszacowano populację pacjentów, u których nastąpiła progresja po terapii platynami. Przeprowadzono wyszukiwanie dostępnych badań, które raportują prawdopodobieństwo progresji. Odnaleziono przegląd systematyczny Bloudek 2023 i na jego podstawie wyznaczono badania, w których oceniano skuteczność terapii opartych na platynach. Wszystkie badania wraz z współczynnikiem progresji podano poniżej. W oszacowaniach zdecydowano się nie uwzględniać badania DiGiotti 2007 ze względu na to, że jako jedyne było to badanie II fazy. Dodatkowo wynik przedstawiony w badaniu znacząco różnił się od wyników w pozostałych opracowaniach, co potwierdziło decyzję o odrzuceniu. Odsetek pacjentów, którzy mieli progresję choroby mimo zastosowania terapii opartej na platynach, oszacowano jako średnią ważoną prawdopodobieństwa progresji w odnalezionych badaniach (Tab. 9). Przyjęto współczynnik równy 21,33%.

Tab. 9. Szacowanie współczynnika progresji po platynach w raku urotelialnym.

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

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

Tak oszacowano liczbę pacjentów, którzy otrzymają pembrolizumab, w przypadku spełnienia specyficznych kryteriów określonych w ChPL, równą **251** ($1389 \cdot 21,33\% \cdot 84,7\%$) w 2025 r. (Tab. 10).

Tab. 10. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji choroby po chemioterapii platynami.

Założenie	Wykorzystana wartość do obliczeń	Źródło	Wielkość populacji, 2025 r.
Prognoza liczby nowych przypadków raka pęcherza moczowego	Prognoza danych KRN		7 773
Histologia urotelialna raka pęcherza	90%	Bhatt 2012	6 996
Przypadki raka o innej lokalizacji niż pęcherz moczowy wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego	8,9%	Eylert 2013	685
Nowe przypadki raka urotelialnego	Oszacowanie		7 680
Pacjenci z przerzutowym UC	18,3%	Ma 2023	1 405
Pacjenci bez przerzutów	81,7%	Ma 2023	6 275
Roczna progresja z laUC do mUC	16,9%	Stein 2001	1 061
Pacjenci z mUC i laUC	Oszacowanie		2 465
Pacjenci, którzy stosują terapię I-iej linii	70,4%	Galsky 2013	1 736
Pacjenci, którzy stosują pochodne platyny w I-iej linii	80%	Galsky 2013	1 389
Chorzy z progresją choroby po chemioterapii platynami (I rok)	21,33%	ważona z 6 badań	296
Chorzy spełniający kryteria programu (zgodnie z ChPL)	84,7%	Niegisch 2018	251

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

W oszacowaniu liczebności pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 , wykorzystano oszacowanie liczby pacjentów z lokalnie zaawansowanym (laUC, ang. *locally invasive urothelial cancer*) lub przerzutowym rakiem urotelialnym (mUC, ang. *metastatic urothelial cancer*) równą 2 465 pacjentów.

Przyjęto za publikacją Galsky 2013, że 70,4% pacjentów otrzymuje terapię I-linii, następnie na to nałożono odsetek pacjentów kwalifikowanych do terapii platynami - 80% oraz odsetek pacjentów, którzy będą przyjmowali karboplatinę równy 34,86%. Oszacowano, że w tej populacji 484 pacjentów będzie stosowało karboplatinę ($1\,736 \cdot 80\% \cdot 34,86\%$). Dodatkowo wśród pacjentów z laUC lub mUC oszacowano pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do leczenia w I-linii ($20\% \cdot 1\,736 = 347$). Następnie wśród łącznej grupy pacjentów niekwalifikowanych do leczenia cisplatyną oszacowano liczbę pacjentów, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (odsetek równy 29,7% wg badania KN052) - $831 \cdot 29,7\% = 245$. Wykorzystano powyższe oszacowania i wartości (Tab. 11).

Tab. 11. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, niezakwalifikowanych do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 10 .

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Pacjenci z laUC lub mUC	n.d.	2 465

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Pacjenci, którzy otrzymują leczenie I-linii	70,40%	1 736
Pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii zawierającej platyny	80%	1 389
Pacjenci zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej platyny, lecz nie cisplatynę (założenia twórców modelu)	34,86%	484
Pacjenci niekwalifikowani do terapii zawierającej platyny	20%	347
Pacjenci, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (KN052)	29,7%	245

n.d. - nie dotyczy

3.1.1.6 Rak głowy i szyi

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badań klinicznych i treścią programu lekowego B.52 pembrolizumab w nowotworach głowy i szyi może być stosowany w następujących lokalizacjach ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32. Liczebność populacji osób z rakiem głowy i szyi oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS.

Liczebność populacji z resekcyjnym HNSCC, u których może być zastosowany pembrolizumab wynosi ■■■ pacjentów (rozdz. 3.1.2).

Odsetki niezbędne do oszacowania liczby pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu zaczerpnięto z BIA Keytruda 2018 (Tab. 12). Oszacowana tym samym populacja pacjentów z rakiem głowy i szyi kwalifikująca się do leczenia pembrolizumabem wynosi 38 osób (Tab. 12).

Populację pacjentów z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 określono na podstawie publikacji Ferris 2016 (Ferris 2016). Odsetek pacjentów z PD-L1 ≥ 1 oceniono na 57%, co pozwoliło na oszacowanie populacji na 101 osób (57% * 452).

Tab. 12. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem głowy i szyi	n.d.	5645
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	92,13%	5201
Pacjenci z rakiem przerzutowym (IV stadium)	23,77%	1236
Pacjenci otrzymujący chemioterapię	24,20%	299
Pacjenci otrzymujący chemioterapię na bazie platyny	72,22%	216
Pacjenci z progresją choroby	82,61%	178
Pacjenci z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$	21,50%	38
Pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 1\%$	57%	101

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

3.1.1.7 Rak przełyku oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego

Liczebność populacji osób z rakiem przełyku (ICD-10: C15) oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS.

Odsetek pacjentów z przerzutowym rakiem przełyku przyjęto za publikacją Wu 2017 równy 50%, więc liczbę pacjentów oszacowano na 740 osób ($1479 * 50\%$). Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przełyku przyjęto równy 81% (Cancer Research UK 2017), a więc populacja pacjentów wyniosłaby 599 osób ($740 * 81\%$). 45% pacjentów leczonych na przerzutowego raka przełyku otrzymuje chemioterapię (Cancer Research UK 2017), dlatego oszacowano, że populacja pacjentów z przerzutowym, nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przełyku, otrzymujących chemioterapię opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny wynosi 603 osoby ($1\,339 * 45\%$) (Tab. 13).

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+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS. Przyjęto, że w 2025 r. będzie 4 829 pacjentów z rakiem żołądka.

Odsetek pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego wynosi 10% (Łasińska 2013), więc populacja pacjentów wynosi 483 osób ($4\,829 * 10\%$). Wśród pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, 80% posiada HER-2 ujemnego gruczolakoraka (Janjigian 2013). Na tej podstawie oszacowano populację pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z HER-2 ujemnego gruczolakoraka na 386 osób ($483 * 80\%$). 75% stanowią pacjenci z przerzutami (Guzel 2011), co pozwala oszacować populację na 290 osób ($386 * 75\%$). Odsetek pacjentów z kolei z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ wynosi 27% (Scognamiglio 2017), dlatego populację pacjentów z przerzutowym, HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ oszacowano na 78 osoby ($290 * 27\%$) (Tab. 14).

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

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

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

Tab. 14. Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Pacjenci z rakiem żołądka	n.d.	4 829
Pacjenci z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego	10%	483

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego	80%	386
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego, z przerzutami	27%	290
Pacjenci z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego z przerzutami oraz ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 10	75%	78

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

3.1.1.8 Rak nerkowokomórkowy

Populacja dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową

Liczbę zdiagnozowanych osób z rakiem nerki zaczerpnięto z danych KRN dotyczących zapadalności na nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) w latach 1999-2023. Ze względu na sposób raportowania danych w analizie uwzględniono wiek powyżej 15. roku życia. Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS. Tym sposobem oszacowano liczbę nowych przypadków raka nerki w 2025 równą 5 923.

Zgodnie z publikacją Bharthuar 2012, między 20% a 30% pacjentów w momencie rozpoznania to pacjenci z chorobą przerzutową raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) (III i IV stopień zaawansowania RCC). W celu oszacowania populacji z zaawansowanym RCC przyjęto, że 30% nowo zdiagnozowanych pacjentów to pacjenci z chorobą przerzutową. Wymnażając oszacowaną liczebność populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem nerki w 2025 roku (5 923 pacjentów) przez odsetek pacjentów z chorobą przerzutową w momencie rozpoznania (30%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym na 1 777 osób (tj. $30\% \cdot 5\,923$). Odsetek pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki wyznaczono na podstawie najnowszych danych ASCO, zgodnie z którymi typ jasnokomórkowy stanowi około 77% przypadków raka nerki (raport AOTMiT, NCI NIH, Cairns 2011). Tym samym liczebność populacji wszystkich dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową oszacowano na **1 368 osób** (tj. $77\% \cdot 1\,777$).

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

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

3.1.1.9 Rak jelita grubego

Do nowotworów jelita grubego zaliczają się 4 różne lokalizacje anatomiczne, wg klasyfikacji ICD-10 są to kody: C18, C19, C20 oraz C21 (Program Polityki Zdrowotnej). Liczebność populacji osób z rakiem jelita grubego oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby

zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS.

Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego, u których w momencie rozpoznania obecne są przerzuty stanowi między 20% a 25% (Xu 2020). W celu oszacowania populacji pacjentów z przerzutami przyjęto wartość średnią z danych z publikacji Xu (zakres 20%-25%). Wymnażając oszacowaną liczbę pacjentów oszacowaną na rok 2025 (20 537) przez odsetek pacjentów z chorobą przerzutową w momencie rozpoznania (22,5%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami na 4 621 osób (tj. $20\,537 \cdot 22,5\%$). Wśród pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych, 15% stanowią pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) (Gatalica 2016). Wymnażając oszacowaną liczbę dorosłych z rakiem jelita grubego z przerzutami (4 621) przez odsetek pacjentów z MSI-H, określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz MSI-H na **693 osób** (tj. $4\,621 \cdot 15\%$). Natomiast odsetek pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) wśród pacjentów z rakiem jelita grubego przyjęto na 15% (Andre 2020), co pozwoliło na oszacowanie populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz dMMR na **693 osób** (tj. $4\,621 \cdot 15\%$) (Tab. 15).

Tab. 15. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem jelita grubego	n.d	20 537
Pacjenci z rakiem przerzutowym	22,5%	4 621
Pacjenci z rakiem przerzutowym oraz z MSI-H	15%	693
Pacjenci z rakiem przerzutowym oraz z dMMR	15%	693
Łącznie	n.d.	1 386

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

3.1.1.10 Rak piersi

Liczebność populacji kobiet z rakiem piersi (ICD-10: C50) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS.

