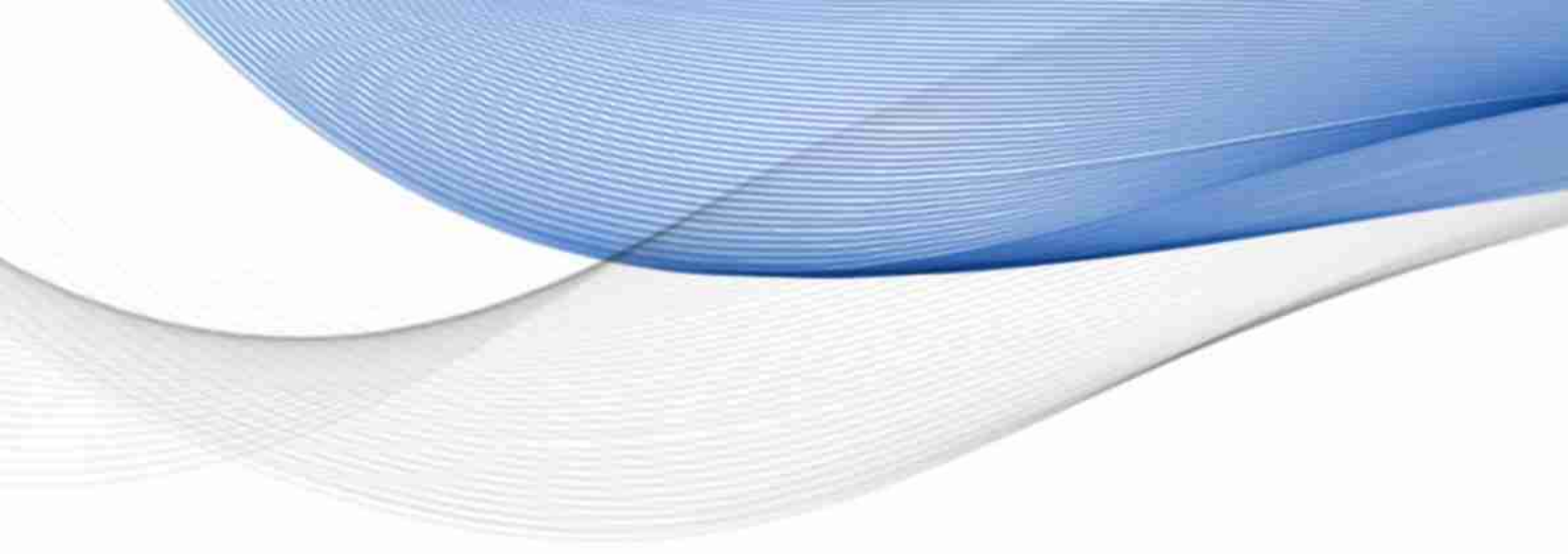




Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka.....	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry	12
2.1.1.2 NDRP.....	14
2.1.1.3 Chłoniak Hodgkina	15
2.1.1.4 Rak urotelialny	16
2.1.1.5 Rak głowy i szyi	20
2.1.1.6 Rak przełyku oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego.....	21
2.1.1.7 Rak nerkowokomórkowy	22
2.1.1.8 Rak jelita grubego	23
2.1.1.9 Rak piersi	24
2.1.1.10 Rak endometrium	25
2.1.1.11 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych	26
2.1.1.12 Rak dróg żółciowych	26
2.1.1.13 Rak żołądka oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego	27
2.1.1.14 Rak szyjki macicy	27
2.1.1.15 Podsumowanie	28
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	29
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	35
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	36
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	42
2.2 Opis modelu.....	42
2.3 Perspektywa analizy	44
2.4 Horyzont czasowy analizy	45
2.5 Analizowane koszty	45
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku	45
2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku ...	45
2.5.1.2 Koszty Keytruda®.....	47
2.5.2 Koszty chemioradioterapii	48
2.5.3 Koszty podania	52

2.5.3.1	Koszty podania pembrolizumabu z chemioradioterapią	52
2.5.3.2	Koszty podania chemioradioterapii	52
2.5.4	Koszty monitorowania leczenia	52
2.5.4.1	Diagnostyka i monitorowania w PL	53
2.5.4.2	Monitorowanie leczenia chemioradioterapią	53
2.5.4.3	Podsumowanie kosztów monitorowania przed progresją	54
2.5.4.4	Monitorowanie po progresji	54
2.5.5	Koszty kolejnych linii leczenia	55
2.5.5.1	Koszty leczenia po pierwszej progresji (PD1)	55
2.5.5.2	Koszty leczenia po drugiej progresji (PD2)	57
2.5.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	57
2.6	Scenariusze analizy	59
2.6.1	Scenariusz istniejący	59
2.6.2	Scenariusze nowe	59
2.7	Analiza wrażliwości	60
3	Wyniki	63
3.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	63
3.2	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	63
3.3	Scenariusz minimalny	67
3.4	Scenariusz maksymalny	71
3.5	Analiza wrażliwości	75
4	Ograniczenia i dyskusja	76
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	79
6	Wnioski	80
7	Aneks	81
7.1	Projekt programu lekowego	81
7.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	86
Spis rysunków		88
Spis tabel		89
Bibliografia		92

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASDK	Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CC	Rak szyjki macicy (ang. <i>cervical cancer</i>)
EBRT	Radioterapia wiązkami zewnętrznymi (ang. <i>external beam radiotherapy</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KN-826	Skrót akronimu badania KEYNOTE-826
KN-A18	Skrót akronimu badania KEYNOTE-A18
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.a.	Nie adekwatne
n.d.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD1	Postępująca choroba po dokładnie 1 zdarzeniu progresji (stan zdrowia modelu)
PD2	Postępująca choroba po 2 lub więcej zdarzeniach progresji (stan zdrowia modelu)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLN	Polski złoty
RDI	Względna intensywność dawki (<i>relative dosing intensity</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
ToT	Krzywa czasu trwania leczenia (ang. <i>time of treatment</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet decyzji o refundacji preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® stosowanym w skojarzeniu z chemioradioterapią (cisplatyna i radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) przeprowadzono na tle kosztów samej chemioradioterapii (z wykorzystaniem cisplatyny).