Odsetek pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi stanowi między 15% a 20%. W celu oszacowania populacji pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi przyjęto wartość średnią z danych powoływanych na publikację Ryś-Bednarska 2012 (Ryś-Bednarska 2012) (zakres 15%-20%). Wymnażając oszacowaną populację pacjentów oszacowaną na rok 2025 (23 091) przez odsetek pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi (17,5%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi na 4 041 osób (tj. $23\,091 \cdot 17,5\%$). Wśród opisanej populacji, 25% stanowią pacjenci w nieoperacyjnym stadium IV (Cardoso 2018), co pozwoliło na oszacowanie populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV na 1 010 osób ($25\% \cdot 4\,041$). 13% pacjentek wykazuje ekspresję PD-L1 $\geq 10\%$ (Szyłberg 2020), a więc populacja pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV oraz PD-L1 $\geq 10\%$ wynosi 131 osób ($13\% \cdot 1010$). Pacjentki, które nie

stosowały wcześniej chemioterapii stanowią 52% (ACS 2016), co pozwala na oszacowanie populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV oraz PD-L1 $\geq 10\%$, niestosujących wcześniej chemioterapii na **68 osób** ($52\% * 131$). Wyniki powyższych oszacowań przedstawiono w tabeli Tab. 16.

Tab. 16. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem piersi	n.d	23 091
Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi	17.5%	4041
Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV (nieoperacyjnym)	25%	1010
Liczba pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV (nieoperacyjnym) oraz PD-L1 $\geq 10\%$	13%	131
Liczba pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi w stadium IV (nieoperacyjnym) oraz PD-L1 $\geq 10\%$, wcześniej nie stosujący chemioterapii	52%	68

n.d. - nie dotyczy

Liczebność populacji obejmującej wszystkie pacjentki z rakiem piersi ustalono na 23 091 w 2025 r. w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50). Odsetek pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC, ang. *triple-negative breast cancer*) przyjęto na 17,5% (Ryś-Bednarska 2012). Odsetek pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka we wczesnym stadium określono na 75% (tj. suma stadium II i III z publikacji Pogoda 2020). Odsetek chorych z TNBC wysokiego ryzyka we wczesnym stadium kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego przyjęto na 87,5% (wg BIA Keytruda 2020). Wielkość populacji ze wskazaniem do leczenia adjuwantowego/neoadjuwantowego raka piersi wyniosła zatem **2 652**.

3.1.1.11 Rak endometrium

Liczebność populacji osób z rakiem endometrium (trzonu macicy) (ICD-10: C54) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS.

Odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium wynosi 33% (Seer 2021). Wymnażając oszacowaną populację pacjentów oszacowaną na rok 2025 (7 543) przez odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem trzonu macicy (33%) określono roczną liczebność populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium na 2 512 osób (tj. $7 543 * 33,3\%$). Wśród opisanej populacji, 50% stanowią pacjenci leczeni pochodnymi platyny (Johnstone 2014), co pozwoliło na oszacowanie populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem trzonu macicy leczonych pochodnymi platyny na 1 256 osób ($50\% * 2 512$). 45,3% pacjentów nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii (Syeda 2020), a więc populacja pacjentów z zaawansowanym rakiem endometrium leczonych pochodnymi platyny, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego wynosi **569 osób** ($45,3\% * 1 256$). Wyniki niniejszych oszacowań przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

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

n.d. - nie dotyczy.

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

3.1.1.12 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych

Rak żołądka

Liczebność populacji osób z rakiem żołądka (ICD-10: C16) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem żołądka w 2025 r. równą 4 829.

Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami stanowią 50% całej populacji, według publikacji Dicken 2005. Dodatkowo przyjęto, że wśród wszystkich pacjentów z rakiem żołądka jest 89,3% pacjentów z progresją po leczeniu I rzutu (Cotes Sanchis 2020). Dodatkowo chorych z MSI-H/dMMR będzie 16,5% (wg Guan 2021). Na podstawie tych informacji oszacowano liczbę pacjentów równą 356.

Rak jelita cienkiego

Liczebność populacji osób z rakiem jelita cienkiego (ICD-10: C17) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem jelita cienkiego w 2025 r. równą 536.

Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami stanowią 47,5% całej populacji, według publikacji Neugut 2001. Dodatkowo przyjęto, że wśród wszystkich pacjentów z rakiem jelita cienkiego jest 100% pacjentów z progresją, ponieważ przeżycia wolne od progresji choroby (PFS) po chemioterapii nie przekracza 12 miesięcy (Negoi 2015). Dodatkowo chorych z MSI-H/dMMR będzie 20% (wg CADTH PEM). Na podstawie tych informacji oszacowano liczbę pacjentów równą 51.

Rak dróg żółciowych

Liczebność populacji osób z rakiem dróg żółciowych (ICD-10: C22, C24) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem dróg żółciowych 2025 r. równą 1025.

Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami stanowią 70% całej populacji, według publikacji AOTMiT 2020. Dodatkowo przyjęto, że wśród wszystkich pacjentów z rakiem dróg żółciowych jest 100% pacjentów z progresją, ponieważ śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania jest bliska 100% (AOTMiT 2020). Dodatkowo chorych z MSI-H/dMMR będzie 3% (wg Yu 2021). Na podstawie tych informacji oszacowano liczbę pacjentów równą 22.

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

Łączną liczbę pacjentów w tym wskazaniu oszacowano na 407.

3.1.1.13 Rak dróg żółciowych

Liczebność populacji osób z rakiem dróg żółciowych (ICD-10: C24) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem dróg żółciowych w 2025 r. równą 1025.

Pacjenci z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami stanowią 70% całej populacji, według publikacji AOTMiT 2020. Na podstawie tych informacji oszacowano liczbę pacjentów równą 718.

3.1.1.14 Rak żołądka oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego

Liczebność populacji osób z rakiem żołądka (ICD-10: C16) oszacowano na podstawie danych KRN (KRN) dotyczących liczby zachorowań w kolejnych latach na nowotwory złośliwe w populacji osób dorosłych (wiek 15+). Wyznaczono prognozy na lata 2024-2025 z wykorzystaniem funkcji FORECAST.ETS. W ten sposób oszacowano liczbę pacjentów z nowotworem żołądka w 2025 r. równą 4 829.

Typ gruczolowy stanowi w tym przypadku 100%. Wskazania dotyczą zarówno pacjentów HER-2 dodatnich jak i ujemnych, dlatego ten czynnik pominięto w kalkulacjach. Uwzględniono pacjentów w stadium IIB-IIIC oraz IV (pacjentów z lokalnie zaawansowanym oraz przerzutowym nowotworem). Odsetki tych pacjentów przyjęto na podstawie publikacji Jim 2017, Zhang 2013 i Bernards 2013 równe odpowiednio 28,7% i 36,0%. Według tych danych pacjentów z rakiem lokalnie zaawansowanym jest 1 386, natomiast z rakiem przerzutowym 1 738. Dodatkowo pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym ograniczono do pacjentów nieoperacyjnych. Dane na ten temat uzyskano ze strony *cancerresearchuk.org*, wg której 54,3% tych pacjentów nie jest poddawanych operacji, co przekłada się na 753 pacjentów.

Łącznie w tym wskazaniu oszacowano liczbę pacjentów równą 2 491.

Tab. 18. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przełykowo żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem żołądka	n.d	4 829
Pacjenci z typem gruczolowym	100%	4 829
Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem	28,7%	1 386
Pacjenci z przerzutowym rakiem	36%	1 738
Pacjenci z lokalnie zaawansowanym rakiem, nieoperacyjni	54,3%	753
Łącznie		2 491

n.d. - nie dotyczy.

3.1.1.15 Rak szyjki macicy

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



3.1.1.16 Podsumowanie

Podsumowanie liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana przedstawia poniższa tabela (Tab. 19).

Tab. 19. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab może być stosowany.

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
1	dorośli i młodzież w wieku od 12 lat pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem	1 286
2	dorośli i młodzież w wieku od 12 lat pacjenci z leczonym adjuwantowo czerniakiem stopnia IIB, IIC lub III po całkowitej resekcji	611
3	dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu (leczenie adjuwantowe) oraz po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny (leczenie neoadjuwantowe)	
4	dorośli pacjenci z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej	3 153
5	dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacja w genie <i>ALK</i> w tkance nowotworowej	6 046
6	dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami	6 133
7	w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej	2 814

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
	z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	
8	w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych,	93
9	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	516
10	pacjenci z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami	1 736
11	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	251
12	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	245
13	w monoterapii do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	
14	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	101
15	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	38
16	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym	1 368
17	pacjenci po radykalnej lub oszczędzającej nefrektomii z typem jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowy z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki oraz pacjenci w stadium M1NED raka nerki	1 489
18	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)	693
19	w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny, u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)	693
20	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żółtkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 leczeni chemioterapią	681

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
21	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	68
22	leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe u dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu	2 652
23	dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny, i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii	569
24	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	■
25	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,	407
26	dorośle kobiety z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	1 600
27	dorośle pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia	■
28	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim lub ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	2 491
29	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem dróg żółciowych	718
RAZEM		■

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

3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM; ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , kwalifikujący się do programu lekowego B.52 (proponowane kryteria włączenia do programu przedstawiono w APD Keytruda).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie

oraz innych doniesień

W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano [REDACTED] [REDACTED] - patrz tabela poniżej.

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

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

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

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

- B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68);
- B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” (Obwieszczenie MZ).

Dane dotyczące liczby pacjentów, u których stosowana jest wnioskowana technologia pochodzą z najnowszego okresowego sprawozdania z działalności NFZ za I półrocze 2025 roku. Zgodnie z tym źródłem informacji, w I połowie 2025 r. było łącznie 8 286 pacjentów leczonych pembrolizumabem w ramach 9 programów lekowych (Tab. 21). Należy zaznaczyć, że w ramach poszczególnych programów lekowych, dane NFZ nie pozwalają na rozbić liczby pacjentów wg szczegółowego wskazania, dlatego liczby zestawiano dla poszczególnych programów.

Tab. 21. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Program lekowy	Liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem
B.4	273
B.6	3 298
B.9	2 339
B.10	627
B.52	545
B.58	109
B.59	743
B.148	21
B141.FM	0*
B.159	331
Łącznie	8 286

*pembrolizumab w ramach programu B.141.FM jest finansowany od 1 lipca 2025 r.

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

Oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją oszacowano na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 22. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.

Terapia	BC		MIN		MAX		SA 1		SA 2	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Populacja docelowa, N										
Udział										
Populacja PEM+SoC, N										

BC - analiza podstawowa; MAX - wariant maksymalny; MIN - wariant minimalny; PEM - pembrolizumab; SA - analiza wrażliwości; SoC - leczenie standardowe.

3.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 23. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Liczebność populacji		Rozdział
	I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana			3.1.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			3.1.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			3.1.4

3.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. [...] Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego” (AOTMiT 2016).

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W niniejszym problemie decyzyjnym chory nie ponosi kosztów leczenia, w tym kosztu leku i jego podania, jak również monitorowania leczenia i choroby (wnioskowane jest finansowanie pembrolizumabu w ramach programu lekowego, pozostałe substancje czynne finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii lub katalogu B. Leki dostępne w ramach programu

lekowego; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjenta, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, natomiast nie szacowano kosztów pośrednich - ze względu na wyjściowy wiek chorych w modelu wynoszący ok. 60 lat oraz stan pacjenta, spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. W związku z powyższym, perspektywa społeczna nie została uwzględniona.

3.3 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych” (AOTMiT 2016).

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

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

[REDAKCE]

- rejestracją, a następnie refundacją innych terapii (np. niwolumabu) lub innych schematów (np. pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym), co istotnie może wpłynąć na liczebność populacji (zmniejszyć ją).

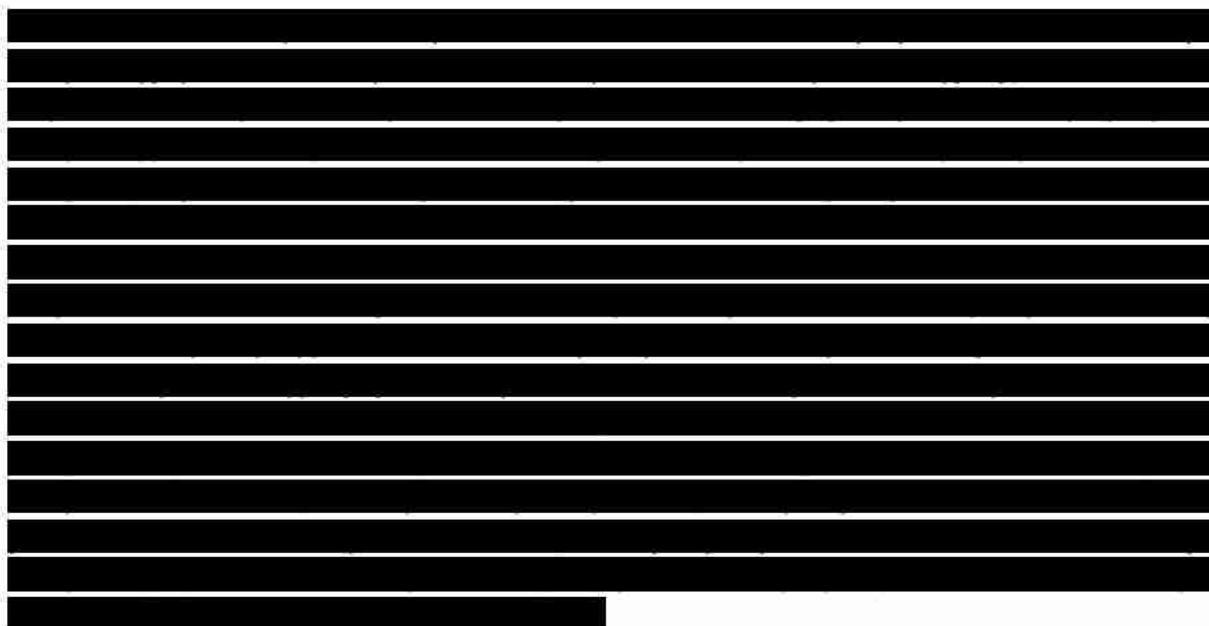
Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację (konieczność wydania decyzji refundacyjnej w przeciągu jednego roku od złożenia wniosku), za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2027.

3.4 Scenariusze

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach (tj. leczenie SoC: operacja + radioterapia ± chemioterapia).

- nowy, w którym założono finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z SoC w okołooperacyjnym leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B.52 i przejmowanie rynku SoC.



3.4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

W scenariuszu istniejącym założono, że 100% pacjentów leczonych jest schematem operacja + RT ± CIS (SoC) - patrz tabela poniżej.

Tab. 24. Terapie stosowane w ramach scenariusza istniejącego.

Terapia	I rok	II rok
PEM+SoC	0%	0%
SoC	100%	100%

PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe.

3.4.2 Scenariusz nowy

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z SoC w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC u pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego i przejmowanie rynku SoC (Tab. 25). W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których udziały w rynku PEM+SoC [REDACTED]

Tab. 25. Udział terapii stosowanych w ramach scenariusza nowego.

Terapia	BC, MIN, MAX		SA 1		SA 2	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
PEM+SoC	■	■	■	■	■	■
Soc	■	■	■	■	■	■

BC - analiza podstawowa; MAX - wariant maksymalny; MIN - wariant minimalny; PEM - pembrolizumab; SA - analiza wrażliwości; SoC - leczenie standardowe.

3.5 Opis modelu

Analizę wpływu na budżet opracowano na podstawie wyników modelu ekonomicznego. Założono, że pacjenci będą stopniowo (liniowo) rozpoczynali leczenie w trakcie danego roku - w celu ułatwienia obliczeń grupa pacjentów o takiej samej liczebności rozpoczyna leczenie w każdym kolejnym cyklu modelu. Pacjentom przypisywano łączne niezdyskontowane koszty danego leczenia poniesione w kolejnych cyklach. Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty zakupu i podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty radioterapii i operacji, koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia i koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis modelu ekonomicznego, w tym prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w zależności od stosowanego schematu, przedstawiono w AE Keytruda. Podsumowanie założeń modelu specyficznych dla BIA przedstawiono w rozdz. 3.8.

3.6 Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty operacji i radioterapii, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia i koszty opieki końca życia.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Biorąc pod uwagę wiek chorych w badaniu KEYNOTE-689 (średnia wieku chorych wyniosła 60 lat) oraz stan pacjenta, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się niewielki.

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

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - pembrolizumabu - dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ,

- leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2025 r.; Komunikat DGL); koszty pozostałych leków przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ;
- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 93/2025/DGL i 87/2025/DGL;
 - chemioterapia - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 71/2025/DGL;
 - katalog radioterapii - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 76/2025/DSOZ;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2025/DSOZ;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 60/2025/DSOZ;
 - podstawowa opieka zdrowotna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 47/2025/DSOZ.

Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia za 2025 rok (średnia arytmetyczna z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw). Cenę punktu szpitalnego przyjęto na podstawie Obwieszczeń Prezesa AOTMiT (1,96 PLN/punkt).

3.6.1 Koszty zakupu leków

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

Koszty leków w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2025 r. (Komunikat DGL).

Wielkość opakowań leków stosowanych w programach lekowych odpowiada zalecanemu dawkowaniu (tj. zazwyczaj opakowania zostają zużyte w całości), natomiast w przypadku chemioterapii koszty większości leków przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia 1 mg, w związku z czym w analizach nie testowano możliwości dzielenia fiolek.

W Tab. 26 przedstawiono koszty leków (PLN/mg) przyjęte w niniejszej analizie.

Tab. 26. Koszt zakupu leków.

Lek	Koszt NFZ / NFZ + pacjent, PLN/mg
pembrolizumab - z RSS	█████
pembrolizumab - bez RSS	149,2760
niwolumab	67,7218
cetuksymab	8,1166
karboplatyna	0,2521
cisplatyna	0,6285
docetaksel	1,1970
fluorouracyl	0,0130
metotreksat	0,0593

Lek	Koszt NFZ / NFZ + pacjent, PLN/mg
paklitaksel	0,3959
gemcytabina	0,0710
pemetreksed	0,4284

3.6.2 Koszty podania leków

Przyjęto, że podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych (pembrolizumab, niwolumab) będzie odbywać się w ramach świadczenia: „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 93/2025/DGL (Tab. 27).

Podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii będzie odbywać się w ramach świadczenia: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2025/DGL (Tab. 27).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,87 PLN/pkt zarówno w przypadku programów lekowych, jak i chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 27. Koszt podania leków.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN/podanie
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,87	910,17
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,87	729,30

3.6.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego przyjęto na podstawie kosztu diagnostyki w programie leczenia chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi niwolumabem lub pembrolizumabem. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 87/2025/DGL (Tab. 28).

Dla schematów stosowanych w ramach chemioterapii koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii, który przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2025/DGL (Tab. 49). Zgodnie z zarządzeniem świadczenie może być rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Przyjęto zatem rozliczenie świadczenia raz na 2 miesiące (średnia częstotliwość).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,87 PLN/pkt zarówno w przypadku programów lekowych, jak i chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 28. Koszty monitorowania leczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN/rok
5.08.08.0000133	Diagnostyka w programie leczenia chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi niwolumabem lub pembrolizumabem	2 956,00	1,87	5 527,72
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,87	505,65

3.6.4 Koszty operacji

W przypadku leczenia operacyjnego przyjęto koszt hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: C01 (Rozległe operacje nowotworów jamy ustnej, gardła i krtani z rekonstrukcją) i C110 (Kompleksowe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani w rozpoznaniach nowotworów złośliwych). Koszt leczenia operacyjnego oszacowano jako średnia kosztów hospitalizacji ważona liczbą wystąpień w 2023 roku wg statystyk JGP, które przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2025/DSOZ. Średni koszt operacji wyniósł 54 496,66 PLN.

Tab. 29. Koszty operacji.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Udział	Koszt, PLN
5.51.01.0003001	C01 Rozległe operacje nowotworów jamy ustnej, gardła i krtani z rekonstrukcją	29 857,00	1,96	87%	58 519,72
5.51.01.0003074	C110 Kompleksowe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani w rozpoznaniach nowotworów złośliwych	13 510,00	1,96	13%	26 479,60
Średnia					54 496,66

Zgodnie z badaniem KEYNOTE-689 [REDAKTED] pacjentów w grupie PEM+SoC i [REDAKTED] pacjentów w grupie SoC przejdzie pierwszą operację.

3.6.5 Koszty radioterapii

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (APD Keytruda) w ramach radioterapii nowotworów głowy i szyi najczęściej zalecana jest teleradioterapia z modulacją intensywności dawki (ang. *Intensity-Modulated Radiotherapy*, IMRT). Koszt świadczenia przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 76/2025/DSOZ.

Tab. 30. Koszty radioterapii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389,00	1,59	26 058,51

W modelu radioterapia podawana jest chorym na wczesnych etapach zaawansowania nowotworu, w związku z czym przyjęto brak kosztów hospitalizacji czy zakwaterowania chorych w celu podania radioterapii.

Zgodnie z badaniem KEYNOTE-689 [REDACTED] pacjentów w grupie PEM+SoC i [REDACTED] pacjentów w grupie SoC będzie leczonych za pomocą radioterapii adjuwantowej.