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o dane NFZ, [REDAKTOWANE] oraz przegląd literatury. W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków, monitorowania leczenia, zdarzeń niepożądanych i koszty w kolejnej linii leczenia. Nie zidentyfikowano innych kosztów różnicujących analizowane schematy leczenia. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) i leczenie całości populacji docelowej (100%) chemioradioterapią oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację Keytruda® w omawianym wskazaniu w ramach programu lekowego B.159. Poszczególne warianty różnią się szacowaną wielkością populacji docelowej.

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

Wyniki

Liczebność populacji, która mogłaby skorzystać z wnioskowanej technologii oszacowano na [REDAKTOWANE]

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

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

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

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

Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Keytruda® będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego. Należy jednocześnie wskazać, że obecnie w Polsce nie istnieje żaden program lekowy dotyczący leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy. Dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy (B.159) wskazania leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia, może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne. Schematy skojarzone z lekiem Keytruda® stanowią pierwsze i jedyne schematy immunoonkologiczne, których stosowanie wykazało wysoką skuteczność w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, który nie był poddany wcześniej radykalnemu leczeniu. Keytruda® w leczeniu skojarzonym z chemioradioterapią zapewnia znaczącą poprawę w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do leczenia standardowego cisplatyną z radioterapią, stanowiąc tym samym długo oczekiwany przełom w leczeniu nowotworów ginekologicznych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® stosowanym w skojarzeniu z chemioradioterapią (cisplatyna i radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej tj. cisplatyny z radioterapią.

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

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

Populacja (P)	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.
Interwencja (I)	Keytruda® (pembrolizumab) stosowana zgodnie z zapisami ChPL (początkowo w skojarzeniu z chemioradioterapią* (5 podań), a następnie w monoterapii)
Komparator (C)	Chemioradioterapia (z wykorzystaniem platyny)
Efekty (O)	• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu

*radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią

2 Metodyka

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

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

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

2.1 Populacja

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

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

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

- w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*):
 - w monoterapii, do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia,
- w leczeniu raka urotelialnego:
 - w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami,
 - w monoterapii, do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
 - w monoterapii, do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*):
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU), do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,
 - w monoterapii, do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ 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 przełyku:
 - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 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 poprzedniego wniosku refundacyjnego (BIA Keytruda 2024a). Oszacowania te zostały zaktualizowane i przedstawione w kolejnych podrozdziałach.

2.1.1.1 Czerniak złośliwy skóry

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

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

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

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

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

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

2.1.1.2 NDRP

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

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

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

Parametr	Odsetek	Wielkość populacji, 2025 r.
Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem płuca	n.d.	21 034
Pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym	85,00%	17 879
Pacjenci z przerzutowym NDRP		
Pacjenci z rakiem w IV stadium choroby	60,50%	10 817
Pacjenci z progresją ze stadium I-III do stadium IV	33,20%	2 345
Łącznie pacjenci z rakiem w IV stadium choroby i z progresją z I-III stadium do IV		13 161
Leczenie adjuwantowe za pomocą chemioterapii opartej na pochodnych platyny		

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

n.d. – nie dotyczy

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

- w monoterapii do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny – [REDACTED]
- w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS, ang. *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu *EGFR* lub *ALK* w tkance nowotworowej – **3 132**;
- w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu nieplaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu *EGFR* lub rearanżacja w genie *ALK* w tkance nowotworowej – **6 008**;
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nabpaklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych – **6 094**;
- w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii – **2 796**.

2.1.1.3 Chłoniak Hodgkina

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

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

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

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

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

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

2.1.1.4 Rak urotelialny

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

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

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

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

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów;

Tab. 5 Szacowanie współczynnika progresji po platynach.

Badanie	Współczynnik progresji	Populacja
Bamias 2004	29,31%	174
Bamias 2013	11,11%	126
Bellmunt 2012	15,00%	314
De Santis 2015	25,71%	35
DiGliotti 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%

[illegible]

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 536 pacjentów będzie stosowało karboplatinę ($1\,922 \cdot 80\% \cdot 34,86\%$). Dodatkowo wśród pacjentów z laUC lub mUC oszacowano pacjentów, którzy niekwalifikowali się do leczenia w I-linii ($20\% \cdot 1\,922 = 384$). 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) – $920 \cdot 29,7\% = 273$. Wykorzystano powyższe oszacowania i wartości (Tab. 7).