3.6.6 Koszty leczenia w stanie L/SR

Zgodnie z wynikami badania ankietowego w przypadku wystąpienia nawrotu miejscowego lub uleczalnego (L/SR) u [REDACTED] pacjentów zostanie przeprowadzona operacja, [REDACTED] pacjentów będzie leczonych za pomocą radioterapii, a [REDACTED] pacjentów w grupie PEM+SoC i [REDACTED] pacjentów w grupie SoC będzie stosowało terapie systemowe (analiza podstawowa). Z kolei na podstawie badania KEYNOTE-689 u [REDACTED] pacjentów zostanie przeprowadzona operacja, [REDACTED] pacjentów będzie leczonych za pomocą radioterapii, a [REDACTED] pacjentów w grupie PEM+SoC i [REDACTED] pacjentów w grupie SoC będzie stosowało terapie systemowe (analiza wrażliwości). Koszty operacji i radioterapii przyjęto zgodnie z wyceną przedstawioną w rozdz. 3.6.4 i 3.6.5.

Tab. 31. Odsetek operacji i radioterapii przeprowadzanych w stanie L/SR (populacja CPS ≥1).

Wariant	Operacja	Radioterapia	Źródło
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	Badanie ankietowe
SA	[REDACTED]	[REDACTED]	KEYNOTE-689

Koszty nabycia i podania terapii systemowych oraz monitorowania leczenia w stanie L/SR zastosowano jako koszt jednorazowy przy wejściu do stanu L/SR.

Udziały w rynku poszczególnych terapii systemowych stosowanych w stanie L/SR przedstawiono w tabeli poniżej. Koszty zakupu leków, podania leków i monitorowania leczenia przedstawiono w rozdziałach powyżej.

Tab. 32. Udział w rynku poszczególnych terapii systemowych stosowanych w stanie L/SR (populacja CPS ≥1).

[REDACTED]	Badanie ankietowe			KEYNOTE-689 (25.07.2024)**		
	PEM+SoC	PEM+SoC	SOC	PEM+SoC	PEM+SoC	SOC
	IO - Tak	IO - Nie*	IO - Tak	IO - Tak	IO - Nie*	IO - Tak
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 35. Tygodniowe zużycie zasobów w stanie EF.

Parametr	Rok 1 - PEM+SoC		Rok 1 - SoC		Lata 1-5 PEM+SoC i SoC		Lata 5+** PEM+SoC i SoC	
	Pacjenci	Częstość	Pacjenci	Częstość	Pacjenci	Częstość	Pacjenci	Częstość
TK	■	■	■	■	■	■	■	■
EF	■	■	■	■	■	■	■	■
PEM	■	■	■	■	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■	■	■	■	■

TK - tomografia komputerowa; EF - stan wolny od zdarzeń; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe. * Założono, że podstawowe badania laboratoryjne wykonywane są przy okazji wizyt u onkologa lub u lekarza POZ.

Zużycie zasobów w stanie L/SR i IRP oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego - patrz tabela poniżej.

Tab. 36. Tygodniowe zużycie zasobów w stanie L/SR i IRP.

Zasoby	L/SR		IRP (przed progresją)		IRP (po progresji)	
	Pacjenci	Częstość	Pacjenci	Częstość	Pacjenci	Częstość
TK	■	■	■	■	■	■
EF	■	■	■	■	■	■
PEM	■	■	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■	■	■
PEM+SoC	■	■	■	■	■	■
PEM+SoC+TK	■	■	■	■	■	■
PEM+SoC+EF	■	■	■	■	■	■
PEM+SoC+PEM	■	■	■	■	■	■
PEM+SoC+SoC	■	■	■	■	■	■
PEM+SoC+PEM+SoC	■	■	■	■	■	■
PEM+SoC+PEM+SoC+TK	■	■	■	■	■	■
PEM+SoC+PEM+SoC+EF	■	■	■	■	■	■
PEM+SoC+PEM+SoC+PEM	■	■	■	■	■	■
PEM+SoC+PEM+SoC+SoC	■	■	■	■	■	■

Koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego – patrz tabela poniżej.

Tab. 37. Jednorazowe koszty zużycia zasobów.

Zasoby	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN	Źródło
Wizyta u onkologa	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1,90	83,78	60/2025/DSOZ
Wizyta u chirurga	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1,85	81,40	60/2025/DSOZ
Wizyta u stomatologa	Badanie lekarskie kontrolne	63,00	1,88	118,57	44/2025/DSOZ
Wizyta u psychologa	Świadczenia psychologiczne	8,40	16,04	134,70	18/2025/DSOZ
Wizyta u dietetyka	Konsultacja dietetyczna	66,79	1,00	66,79	47/2025/DSOZ
Wizyta u logopedy	Z75 Świadczenia logopedyczne (Leczenie/ ćwiczenia wymowy - inne)	46,00	1,82	83,72	60/2025/DSOZ
Leczenie bólu	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1,82	80,08	60/2025/DSOZ
TK	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00	1,51	658,36	132/2024/DSOZ
Transfuzja	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,00	1,96	529,20	57/2025/DSOZ

3.6.9 Koszty zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które wymagały hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego. W poniższej tabeli przedstawiono koszt grup JGP rozliczanych w przypadku leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 57/2025/DSOZ. Wycenę 1 punktu szpitalnego przyjęto na poziomie 1,96 na podstawie Obwieszczeń Prezesa AOTMiT. W przypadku zdarzeń niepożądanych niewymagających hospitalizacji przypisano koszt 1 wizyty u onkologa na poziomie 83,78 PLN (rozdz. 3.6.8).

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi uwzględnionych w modelu tj. niedokrwistości, obniżonej liczby limfocytów, neutrofili i białych krwinek przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni. Koszt zdarzeń oszacowano jako średnią ważoną kosztów hospitalizacji w

grupach JGP (na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ) i liczby hospitalizacji w 2023 r. (Statystyki NFZ).

Tab. 38. Koszt leczenia zaburzeń krwi.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Udział	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862,00	1,96	43%	19 329,52
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988,00	1,96	47%	5 856,48
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	1,96	11%	817,32
Średnia ważona					11087,44

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 39. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN
Niedokrwistość	S05/S06/S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni	5657	1,96	11 087,44
Dysfagia	F06 Średnie i endoskopowe zabiegi górnego odcinka przewodu pokarmowego*	3754	1,96	7 357,84
Hipokaliemia	K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2957	1,96	5 795,72
Hiponatremia	K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2957	1,96	5 795,72
Zmniejszona liczba limfocytów	S05/S06/S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni	5657	1,96	11 087,44
Zmniejszona liczba neutrofilów	S05/S06/S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni	5657	1,96	11 087,44
Zapalenie płuc	D48 Zapalenie płuc	1602	1,96	3 139,92
Popromienne uszkodzenie skóry	J49 Łagodne choroby dermatologiczne	1594	1,96	3 124,24
Zapalenie jamy ustnej	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1299	1,96	2 546,04
Spadek masy ciała	K25 wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2957	1,96	5 795,72
Zmniejszona liczba białych krwinek	S05/S06/S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni	5657	1,96	11 087,44

3.6.10 Koszty opieki paliatywnej

Pacjenci leczeni w ramach opieki paliatywnej objęci są opieką hospicyjną. Odsetki pacjentów leczonych w hospicjum domowym, ambulatoryjnym i stacjonarnym oraz wartość udzielonych świadczeń przyjęto na podstawie danych z załącznika IV.7.2 do uchwały nr 6/2025/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2025 r. Średni koszt opieki paliatywnej oszacowano na 6 626,50 PLN/pacjent.

Tab. 40. Koszt opieki paliatywnej (Zarządzenie Prezesa NFZ 54/2024/DSOZ, Wilczkowski 2024, NFZ Informatora o Umowach).

Świadczenia udzielane w warunkach:	Liczba pacjentów	Udział pacjentów	Wartość udzielonych świadczeń, PLN
stacjonarnych	45 681	36%	1 054 625 390
ambulatoryjnych	11 914	9%	7 642 210
domowych	69 610	55%	846 493 060
Średni koszt na pacjenta, PLN/pacjent			6 624,50

3.6.11 Koszty badania poziomu ekspresji PD-L1

W modelu nie uwzględniono kosztów badania poziomu ekspresji PD-L1 - wszyscy pacjenci powinni być zbadani pod kątem poziomu ekspresji PD-L1 przed podjęciem decyzji o rodzaju stosowanego leczenia (koszt nieróżnicujący).

3.7 Dyskontowanie

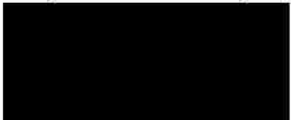
W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.8 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń modelu specyficznych dla BIA (Tab. 41) i wartości głównych parametrów kosztowych (Tab. 42).

Tab. 41. Podsumowanie kluczowych założeń modelu.

Kategoria	Założenie w analizie podstawowej	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	Chorzy z resekcyjnym HNSCCw stadium III/IVA i CPS ≥ 1	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem i badaniem KEYNOTE-689.	7.1 AE
Struktura modelu	Model Markowa	Model Markowa ułatwia wykorzystanie danych dotyczących przeżycia OS i EFS z badania KEYNOTE-689 i jest zgodny z innymi modelami w chorobach onkologicznych na wczesnych etapach zaawansowania.	7.2 AE

Kategoria	Założenie w analizie podstawowej	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Horyzont czasowy	2-letni	Zgodny z AOTMiT 2016 i Rozporządzeniem MZ.	3.3
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)	Ze względu na brak istotnych kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjenta, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego; AOTMiT 2016 i Rozporządzenie MZ.	3.2
Stopy dyskontowe	0%	AOTMiT 2016 i Rozporządzenie MZ	3.7
Cenzurowanie	Ostatnia ocena choroby	Zgodnie z zasadą cenzurowania dla EFS w badaniu KEYNOTE-689. W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano cenzurowanie zgodne z ostatnią datą, w której było wiadomo, że pacjent żyje (zasada cenzurowania dla OS w badaniu KEYNOTE-689).	7.3.1.3 AE
Funkcje parametryczne	Dopasowywane osobno do każdej grupy	Lepsze dopasowanie. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano wspólne dopasowanie do obu grup przy założeniu proporcjonalnego hazardu ze stałym w czasie lub zmiennym efektem leczenia.	7.3.1.1 AE
Przejścia EF → L/SR / EF → IRP / EF → zgon		Najlepsze dopasowanie statystyczne i wizualne oraz wiarygodność kliniczna. W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano inne zestawy rozkładów.	7.3.1.2 AE
Przejścia L/SR → IRP i L/SR → zgon	Rozkład wykładniczy	Powszechnie stosowane podejście w przypadku przejść ze stanów pośrednich.	7.3.2 AE
Przejście IRP → zgon	Rozkład wykładniczy	Powszechnie stosowane podejście w przypadku przejść ze stanów pośrednich. W scenariuszowej analizie wrażliwości na podstawie udziałów w rynku terapii 1 linii leczenia przerzutowego HNSCC.	7.3.3 AE
Zdarzenia niepożądane	Uwzględniono ZN ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup	Wybrane ZN mają największy wpływ na koszty.	7.4 AE
Kolejne terapie przeciwnowotworowe	Listę kolejnych terapii i udziały w rynku oparto na podstawie badania ankietowego, dawkowanie i czas leczenia - na podstawie danych literaturowych. 	Dane oparte na opinii ekspertów klinicznych najlepiej odpowiadają aktualnej praktyce klinicznej w Polsce. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano udziały w rynku na podstawie badania KEYNOTE-689.	3.6.6, 3.6.7