Tab. 7. 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.	2 730
Pacjenci, którzy otrzymują leczenie I-linii	70,40%	1 922
Pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii zawierającej platyny	80%	1 538
Pacjenci zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej platyny, lecz nie cisplatynę (założenia twórców modelu)	34,86%	536
Pacjenci niekwalifikowani do terapii zawierającej platyny	20%	384
Pacjenci, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (KN052)	29,7%	273

n.d. – nie dotyczy

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

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

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

n.d. – nie dotyczy

2.1.1.5 Rak głowy i szyi

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

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

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

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

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

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

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

2.1.1.6 Rak przełyku oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego

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

Odsetek pacjentów z przerzutowym rakiem przełyku przyjęto za publikacją Wu 2017 równy 50%, więc liczbę pacjentów oszacowano na 740 osób ($1479 \cdot 50\%$). Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przełyku przyjęto równy 81% (Cancer Research UK 2017), a więc populacja pacjentów wyniosłaby 599 osób ($740 \cdot 81\%$). 45% pacjentów leczonych na przerzutowego raka przełyku otrzymuje chemioterapię (Cancer Research UK 2017), dlatego oszacowano, że populacja pacjentów z przerzutowym, nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem przełyku, otrzymujących chemioterapię opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny wynosi 603 osoby ($1\,339 \cdot 45\%$) (por. Tab. 10).

W celu oszacowania populacji osób z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16), oszacowano liczbę zachorowań pacjentów z rakiem żołądka na podstawie danych KRN w populacji osób dorosłych (15+). Do otrzymanych wartości dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2021-2025. Przyjęto, że w 2025 r. będzie 4 681 pacjentów z rakiem żołądka.

Odsetek pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego wynosi 10% (Łasińska 2013), więc populacja pacjentów wynosi 468 osób ($4\,681 \cdot 10\%$). Wśród pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, 80% posiada HER-2 ujemnego gruczolakoraka (Janjigian 2013). Na tej podstawie oszacowano populację pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z HER-2 ujemnego gruczolakoraka na 374 osób ($468 \cdot 80\%$). 75% stanowią

pacjenci z przerzutami (Guzel 2011), co pozwala oszacować populację na 281 osób ($374 * 75\%$). Odsetek pacjentów z kolei z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ wynosi 27% (Scognamiglio 2017), dlatego populację pacjentów z przerzutowym, HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego, z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ oszacowano na **76 osoby** ($281 * 27\%$) (por. Tab. 11).

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

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

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

Tab. 11 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przelykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.

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

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

2.1.1.7 Rak nerkowokomórkowy

Populacja dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową

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

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

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

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

2.1.1.8 Rak jelita grubego

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

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

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

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

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

2.1.1.9 Rak piersi

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

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

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

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

n.d. – nie dotyczy

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

2.1.1.10 Rak endometrium

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

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

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

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

2.1.1.11 Rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych

Rak żołądka

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

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

Rak jelita cienkiego

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

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

Rak dróg żółciowych

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

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

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

Łączną liczbę pacjentów w tym wskazaniu oszacowano na 391.

2.1.1.12 Rak dróg żółciowych

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

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

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

2.1.1.13 Rak żołądka oraz rak połączenia przełykowo-żołądkowego

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

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

Łącznie w tym wskazaniu oszacowano liczbę pacjentów równą 2 414.

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

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

2.1.1.14 Rak szyjki macicy

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

Oszacowanie dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia przedstawiono w rozdziale 2.1.2. [REDACTED]

2.1.1.15 Podsumowanie

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

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

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
1.	dorośli i młodzież w wieku od 12 lat pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem	1 278
2.	dorośli i młodzież w wieku od 12 lat pacjenci z leczonym adjuwantowo czerniakiem stopnia IIB, IIC lub III po całkowitej resekcji	607
3.	dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu (leczenie adjuwantowe) oraz po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny (leczenie neoadjuwantowe)	■
4.	dorośli pacjenci z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej	3 132
5.	dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanzacja w genie <i>ALK</i> w tkance nowotworowej	6 008
6.	dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami	6 094
7.	w monoterapii w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	2 796
8.	Pacjenci dorośli oraz dzieci w wieku od 3 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia	284
9.	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	■
10.	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	273
11.	pacjenci z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami	1 093
12.	dorośli pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym w monoterapii w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu, u których ekspresja PD-L1 wynosi ≥ 1	258
13.	pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowym lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	76
14.	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym	1 218
15.	pacjenci po radykalnej lub oszczędzającej nefrektomii z typem jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowy z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki oraz pacjenci w stadium M1NED raka nerki	1 489
16.	w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)	650
17.	w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny, u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub	650

L.p.	Populacja	Wielkość populacji, 2025 r.
	z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)	
18.	dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 leczenia chemioterapią	76
19.	dorośle pacjentki z potrójnie ujemnym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 10 , którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii powiązanej z przerzutami	66
20.	leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe u dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu	2 563
21.	dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny, i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii	569
22.	dorośle pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikują się do leczenia układowego i które nie były wcześniej leczone za pomocą chemioterapii systemowej	■
23.	dorośli pacjenci z MSI-H lub dMMR z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii,	391
24.	dorośle kobiety z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	1 600
25.	dorośle pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia	■
26.	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim lub ujemnym gruczolakiem żołądka lub gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	2 414
27.	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem dróg żółciowych	618
RAZEM		39 730

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

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej produktu Keytruda® obejmuje dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego

raka szyjki macicy (B.159). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona planowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego:

- nowozdiagnozowany, lokalnie zaawansowany rak szyjki macicy w stopniu III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.,
- wiek powyżej 18 roku życia,
- brak wcześniejszego stosowania terapii systemowej, immunoterapii, radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy,
- stan sprawności 0-1 według skali ECOG.

Proponowaną treść programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

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

Chorzy z rakiem szyjki macicy

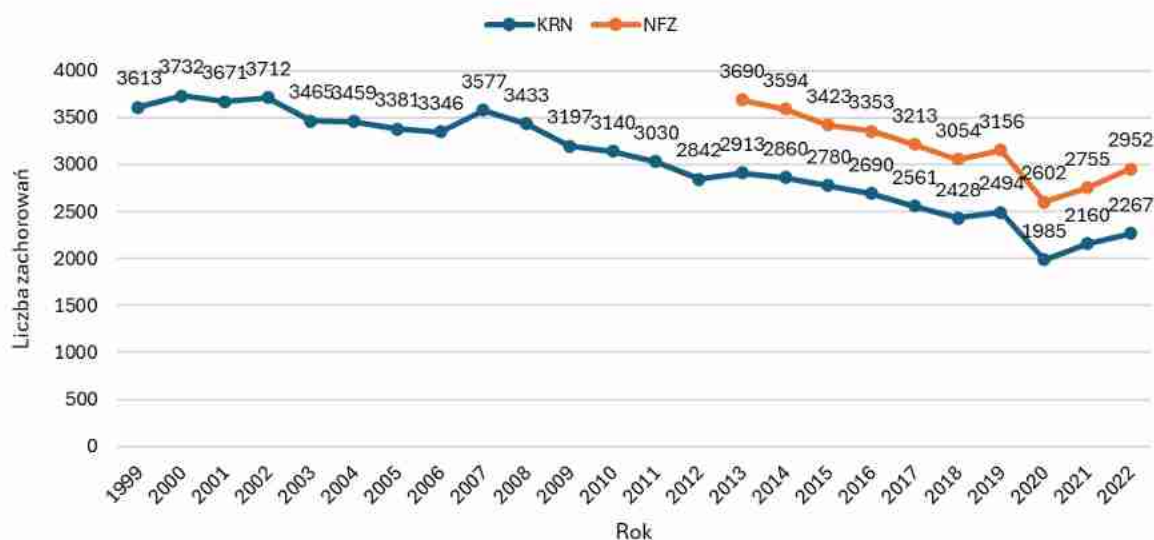
Najnowsze dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za 2022 rok wskazują, że liczba zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce wyniosła 2952. Według danych NFZ między 2013 a 2022 roku odnotowano blisko 32 tys. przypadków zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce (NFZ 2022). Dane z ostatniej dekady wskazują na stopniowy, ale stały spadek zapadalności na raka szyjki macicy. Mimo, iż tendencja zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce jest spadkowa (obecne zachwianie ogólnej tendencji jest prawdopodobnie konsekwencją zależności diagnostycznych związanych z pandemią COVID-19) (Ryc. 1), to i tak wielu Polek nie udaje się co roku uchronić przed rakiem szyjki macicy.

Wysoka częstość występowania raka szyjki macicy w Polsce może być spowodowana wysokim wskaźnikiem zakażeń HPV, niskim wskaźnikiem szczepień i nieoptymalnym wdrożeniem programu badań przesiewowych. Dane z Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wskazują na stały roczny wzrost odsetka pacjentek, które miały cytologię przed diagnozą raka szyjki macicy. Odsetek pacjentek, które poddały się cytologii wzrósł z 22% do 40% w latach 2013 - 2022. Przed czerwcem 2023 roku szczepienia przeciwko HPV w Polsce były zalecane, jednak nie były powszechnie dostępne, a finansowanie publiczne ograniczało się do programów realizowanych przez niektóre samorządy. W rezultacie zaszczepionych zostało 10% Polaków, w porównaniu do blisko 90% w Islandii czy Wielkiej Brytanii. Szczepienia przeciwko HPV czy programy badań przesiewowych mają na celu zmniejszenie częstości występowania CC do poziomów osiąganych w krajach Europy Zachodniej. Trendy eliminacji raka w Polsce nie przyspieszają jednak wystarczająco, a obecne wysiłki profilaktyczne nie spełniają oczekiwań (Seweryn 2024).

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2022 rok wskazują, że liczba zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce wyniosła 2267 (KRN). W raporcie Więckowska i in. analizie poddano najważniejsze pod kątem występowania nowotwory żeńskich narządów płciowych, w tym raka szyjki macicy. W wyniku analizy ustalono, że baza KRN cechuje się niedoszacowaniem rzędu 25-30%. Na podstawie analizy świadczeń udzielonych chorym w ramach leczenia szpitalnego lub w ramach AOS/ASDK stwierdzono, że w latach 2010-2012 rocznie 2,7 tys. - 3 tys. pacjentów nie jest rejestrowanych w bazie KRN. Ostatecznie, po dokonaniu korekty danych raportowanych do KRN, ustalono że zachorowalność na nowotwór szyjki macicy rejestrowana w latach 2010-2012 obejmuje 72,3% rzeczywistych przypadków zachorowań (Tab. 17) (Więckowska 2015).

Bezpośrednie porównanie liczb zachorowań raportowanych do NFZ i KRN również wskazuje na istotne różnice, natomiast brak jest wiążących wniosków, które źródło danych prezentuje wyższą wiarygodność. W zakresie pokrywających się danych za lata 2014-2022 niedoszacowanie danych KRN, względem danych NFZ, oszacowano na poziomie od 19% do 24%, odpowiednio w 2015 i 2020 roku. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że różnica wydaje się mieć charakter systematyczny - dynamika zmian prezentuje się spójnie w obydwu źródłach. Podobnie do danych NFZ, dane KRN za lata 1999-2021 także wskazują na tendencję spadkową zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce (Ryc. 1).

Ryc. 1. Porównanie liczby zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce według dostępnych danych KRN i NFZ.