Kategoria	Założenie w analizie podstawowej	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Względna intensywność dawkowania (RDI)	W leczeniu okołooperacyjnym nie, w kolejnych liniach tak.	W modelu uwzględniono dokładne odsetki pacjentów otrzymujących każdy cykl leczenia okołooperacyjnego na podstawie badania KEYNOTE-689.	7.6 AE
Dawkowanie PEM 200 mg Q3W vs 400 mg Q6W	0% vs 100%	O mniejszej częstotliwości podawania leku może decydować obciążenie oddziałów onkologicznych, oszczędności, wygoda pacjenta. W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano odwrotny stosunek 100% vs 0%.	7.6.1 AE
Zużycie zasobów w stanach EF, L/SR i IRP	Na podstawie badania ankietowego.	Najlepiej odzwierciedla rzeczywista praktykę kliniczną w Polsce.	3.6.8

EF - stan bez zdarzeń; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; PEM - pembrolizumab; ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 42. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ/NFZ+pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/mg	
pembrolizumab - z RSS	
pembrolizumab - bez RSS	149,2760
niwolumab	67,7218
cetuksymab	8,1166
karboplatyna	0,2521
cisplatyna	0,6285
docetaksel	1,1970
fluorouracyl	0,0130
metotreksat	0,0593
paklitaksel	0,3959
gemcytabina	0,0710
pemetreksed	0,4284
Koszty podania leków, PLN/podanie	
Program lekowy	910,17
Chemioterapia	729,30
Koszty monitorowania leczenia, PLN/rok	
Program lekowy, PLN/rok	5 527,72
Chemioterapia, PLN/2 mies.	505,65
Koszty procedur	

Parametry	NFZ/NFZ+pacjent
Operacja	54 496,66
Radioterapia	26 058,51
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych - hospitalizacja	
Niedokrwistość	11 087,44
Dysfagia	7 357,84
Hipokaliemia	5 795,72
Hiponatremia	5 795,72
Zmniejszona liczba limfocytów	11 087,44
Zmniejszona liczba neutrofilów	11 087,44
Zapalenie płuc	3 139,92
Popromienne uszkodzenie skóry	3 124,24
Zapalenie jamy ustnej	2 546,04
Spadek masy ciała	5 795,72
Zmniejszona liczba białych krwinek	11 087,44
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ambulatorium	83,78 PLN
Koszt opieki paliatywnej, PLN	6 624,50
Koszt badania poziomu ekspresji PD-L1, PLN	0,00

PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1; RSS - instrument dzielenia ryzyka.

3.9 Analiza wrażliwości

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości (ang. *scenerio analysis*) podstawowych parametrów wejściowych, w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowy opis wykonanych scenariuszy znajduje się w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości (patrz rozdz. 4.5).

4 Wyniki analizy

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać 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 (Rozporządzenie MZ).

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są takie same jak w scenariuszu istniejącym i wynoszą ok. [REDACTED] (patrz rozdz. 4.2).

Pembrolizumab aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

4.2 Wariant podstawowy

Wariant z RSS

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji wskazanej we wniosku wyniosą [REDACTED] w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym całkowite koszty dla budżetu NFZ wyniosą [REDACTED] PLN, w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (substancji czynnej).

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Wariant bez RSS

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji wskazanej we wniosku wyniosą [REDACTED] w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym całkowite koszty dla budżetu NFZ wyniosą [REDACTED] PLN, w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (substancji czynnej).

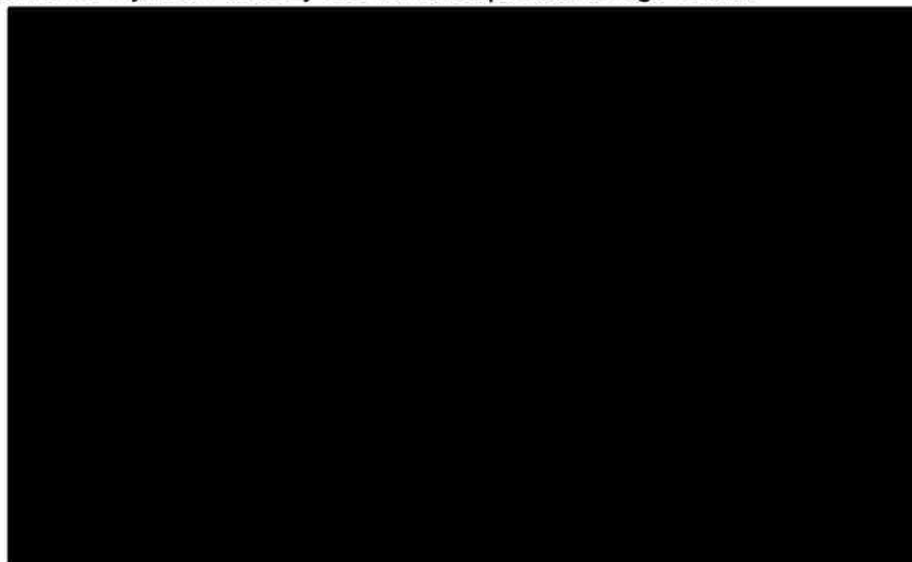
Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na 34,9 mln PLN i 104,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Szczegółowe wyniki analiz zamieszczono w Tab. 43.

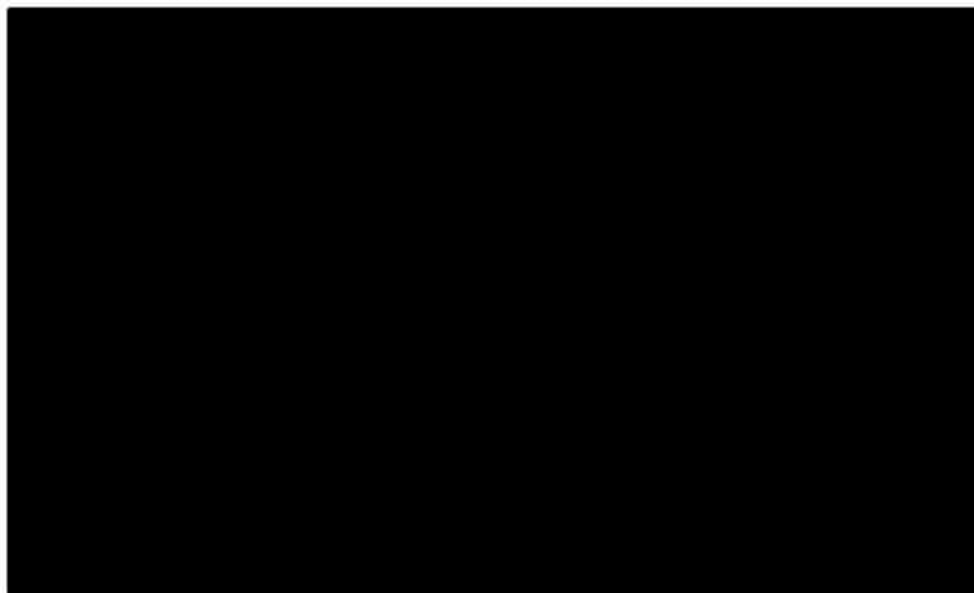
Tab. 43. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego.

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				
PEM+SoC, PLN	0	0	0	0
pembrolizumab	0	0	0	0
SoC, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
SCENARIUSZ NOWY				
PEM+SoC, PLN				
pembrolizumab				
SoC, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
RÓŻNICA				
PEM+SoC, PLN				
pembrolizumab				
SoC, PLN				
Koszty całkowite, PLN			34 931 483	104 750 777

Ryc. 1. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego z RSS.



Ryc. 2. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego bez RSS.



4.3 Wariant minimalny

Wariant z RSS

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji wskazanej we wniosku wyniosą [REDACTED] w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym całkowite koszty dla budżetu NFZ wyniosą [REDACTED], w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (substancji czynnej).

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Wariant bez RSS

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji wskazanej we wniosku wyniosą [REDACTED] w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym całkowite koszty dla budżetu NFZ wyniosą [REDACTED], w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (substancji czynnej).

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

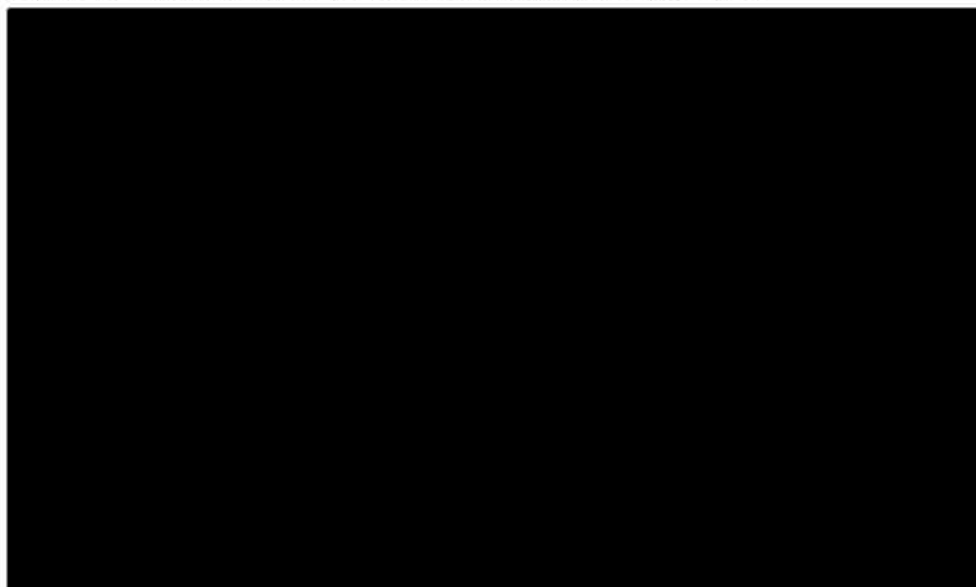
Przyjęcie założeń wariantu minimalnego spowodowało redukcję dodatkowych wydatków o [REDACTED] w porównaniu do wariantu podstawowego.

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w Tab. 44.