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

Rok	Zachorowalność wg danych KRN	Zachorowalność po korekcie o dane z NFZ	Niedoszacowanie danych KRN (%)
2010	3091	4113	24,8%
2011	2993	4065	26,4%
2012	2684	3932	31,7%
Średnie niedoszacowanie danych KRN			27,7%

Biorąc pod uwagę omówioną powyżej istotną różnicę pomiędzy danymi raportowanymi przez NFZ oraz KRN oraz mając na względzie nadrzędną potrzebę zabezpieczenia interesu płatnika publicznego, jako źródło założeń do oszacowania liczby nowych zachorowań na raka szyjki macicy w ciągu roku, konserwatywnie przyjęto dane NFZ.

Do danych NFZ dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka szyjki macicy w latach 2023-2027 (Tab. 18). W związku z przyjętym 2-letnim horyzontem analizy wpływu na budżet oraz mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje II połowę 2025, cały 2026 i I połowę 2027 roku. W celu

oszacowania liczby zachorowań w I i II roku horyzontu BIA wyznaczono średnią arytmetyczną z danych estymowanych na lata odpowiednio 2025/2026 i 2026/2027. Zatem szacowana liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy w I i II roku horyzontu BIA wynosi odpowiednio 2337 i 2232 (Tab. 19).

Tab. 18. Liczba nowych zachorowań na raka szyjki macicy w populacji osób dorosłych według danych NFZ (NFZ 2022).

Rok	Zachorowalność	Źródło
2013	3688	Dane NFZ
2014	3593	
2015	3420	
2016	3349	
2017	3211	
2018	3053	
2019	3155	
2020	2601	
2021	2754	
2022	2952	
2023	2600	Obliczenia własne (ekstrapolacja danych NFZ)
2024	2495	
2025	2390	
2026	2285	
2027	2180	

Tab. 19. Liczebność pacjentek z rakiem szyjki macicy w 1. i 2. roku horyzontu BIA.

Parametr	I. rok BIA	II. rok BIA	Źródło
Zachorowalność na CC	2337	2232	NFZ 2022, ekstrapolacja danych

Wnioskowaną populację chorych stanowią pacjentki z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014. W celu oszacowania rozkładu pacjentek między stopnie zaawansowania raka szyjki macicy wg skali FIGO, w tym także z uwzględnieniem stopnia IVA, analizie poddano dane z badania Quinn 2006 (za BIA dla Keytruda® dot. leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, a tym samym za BIA dla leku Avastin®) oraz badanie Basta 2019 (Basta 2019, BIA Keytruda 2024c, BIA Avastin 2020, Quinn 2006). Badania te stanowią jedyne odnalezione źródła danych dotyczące pacjentek z rakiem szyjki macicy z podziałem na stopnie zaawansowania, z uwzględnieniem stopnia IVA. Badanie Quinn 2006 miało charakter międzynarodowy i obejmowało 15 081 pacjentek z rakiem szyjki macicy, w tym 725 (4,8%) pacjentek z populacji Polski. Badanie Quinn 2006 obejmowało lata 1999-2001 (Quinn 2006). Z kolei badanie Basta 2019 przeprowadzone zostało w 16 ośrodkach onkologicznych w Polsce i obejmowało 1145 pacjentek leczonych w latach 2002-2014 (Basta 2019). Wyniki obu badań dotyczące rozkładu stadiów zaawansowania raka szyjki macicy zamieszczono w Tab. 20. Sumaryczne odsetki pacjentek w stopniu III i IVA w obu badaniach były do siebie zbliżone tj. 24,8% vs. 23,4%, odpowiednio w badaniu Quinn 2006 i Basta 2019. Z racji tego, że badanie Basta 2019 przedstawia bardziej aktualne dane w porównaniu do badania

Tab. 20. Rozkład stopnia III-IVA wg FIGO 2014 wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy na podstawie danych z badania Quinn 2006 i Basta 2019.

Parametr	Źródło danych	Stadium zaawansowania raka szyjki macicy		
		III	IVA	SUMA
Rozkład wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy	Quinn 2006	21,6%	3,2%	24,8%
	Basta 2019	21,7%	1,7%	23,4%

Kolejnym krokiem do oszacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku było wyznaczenie odsetka pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA, które nie poddane były wcześniej terapii systemowej, immunoterapii, radykalnemu leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy, a które w I linii leczenia będą stosować chemioradioterapię. Z racji nieodnalezienia żadnych danych dotyczących polskiej populacji, które pozwoliłyby oszacować odsetek pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA, które w I linii leczenia mogłyby stosować pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią

[REDACTED]

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

Odsetek pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-1

Kolejnym warunkiem kwalifikacji do leczenia preparatem Keytruda® ma być stan sprawności według skali ECOG określony na stopień 0-1. W celu oszacowania liczby chorych z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stanie sprawności 0-1 wg skali ECOG wykonano przegląd danych epidemiologicznych. W wyniku powyższego odnaleziono 3 badania obejmujące pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy, w których określano status sprawności wg ECOG: Brau-Figueroa 2022, Coutinho 2024 i Perez-Regadera 2011. Odsetki pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu sprawności 0-1 wg ECOG wahały się od 81,3% do 97,4%. Szczegółowe wyniki ze wskazanych trzech badań przedstawiono w Tab. 22. Odsetek pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-1 przyjęto jako średnią z odsetków trzech badań, ważoną liczebnością populacji w danym badaniu. Tym samym odsetek pacjentek w stanie sprawności 0-1 wg ECOG przyjęto na poziomie 92,0%.

Tab. 22. Odsetek pacjentek ze stanem sprawności ECOG 0-1 na podstawie danych z trzech badań obejmujących pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy.

Badanie	Liczba pacjentek w badaniu	% pacjentek ze stanem ogólnym ECOG 0-1
Brau-Figueroa 2022*	189	97,4%
Coutinho 2024	300	92,7%
Perez-Regadera 2011**	112	81,3%
Średnia ważona liczbą populacji w badaniu		92,01%

*do badania kwalifikowano pacjentki w stanie sprawności ECOG 0-2
**do badania kwalifikowano zarówno pacjentki z nawrotami jak i bez nawrotów

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

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
1.	Liczba nowych zachorowań z powodu CC	2337	2232	NFZ 2022, ekstrapolacja danych (trend liniowy)
Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania wg FIGO 2014				
2.	% pacjentek w stadium III	21,7%		Basta 2019
	Liczba pacjentek	506	483	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% pacjentek w stadium IVA	1,7%		Basta 2019
	Liczba pacjentek	41	39	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Rozkład pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia				
4.	% w stadium III			
	Liczba pacjentek			
	% w stadium IVA			
	Liczba pacjentek			
5.	Suma pacjentek spełniających wszystkie powyższe warunki			

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
6.	% pacjentek z ECOG 0-1	92,0%		Brau-Figueroa 2022, Coutinho 2024 i Perez-Regadera 2011 (średnia ważona liczebnością populacji w badaniu)
	Liczba pacjentek	■	■	■

Tab. 24. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wskazanie	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Podstawowy	■	■	Rozdział 2.1.2, Tab. 23
Minimalny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 26
Maksymalny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 26

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

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

- B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”,
- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”,
- B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” (Obwieszczenie MZ).

Dane dotyczące liczby pacjentów, u których stosowana jest wnioskowana technologia pochodzą z okresowego sprawozdania z działalności NFZ za I półrocze 2024 roku. Zgodnie z tym źródłem informacji, w I połowie 2024 r. było łącznie 6 467 pacjentów leczonych pembrolizumabem w ramach ośmiu programów lekowych (Tab. 25). 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. 25. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

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

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

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

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

- oszacowanej liczebności populacji docelowej,

[REDACTED]

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

Na potrzeby przygotowania scenariusza minimalnego i maksymalnego oszacowań analizy wpływu na budżet testowano różne wartości odsetków zawężających populację, związanych z kryteriami kwalifikacji zawartymi w projekcie programu lekowego. Do parametrów, na podstawie których docelowa liczba pacjentów ulegała zmianie w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy należały: odsetek pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014, odsetek pacjentek kwalifikujących się do chemioradioterapii, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia, odsetek pacjentek w stanie sprawności ECOG 0-1. W odniesieniu do liczby zachorowań na raka szyjki macicy, nie odnaleziono równie wiarygodnych źródeł danych do tych publikowanych przez NFZ i KRN, przy czym dane KRN wydają się niedoszacowane względem danych NFZ, zatem przyjęcie zachorowalności na raka szyjki macicy na podstawie danych NFZ jest podejściem konserwatywnym (szczegółowy opis w podrozdziale 2.1.2).

W scenariuszu minimalnym analizy założono [REDACTED]

[REDACTED] oraz odsetek pacjentek w stanie sprawności ECOG 0-1. [REDACTED]

[REDACTED] W wariancie podstawowym analizy odsetek pacjentek w stanie sprawności ECOG 0-1 przyjęto na poziomie 92,0%, jako średnią ważoną liczebnością populacji z trzech badań, obejmujących pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy: Brau-Figueroa 2022, Coutinho 2024 i Perez-Regadera 2011. W wariancie minimalnym analizy odsetek pacjentek w stanie sprawności ECOG 0-1 oparto na średniej arytmetycznej odsetków wskazanych w każdym z trzech badań wymienionych powyżej tj. na poziomie 90,4%. Szczegóły dotyczące kwalifikacji poszczególnych odnalezionych badań do zawężenia populacji docelowej, zgodnie z kryteriami programu lekowego zamieszczono w podrozdziale 0. Przy powyższych założeniach populację docelową w scenariuszu minimalnym można oszacować na poziomie [REDACTED]. Szczegółowe wyniki przyjętych kryteriów zawężenia populacji docelowej w wariancie minimalnym przedstawiono w Tab. 26.

W scenariuszu maksymalnym analizy założono większy, w porównaniu do wariantu podstawowego, odsetek pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014 oraz [REDACTED]

[REDACTED] W wariancie podstawowym analizy odsetek pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014 przyjęto na poziomie odpowiednio 21,7% i 1,7% za danymi z publikacji Basta 2019. W przypadku wariantu maksymalnego odsetek pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014 przyjęto na poziomie odpowiednio 21,6% i 3,2%, za danymi z badania Quinn 2006. W scenariuszu podstawowym analizy zdecydowano się na uwzględnienie odsetków pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014 z publikacji Basta 2009, z racji tego, że przedstawione badanie było bardziej aktualne w odniesieniu do badania Quinn 2006 (okresy obserwacji odpowiednio 2002-2014 vs. 1999-2001) oraz obejmowało wyłącznie pacjentki z polskiej populacji. Badanie Quinn 2006 miało charakter międzynarodowy i obejmowało 15 081 pacjentek z rakiem szyjki macicy, w tym 725 (4,8%) pacjentek z populacji Polski. Niemniej jednak z racji tego, że badanie Quinn 2006 także obejmuje polską populację oraz dane z badania zostały uwzględnione w BIA dla Keytruda® dot. leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy (za BIA dla leku Avastin®) przedstawione w publikacji odsetki pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014 zostały uwzględnione również z niniejszym BIA, w ramach scenariusza maksymalnego analizy. [REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły dotyczące kwalifikacji poszczególnych odnalezionych badań do zawężenia populacji docelowej zgodnie z kryteriami programu lekowego zamieszczono w podrozdziale 0. Przy powyższych założeniach populację docelową w scenariuszu

maksymalnym można oszacować na poziomie [REDACTED]
[REDACTED] Szczegółowe wyniki przyjętych kryteriów zawężenia populacji docelowej w wariancie maksymalnym przedstawiono w Tab. 26.

Podsumowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym analizy przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w różnych wariantach analizy.

Krok	Parametr	Wariant analizy						Źródło
		Podstawowy		Minimalny		Maksymalny		
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
1.	Liczba nowych zachorowań z powodu CC	2337	2232	2337	2232	2337	2232	NFZ 2022, ekstrapolacja danych (trend liniowy)
Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania FIGO								
2.	% pacjentek w stadium III	21,7%		21,7%		21,6%		Wariant podst. i min.: Basta 2019 Wariant maks.: Quinn 2006
	Liczba pacjentek	506	483	506	483	505	482	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% pacjentek w stadium IVA	1,7%		1,7%		3,2%		Wariant podst. i min.: Basta 2019 Wariant maks.: Quinn 2006
	Liczba pacjentek	41	39	41	39	74	71	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Rozkład pacjentek kwalifikujących się do chemioradioterapii, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia								
3.	% w stadium III							
	Liczba pacjentek							
	% w stadium IVA							
	Liczba pacjentek							
4.	Suma pacjentek spełniających wszystkie powyższe warunki							

5.	% pacjentek z ECOG 0-1	92,0%		90,4%		92,0%		Wariant podst. i maks.: Brau-Figueroa 2022, Coutinho 2024 i Perez-Regadera 2011, średnia odsetków wskazanych w poszczególnych badaniach, ważona liczebnością populacji w badaniu Wariant min.: Brau-Figueroa 2022, Coutinho 2024 i Perez-Regadera 2011, średnia arytmetyczna odsetków wskazanych w poszczególnych badaniach
	Liczba pacjentek							

Tab. 27. Liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem w kolejnych latach refundacji w scenariuszach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym analizy.

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

W analizie założono stopniowe wchodzenie pacjentów do proponowanego programu lekowego. Szacowanie dynamiki osiągania populacji docelowej w kolejnych 2 latach trwania proponowanego programu lekowego oparto o [REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

41

Tab. 29. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

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

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.2-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 30. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	Rozdział 2.1.2, Tab. 24
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	6 467		Rozdział 2.1.3, Tab. 25 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 29
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 29
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 29

2.2 Opis modelu

Analizę wpływu na budżet (BIA) przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę (Ryc. 2).

Model BIA pozwala na porównanie przewidywanych kosztów scenariusza nowego (z refundacją pembrolizumabu u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA) do scenariusza istniejącego (brak refundacji pembrolizumabu) w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

Struktura modelu została opracowana zgodnie z opublikowanymi wytycznymi dotyczącymi modelowania analizy wpływu na budżet, opublikowanymi przez *International Society for*

Pharmacoeconomics and Outcomes (ISPOR). Model został skonstruowany w programie Microsoft Excel w celu oszacowania wpływu na budżet wprowadzenia refundacji pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego (stadium III-IVA) raka szyjki macicy w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Oszacowanie wpływu na budżet obejmowało następujące kroki:

- wyznaczenie liczby pacjentek rozpoczynających leczenie miejscowo zaawansowanego (stadium III-IVA) raka szyjki macicy na podstawie: zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce, odsetka pacjentek z miejscowo zaawansowanym (stadium III-IVA) rakiem szyjki macicy, odsetka pacjentek z miejscowo zaawansowanym (stadium III-IVA) rakiem szyjki macicy, które nie przeszły operacji, radioterapii ani terapii systemowej oraz odsetka pacjentek z ECOG 0-1,
- oszacowanie kosztów leczenia dla każdej terapii, na które składa się: koszt nabycia leków, koszt podania leków, koszt monitorowania leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych i koszt leczenia w kolejnej linii,
- obliczenie kosztu całkowitego jako ważonej sumy kosztów wszystkich opcji leczenia, gdzie wagi to udziały w rynku każdej opcji leczenia,
- obliczenie wpływu na budżet jako różnicy w koszcie całkowitym między scenariuszem nowym a istniejącym (referencyjnym).

Pacjenci uwzględnieni w modelu BIA to chore kwalifikujące się do leczenia miejscowo zaawansowanego (stadium III-IVA) raka szyjki macicy pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią (pembrolizumab + cisplatyna + radioterapia).

Pacjentki kwalifikujące się do leczenia pembrolizumabem z chemioradioterapią wchodziły do modelu co tydzień przez cały horyzont czasowy. Modelowana kohorta podążała za przewidywanym czasem leczenia (ToT, ang. *time on treatment*) dla każdego leku, tak aby otrzymać leczenie, któremu została przypisana.

Komparator został uwzględniony w modelu na podstawie jego obecnego udziału w rynku w Polsce w miejscowo zaawansowanym (stadium III-IVA) raku szyjki macicy.

Koszty uwzględnione w modelu obejmowały: nabycie leków, podawanie leków, monitorowanie leczenia, zdarzenia niepożądane i koszty leczenia w kolejnej linii dla wszystkich kwalifikujących się pacjentów.