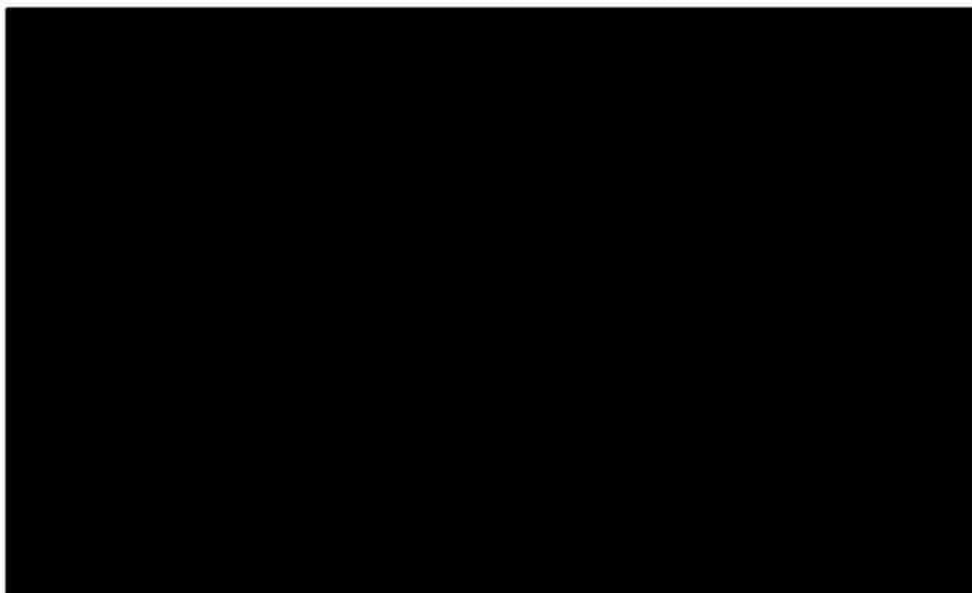
Tab. 44. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				
PEM+SoC, PLN	0	0	0	0
pembrolizumab	0	0	0	0
SoC, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
SCENARIUSZ NOWY				
PEM+SoC, PLN				
pembrolizumab				
SoC, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
RÓŻNICA				
PEM+SoC, PLN				
pembrolizumab				
SoC, PLN				
Koszty całkowite, PLN				

Ryc. 3. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego z RSS.



Ryc. 4. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego bez RSS.



4.4 Wariant maksymalny

Wariant z RSS

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji wskazanej we wniosku wyniosą [REDACTED] w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym całkowite koszty dla budżetu NFZ wyniosą [REDACTED], w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (substancji czynnej).

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Wariant bez RSS

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji wskazanej we wniosku wyniosą [REDACTED] w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym całkowite koszty dla budżetu NFZ wyniosą [REDACTED], w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu (substancji czynnej).

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

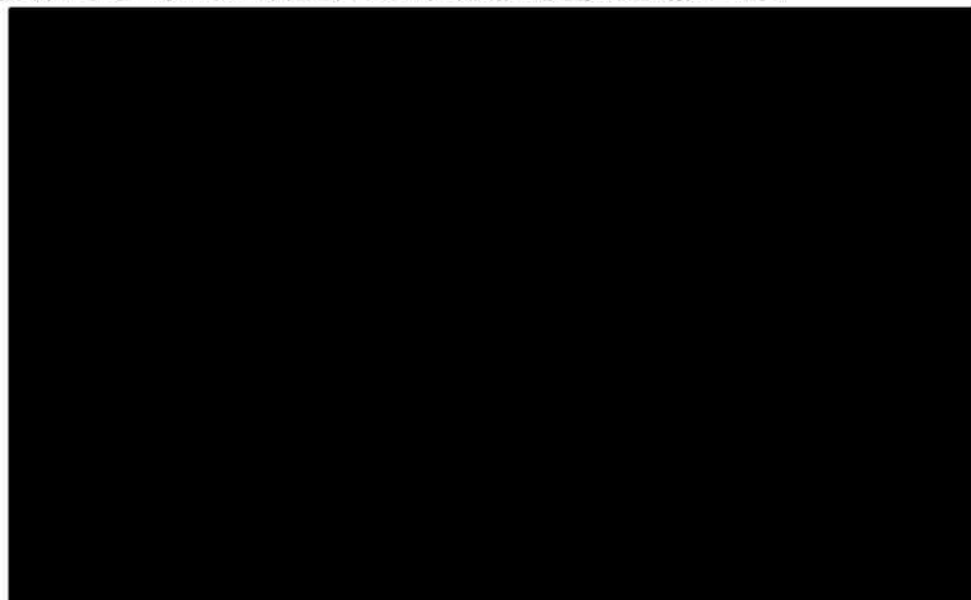
Przyjęcie założeń wariantu maksymalnego spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o [REDACTED] w porównaniu do wariantu podstawowego.

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w Tab. 45.

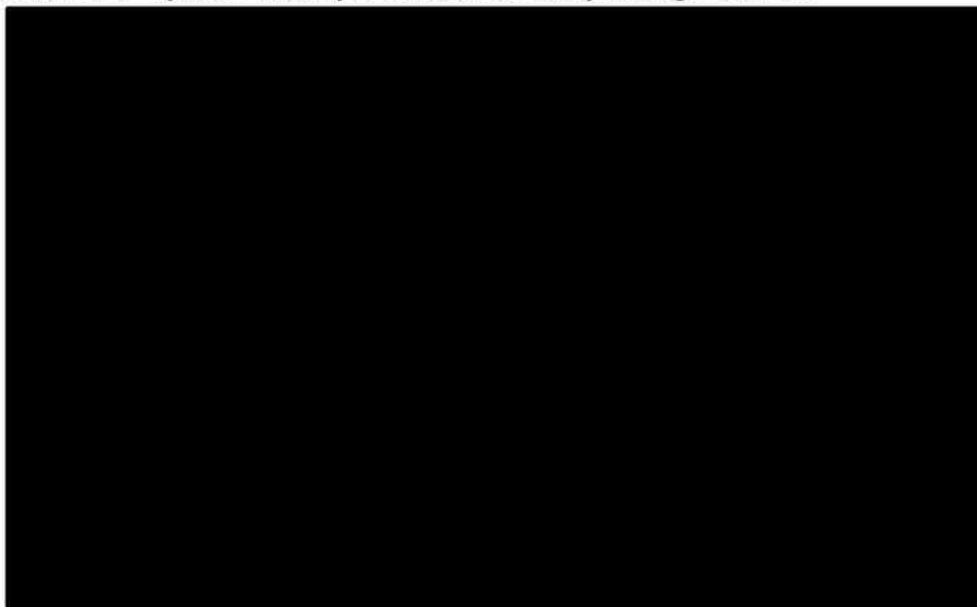
Tab. 45. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				
PEM+SoC, PLN	0	0	0	0
pembrolizumab	0	0	0	0
SoC, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
SCENARIUSZ NOWY				
PEM+SoC, PLN				
pembrolizumab				
SoC, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
RÓŻNICA				
PEM+SoC, PLN				
pembrolizumab				
SoC, PLN				
Koszty całkowite, PLN				

Ryc. 5. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego z RSS.



Ryc. 6. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego bez RSS.



4.5 Analiza wrażliwości

Tab. 46. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

Nazwa scenariusza	I rok	Różnica	II rok	Różnica
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

■

Tab. 47. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

Nazwa scenariusza	I rok	Różnica	II rok	Różnica
■	34 931 483	-	104 750 777	-
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

■

5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem pembrolizumabu, które dotyczą płatnika publicznego lub pacjenta.

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

6 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne

Wnioskowane jest finansowanie pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 , spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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

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

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

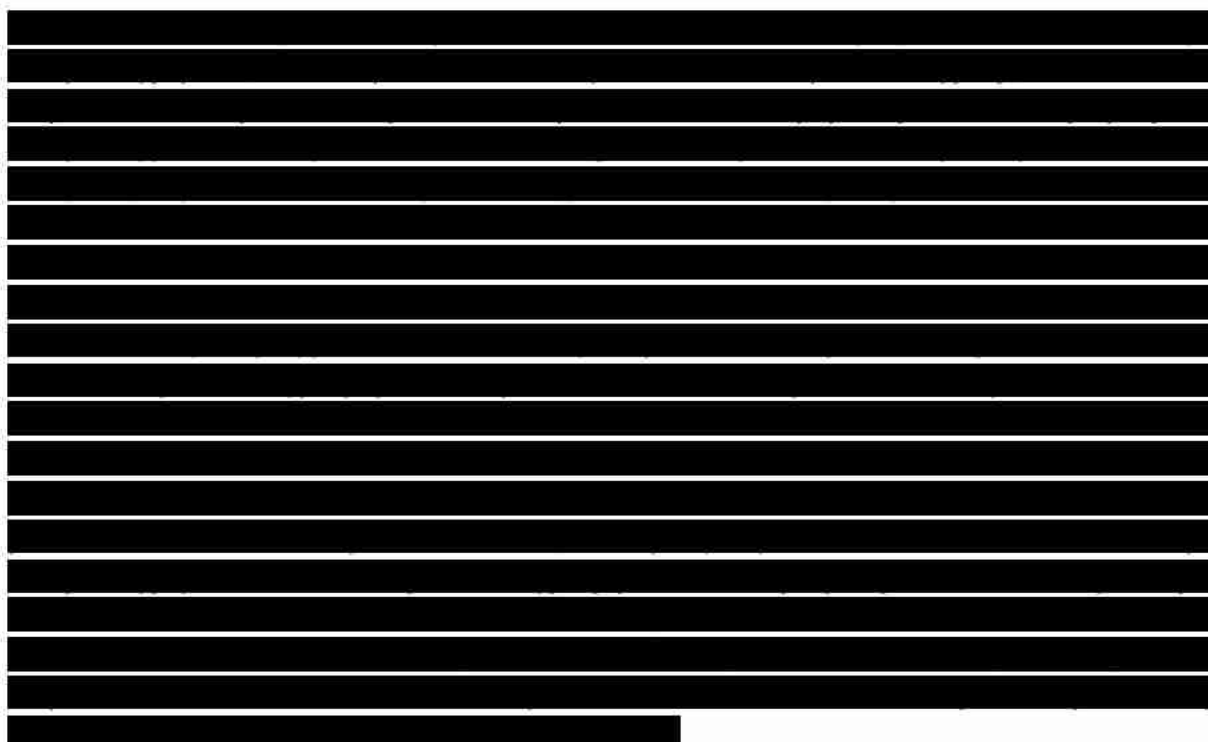
Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Poprzez wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji i jakości życia pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej, zalecanej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

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjenta) w horyzoncie 2 kolejnych lat. Analiza objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) w analizowanym wskazaniu i leczenie całości populacji docelowej (100%) za pomocą operacji uzupełnionej radioterapią lub chemioradioterapią pooperacyjną (SoC) oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu i przejmowanie rynku SoC przez PEM+SoC.

W oszacowaniach uwzględniono zróżnicowaną charakterystykę i sposoby leczenia poszczególnych lokalizacji grupując je następująco: język (C01, C02), jama ustna (C03, C04, C05, C06), gardło (C09, C10, C12, C13, C14) i krtani (C32). Mając na uwadze wczesne stadium zaawansowania HNSCC, dane wyjściowe dotyczyły zachorowalności na nowotwory opisane wymienionymi powyżej kodami ICD-10.

68



Analizę wpływu na budżet opracowano na podstawie wyników modelu ekonomicznego, w związku z czym założenia i ograniczenia modelu CEA mają w większości zastosowanie również w przypadku BIA (patrz CEA Keytruda). Pacjentom przypisywano łączne niezdyskontowane koszty danego leczenia poniesione w kolejnych cyklach. Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty zakupu i podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty radioterapii i operacji, koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia i koszty opieki terminalnej. Nie analizowano kosztów nieróżnicujących (np. koszt badania ekspresji PD-L1) oraz pośrednich (ze względu na wiek i stan pacjenta).

Koszty szacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL oraz Zarządzenia NFZ. Wyceny punktowe przyjęto na podstawie Obwieszczeń Prezesa AOTMiT (punkt szpitalny) lub Informatora o umowach NFZ. Analizę przeprowadzono dla ceny Keytruda® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka, przy czym należy podkreślić, że wariant z RSS stanowi integralną część wniosku refundacyjnego.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów, z czego w wariantcie najbardziej prawdopodobnym odpowiednio [REDACTED] pacjentów rozpocznie leczenie pembrolizumabem.

W wariantcie podstawowym dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy. Przyjęcie założeń wariantu minimalnego spowodowało redukcję dodatkowych wydatków o [REDACTED] w porównaniu do wariantu podstawowego, natomiast w wariantcie maksymalnym dodatkowe wydatki wzrosły o [REDACTED].



Zaobserwowany wzrost kosztów w II roku w porównaniu do I roku wynika z faktu, że pacjenci włączeni w I roku są leczeni i generują koszty również w II roku. [REDACTED]

[REDACTED] Łączny wzrost wydatków należy jednak rozpatrywać w kontekście pozytywnych wyników analizy klinicznej, w której wykazano wyższe korzyści zdrowotne (m. in. wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od zdarzeń) w wyniku zastosowania pembrolizumabu (AKL Keytruda) oraz aktualnej sytuacji pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Standardowa opieka nad pacjentami z operacyjnym, miejscowo zaawansowanym HNSCC pozostaje stosunkowo niezmienna od 2004 r., obecnie w Polsce nie jest dostępna żadna innowacyjna terapia stosowana w okołooperacyjnym leczeniu raka głowy i szyi, w związku z czym dołączenie pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu do istniejącego programu lekowego B.52, może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne.

8 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie oceniono wpływ na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 w ramach istniejącego programu lekowego B.52.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na ■■■ pacjentów, spośród których ■■■ pacjentów w I roku i ■■■ pacjentów w II roku będzie leczonych za pomocą PEM+SoC.

Proponowany instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, w związku z czym poniżej przedstawiono wyłącznie podsumowanie wyników w wariancie z RSS.

Analiza z RSS

- W wariancie podstawowym **dodatkowe wydatki** związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą ■■■■ ■■■■ odpowiednio w I i II roku analizy.
- W wariancie minimalnym **dodatkowe wydatki** związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą ■■■■ ■■■■ odpowiednio w I i II roku analizy.
- W wariancie maksymalnym **dodatkowe wydatki** związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą ■■■■ ■■■■ odpowiednio w I i II roku analizy.

Znaczny wzrost kosztów w II roku w porównaniu do I roku wynika z faktu, że większość pacjentów włączonych w I roku kontynuuje leczenie i generuje koszty również w roku kolejnym. ■■■■ ■■■■

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Keytruda® w analizowanej populacji będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego, co wynika głównie z wysokich kosztów innowacyjnego leku, jakim jest pembrolizumab, który będzie stosowany w połączeniu z obecnie stosowaną terapią standardową.

Pembrolizumab (Keytruda®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim - jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (10 programów lekowych; Obwieszczenie MZ). Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC jest zalecane w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2025). Ponadto, 3 października 2025 roku pembrolizumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną od *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC 2025). Należy podkreślić, że ze względu na złe rokowanie i brak nowych terapii od ponad 20 lat w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w Polsce, pembrolizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu **zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa.** Pembrolizumab, jako ludzkie przeciwciało monoklonalne, należące do klasy immunoterapeutyków, istotnie zmniejsza ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu w porównaniu z dostępnymi dotychczas metodami leczenia okołooperacyjnego. Należy zaznaczyć, że jest to **pierwsza i jedyna immunoterapia neoadjuwantowa, kontynuowana jako adjuwantowa zatwierdzona do leczenia wnioskowanej populacji pacjentów w Unii Europejskiej.** Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych może wpłynąć na radykalną zmianę sposobu leczenia HNSCC na wczesnych etapach zaawansowania u pacjentów kwalifikujących się do nowej terapii, co bezpośrednio **przełoży się na poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów.**

9 Aneks

9.1 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z rakiem głowy i szyi w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 , kwalifikujących się do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z resekcyjnym rakiem głowy i szyi. W analizowanym wskazaniu jest obecnie dostępne leczenie standardowe w postaci operacji uzupełnianej radioterapią lub chemioradioterapią.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez dostęp do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w analizowanej populacji wymaga rozszerzenia wskazań w ramach istniejącego programu lekowego oraz istniejącej grupy limitowej.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

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

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

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

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

9.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 48. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	0	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.3, 4.4	tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.8	tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2, 3.8	tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1	tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	nie dotyczy
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	4	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4	tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	tak
Ogólne adnotacje			
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	tak

Spis rycin

Ryc. 1. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego z RSS.	59
Ryc. 2. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego bez RSS.	60
Ryc. 3. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego z RSS.	61
Ryc. 4. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego bez RSS.	62
Ryc. 5. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego z RSS.	63
Ryc. 6. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego bez RSS.	64

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	10
Tab. 2. Cena leku Keytruda® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).	12
Tab. 3. Cena leku Keytruda® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).	13
Tab. 4. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	20
Tab. 5. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.	21
Tab. 6. Odsetek chorych z międzybłoniakiem opłucnej na podstawie danych literaturowych.	22
Tab. 7. Liczba chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem opłucnej kwalifikujących się do stosowania chemioterapii.	22
Tab. 8. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.	24
Tab. 9. Szacowanie współczynnika progresji po platynach w raku urotelialnym.	25
Tab. 10. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji choroby po chemioterapii platynami.	26
Tab. 11. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, niezakwalifikowanych do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 10	26
Tab. 12. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	27
Tab. 13. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem przełyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	28
Tab. 14. Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	28
Tab. 15. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	30
Tab. 16. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	31
Tab. 17. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	32
Tab. 18. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	34
Tab. 19. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab może być stosowany.	34
Tab. 20. Oszacowania liczebności docelowej wskazanej we wniosku.	37
Tab. 21. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	39
Tab. 22. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.	40
Tab. 23. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	40

Tab. 24. Terapie stosowane w ramach scenariusza istniejącego.	42
Tab. 25. Udział terapii stosowanych w ramach scenariusza nowego.	43
Tab. 26. Koszt zakupu leków.	44
Tab. 27. Koszt podania leków.	45
Tab. 28. Koszty monitorowania leczenia.	46
Tab. 29. Koszty operacji.....	46
Tab. 30. Koszty radioterapii.....	47
Tab. 31. Odsetek operacji i radioterapii przeprowadzanych w stanie L/SR (populacja CPS ≥ 1).	47
Tab. 32. Udział w rynku poszczególnych terapii systemowych stosowanych w stanie L/SR (populacja CPS ≥ 1).....	47
Tab. 33. Udział w rynku schematów pierwszej linii leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja CPS ≥ 1).....	49
Tab. 34. Udział w rynku schematów drugiej linii leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja CPS ≥ 1).....	50
Tab. 35. Tygodniowe zużycie zasobów w stanie EF.	51
Tab. 36. Tygodniowe zużycie zasobów w stanie L/SR i IRP.	51
Tab. 37. Jednorazowe koszty zużycia zasobów.....	52
Tab. 38. Koszt leczenia zaburzeń krwi.....	53
Tab. 39. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	53
Tab. 40. Koszt opieki paliatywnej (Zarządzenie Prezesa NFZ 54/2024/DSOZ, Wilczkowski 2024, NFZ Informatora o Umowach).	54
Tab. 41. Podsumowanie kluczowych założeń modelu.	54
Tab. 42. Podsumowanie parametrów kosztowych.	56
Tab. 43. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego.	59
Tab. 44. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	61
Tab. 45. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.	63
Tab. 46. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.....	65
Tab. 47. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.....	65
Tab. 48. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	74

Bibliografia

- ACS 2016 American Cancer Society, Cancer Treatment & Survivorship, Facts&Figures, 2016-2017.
- AE Keytruda ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Analiza kliniczna. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2025.
- AKL Keytruda ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Analiza kliniczna. Analiza kliniczna Warszawa, 2025.
- Aly 2020 Aly A, Johnson C, Doleh Y, Chirikov V, Botteman M, Shenolikar R, Hussain A. The Real-World Lifetime Economic Burden of Urothelial Carcinoma by Stage at Diagnosis. J Clin Pathw. 2020 May;6(4):51-60.
- APD Keytruda ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Analiza kliniczna. Analiza problemu zdrowotnego. Warszawa, 2025.
- Andre 2020 André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
- Andreassen 2016 BK Andreassen B Aagnes R Gislefoss M Andreassen R Wahlqvist. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. BMC Cancer. 2016 Oct 13;16(1):799. doi: 10.1186/s12885-016-2832-x.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3, 2016.
- AOTMiT 2020 Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/RPT/2020%2009%2002%20WOT%20Opdivo%20RDTL%20raport%20BIP.pdf [dostęp: 08.12.2025 r.].
- AWA Keytruda 2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” Analiza weryfikacyjna. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/140/AWA/140_AWA_OT.423.1.44.2023_Keytruda_25.01.24_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 08.12.2025 r.].
- AWA Bavencio Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
- Aziz 2020 Aziz A, Raza SJ, Davaro F, May A, Siddiqui S, Hamilton Z. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2020 Oct 13;S1558-7673(20)30227-5.
- Beebe-Dimmer 2016 Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, Dalvi TB, Garabrant DH, et al. Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. Clin Epidemiol, 2016, 8: 743-750.
- Bharthuar 2012 Bharthuar A. Metastatic renal cell carcinoma: Current scenario and future trends. South Asian J Cancer. 2012;1(1):30-35.
- Bhatt 2012 Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. Expert Rev Anticancer Ther. 2012 Jul;12(7):929-39.

BIA Bavencio 2021	Kaczor M, Wójcik R. Analiza wpływu na budżet płatnika. Bavencio® (awelumab). Kraków 2021. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AW/169_AW_OT.4231.58.2021_Bavencio_BIA.pdf [dostęp: 08.12.2025 r.]
BIA Keytruda 2024	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
BIA Keytruda 2024a	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2024. HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2024.
BIA Keytruda 2024b	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka urotelialnego Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2024.
BIA Keytruda 2024c	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020.
BIA Keytruda 2025	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2025.
BIA Keytruda 2018	HTA consulting. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2018.
BIA Keytruda 2020	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020.
Bloudek 2023	Bloudek L, Wright P, McKay C et al. Systematic Literature Review (SLR) and Network Meta-Analysis (NMA) of First-Line Therapies (1L) for Locally Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma (la/mUC). Curr Oncol 2023;30(4):3637-3647.
CADTH PEM	CADTH Reimbursement Recommendation. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0280%20Keytruda%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20January%205%2C%202023%20-%20For%20posting.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
Cairns 2011	Cairns P. Renal cell carcinoma. Cancer Biomarkers 2011;9:461-73.
Cancer research UK 2017	Cancer Research UK, Oesophageal cancer, https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/diagnosis-and-treatment#heading-Three [dostęp: 18.11.2024]
Cardoso 2018	Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, Mayer M. (2018). Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015). The Breast, 39, 131-138.
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda® (pembrolizumab). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.11.2025 r.].
Cotes Sanchis 2020	Cotes Sanchis 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.
- Crow 2003** Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. *BJU Int.* 2003 Oct;92(6):563-6.
- Danese 2022** Danese MD, Daumont M, Nwokeji E, Gleeson M, Penrod JR, Lubeck D. Treatment patterns and outcomes in older patients with advanced malignant pleural mesothelioma: Analyses of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022 Sep;5(9):e1568.
- D’cruz 2013** D’cruz A, Lin T, Anand A, et al. Consensus recommendations for management of head and neck cancer in Asian countries: a review of international guidelines. *Oral oncology.* 2013;49(9):872-877.
- Dicken 2005** Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 2005 Jan;241(1):27-39. doi: 10.1097/01.sla.0000149300.28588.23. PMID: 15621988; PMCID: PMC1356843.
- DiGliotti 2007** L Dogliotti, G Carteni, S Siena, O Bertetto, A Martoni, A Bono, D Amadori, H Onat, L Marini. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol.* 2007 Jul;52(1):134-41. doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.029.
- Donizy 2015** Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. (2015) Paucity of tumorinfiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. *Anticancer Res.* 35(1):351-358.
- Enewold 2017** Enewold L, Sharon E, Thomas, A. Patterns of care and survival among patients with malignant mesothelioma in the United States. *Lung Cancer,* 2017, 112: 102-108.
- Eylert 2013** Eylert MF, Hounsom L, Verne J, Bahl A, Jefferies ER, Persad RA. Prognosis is deteriorating for upper tract urothelial cancer: data for England 1985-2010. *BJU Int.* 2013 Jul;112(2):E107-13.
- Ferris 2016** Ferris Robert, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med,* 2016, 375(19), 1856-1867.
- Galsky 2013** Galsky M.D., et al., Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:15_suppl, 4525-4525. https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4525 [dostęp: 25.11.2025 r.]
- Gatalica 2016** Gatalica Z, et al. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer.* 2016 Jul;15(3):405-12. doi: 10.1007/s10689-016-9884-6.
- Gilbert 2009** Gilbert R, Devries-Aboud M, Winkquist E, Waldron J, McQuestion M. The management of head and neck cancer in Ontario. *Cancer Care Ontario;* 2009.
- Grégoire 2010** Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E, group EEEgw. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology.* 2010;21(suppl_5):v184-v186.
- Guan 2021** Guan WL, et al. The Impact of Mismatch Repair Status on Prognosis of Patients with Gastric Cancer: A Multicenter Analysis. *Front Oncol.* 2021 Nov 25;11:712760. doi: 10.3389/fonc.2021.712760. PMID: 34900669; PMCID: PMC8655239.

Guzel 2011	Guzel Z. Zaawansowany rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Możliwości i wyniki zastosowania współczesnych metod terapeutycznych. <i>Gastroenterol Klin</i> 2011; 1: 17-35.
Janjigian 2013	Yelena Y Janjigian, Nerissa Viola-Villegas, Jason P Holland, Vadim Divilov, Sean D Carlin, Erica M Gomes-DaGama, Gabriela Chiosis, Gregory Carbonetti, Elisa de Stanchina, Jason S Lewis. Monitoring afatinib treatment in HER2-positive gastric cancer with 18F-FDG and 89Zr-trastuzumab PET. <i>J Nucl Med</i> . 2013 Jun;54(6):936-43. doi: 10.2967/jnumed.112.110239. Epub 2013 Apr 11.
Johnstone 2014	Johnstone TC, Lippard SJ. The chiral potential of phenanthriplatin and its influence on guanine binding. <i>J Am Chem Soc</i> . 2014 Feb 5;136(5):2126-34. doi: 10.1021/ja4125115. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24417436; PMCID: PMC3937553.
KEYNOTE-048	Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesia R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7. Epub 2019 Nov 1. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2020 Jan 25;395(10220):272. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30116-1. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2020 Feb 22;395(10224):564. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30254-3. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2021 Jun 12;397(10291):2252.
KEYNOTYE-689	Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, Chernock R, Tahara M, Harrington KJ, Klochikhin AL, Braña I, Vasconcelos Alves G, Hughes BGM, Oliva M, Pinto Figueiredo Lima I, Ueda T, Rutkowski T, Schroeder U, Mauz PS, Fuereder T, Laban S, Oridate N, Popovtzer A, Mach N, Korobko Y, Costa DA, Hooda-Nehra A, Rodriguez CP, Bell RB, Manschot C, Benjamin K, Gumuscu B, Adkins D; KEYNOTE-689 Investigators. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2025 Jul 3;393(1):37-50.
Komunikat DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8856.html [dostęp: 08.12.2025 r.].
Komunikat Prezesa AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/ [dostęp: 08.12.2025 r.].
Kovac 2012	Kovac V, Zwitter M, Zagar T. Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients, <i>Radiol Oncol</i> , 2012, 46(2): 136-144.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 08.12.2025 r.]
Łasińska 2013	Łasińska I, Kwinta Ł, Litwiniuk M, Wysocki PJ. (2013). Leczenie okołooperacyjne gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz żołądka: nowe standardy postępowania i kontrowersje. <i>OncoReview</i> , 3(1), 11-17.
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in

	Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. Journal of Health Policy and Outcomes Research. 2012;2:41-47.
Ma 2020	X Ma, MS; L Long; S Moon; B JS Adamson, SS Baxi. Comparison of Population Characteristics in Real-World Clinical Oncology Databases in the US: Flatiron Health, SEER, and NPCR. 2023, https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037143
Mesia 2013	Mesía R, Pastor M, Grau J, Del Barco E. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. Clinical and Translational Oncology. 2013;15(12):1018-1024.
Molinari Mesothelioma	Molinari L, Stevenson J. Mesothelioma Types by Location. Mesothelioma.com. https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/#author-bio [dostęp: 02.10.2023 r.]
MPZ 2015	Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015. https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
NCI NIH	National Cancer Institute. https://www.cancer.gov/types/kidney/patient/kidney-treatment-pdq [dostęp: 08.12.2025 r.]
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 1.2026. Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf [dostęp: 18.12.2025 r.].
Negoi 2015	Negoi I, Paun S, Hostiuc S, Stoica B, Tanase I, Negoi RI, Beuran M. Most small bowel cancers are revealed by a complication. Einstein (Sao Paulo). 2015 Oct-Dec;13(4):500-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3380. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26676271; PMCID: PMC4878621.
Neugut 2001	Neugut AI, Marvin MR, Chabot JA. Adenocarcinoma of the small bowel. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001. PMID: 21028753.
Neumann 2013	Neumann V, Löseke S, Nowak D, Herth FJ, Tannapfel A. Malignant Pleural Mesothelioma, Dtsch Arztebl Int 2013; 110(18): 319-26.
NFZ Informator o umowach	Narodowy Fundusz Zdrowia. https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ [dostęp: 08.12.2025 r.]
Niegisch 2018	Niegisch G. Et al., A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. J Cancer. 2018 Mar 29;9(8):1337-1348. doi: 10.7150/jca.23162.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/091/REK/2025%2006%2025%20Obwieszczenie%20Rekomendacja%2072%202025.pdf [dostęp: 08.12.2025 r.]. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki

	zdrowotnej https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc [dostęp: 08.12.2025 r.].
Program Polityki Zdrowotnej	Ogólnopolski program profilaktyki zdrowotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Aktualizacja na dzień 07.08.2014. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [dostęp: 17.11.2025 r.]
Raeshire 2016	Raeshire MC, Gormly K, Neuhaus SJ, Kotasek D, James C. Primary pericardial mesothelioma presenting as multiple pericardial masses on CT. <i>BJR Case Rep.</i> 2016 Nov 12;2(1):20150295.
Raport EMA	European Medicines Agency (EMA). Keytruda® (pembrolizumab). Assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 24.02.2025 r.]
Robinson 2012	Robinson, B. M., Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. <i>Ann Cardiothorac Surg</i> , 2012, 1(4): 491-496.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Ryś-Bednarska 2012	Ryś-Bednarska, M., & Romanowicz, H. (2012). Potrójnie ujemny rak piersi- diagnostyka i leczenie. <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> , 62(6), 450-454.
Scognamiglio 2017	Scognamiglio, T., & Chen, Y. T. (2018). Beyond the percentages of PD-L1-positive tumor cells: induced versus constitutive PD-L1 expression in primary and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. <i>Head and Neck Pathology</i> , 12(2), 221-229.
Seer 2021	Cancer Stat Facts: Uterine Cancer, 2021, https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html , [Ostatni dostęp: 28.02.2022]
Shaville 2017	Shaville R., Vavra-Musser K., Lee J., Brooks J., Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma, <i>Lung Cancer Int.</i> , 2017: 2782590.
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 08.12.2025 r.].
Stein 2001	Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. <i>J Clin Oncol.</i> 2001 Feb 1;19(3):666-75.
Syeda 2020	Syeda S, Chen L, Hou JY, Tergas AI, Khoury-Collado F, Melamed A, Wright JD. (2019). Chemotherapy, radiation, or combination therapy for stage III uterine cancer. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 134(1), 17.
Szylberg 2020	Szylberg Ł, Antoniewicz E, Olszewski W, Kowalewski A, Zdrenka M, Dziekan, B, Marszałek, A. (2021). PD-L1 expression in triple-negative breast cancer: a cross-sectional study in a Polish population. <i>Polish Journal of Pathology</i> , 71(4), 301-306.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

	https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250000907 [dostęp 05.12.2025 r.].
Waterhouse 2021	Waterhouse D., Nwokeji E., Boyd M., et al., Treatment Patterns and Outcomes of Advanced Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) Patients in a Community Practice Setting. Presented at the IASLC World Conference on Lung Cancer; September 7-10, 2019; Barcelona, Spain.
Xu 2020	Xu W, He Y, Wang Y, Li X, Young J, Ioannidis J, Theodoratou E. (2020). Risk factors and risk prediction models for colorectal cancer metastasis and recurrence: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. <i>BMC medicine</i> , 18(1), 1-19.
Yu 2021	Yu J, Zhang X, Huang Q, Tan S, Xiong X, Gou H. Rare DNA Mismatch Repair-Related Protein Loss in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma and Their Response to Immunotherapy. <i>Cancer Manag Res</i> . 2021 May 31;13:4283-4290.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 08.12.2025 r.]
Zhang 2013	Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. <i>World J Gastroenterol</i> . 2013;19(34):5598-5606.