Dane kliniczne oraz dane dotyczące dawkowania leków w modelu opierały się na charakterystykach produktów leczniczych i/lub randomizowanych badaniach klinicznych, jeśli były dostępne.

Parametry kliniczne w modelu obejmowały: informacje o dawkowaniu, przewidywanym czasie leczenia (ToT), dane dotyczące wykorzystania zasobów, dane dotyczące zdarzeń niepożądanych i dane dotyczące kolejnych terapii.

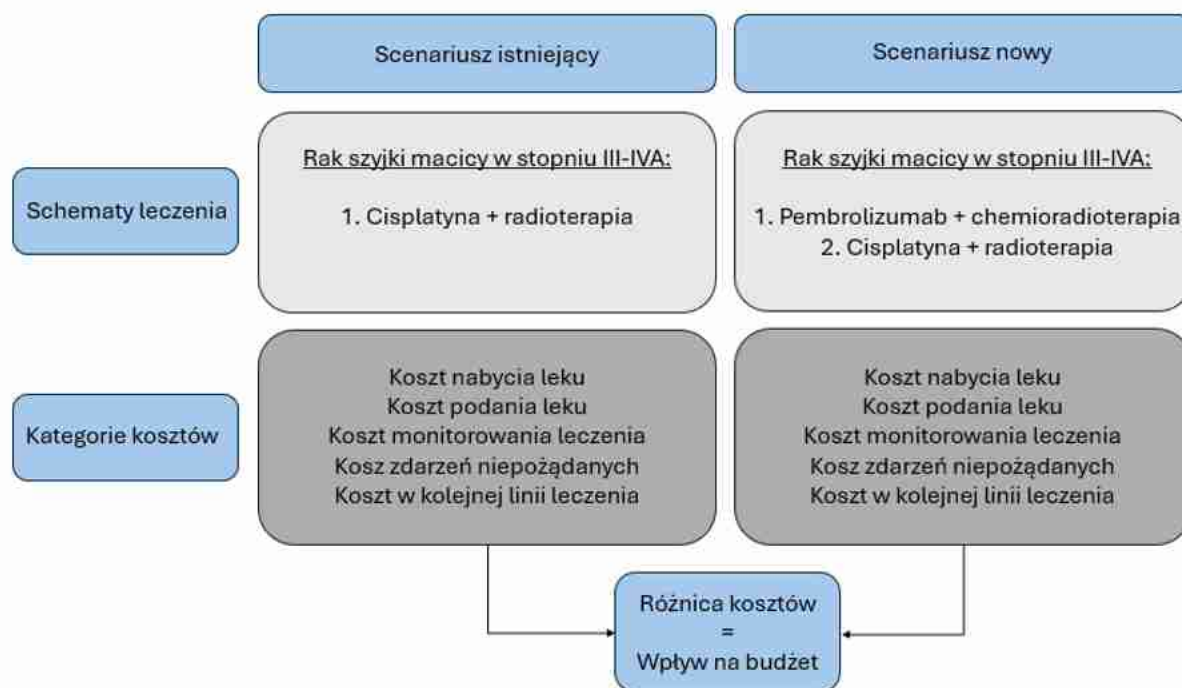
W modelu BIA w pierwszej kolejności wykorzystywane były dane pochodzące z badania KEY-NOTE-A18.

W modelu, dane wejściowe zostały pogrupowane w następujące kategorie:

- dane populacyjne: oszacowanie wielkości populacji pacjentów na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych,

- dane dotyczące udziału w rynku: obecne udziały w rynku i prognozowane udziały w rynku po wprowadzeniu pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią do leczenia miejscowo zaawansowanego (stadium III-IVA) raka szyjki macicy,
- dane dotyczące schematów leczenia: informacja o wielkości fiolek i cenie, sposób i częstotliwość podawania, częstotliwość monitorowania, względna intensywność dawki (RDI, ang. *relative dosing intensity*) oraz dane dotyczące czasu leczenia (ToT),
- koszty jednostkowe: koszty leków, koszty podawania leków, koszty monitorowania, koszty hospitalizacji z powodu AEs.

Ryc. 2. Schemat modelu wpływu na budżet.



2.3 Perspektywa analizy

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

Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Keytruda® w ramach programu lekowego B.159.

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

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

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy odpowiada czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata). Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. oszacowania analizy wpływu na budżet są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet, który nie może być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. Z kolei wytyczne AOTMiT zalecają stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. W ciągu 2-letniego horyzontu spodziewane jest ustalenie równowagi na rynku związane z malejącym trendem zapadalności na raka szyjki macicy oraz faktem, że leczenie pembrolizumabem jest ograniczone w czasie tj. zgodnie z ChPL prowadzone jest do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Zatem przyjęcie 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet jest usankcjonowane zarówno wytycznymi AOTMiT, zapisami wynikającym bezpośrednio z Ustawy refundacyjnej jak i spodziewanym ustaleniem równowagi na rynku.

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

2.5 Analizowane koszty

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

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty zdarzeń niepożądanych,
- koszty w kolejnej linii leczenia.

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

2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu

III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia, w trybie refundacji leku w ramach programu lekowego, jako dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy (B.159).

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

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

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

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

b) podobnej skuteczności.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”,
- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”,
- B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” (Obwieszczenie MZ).

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

2.5.1.2 Koszty Keytruda®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) skojarzonego początkowo z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii, stosowanego w leczeniu pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014), w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego (PL) B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie 7.1.

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

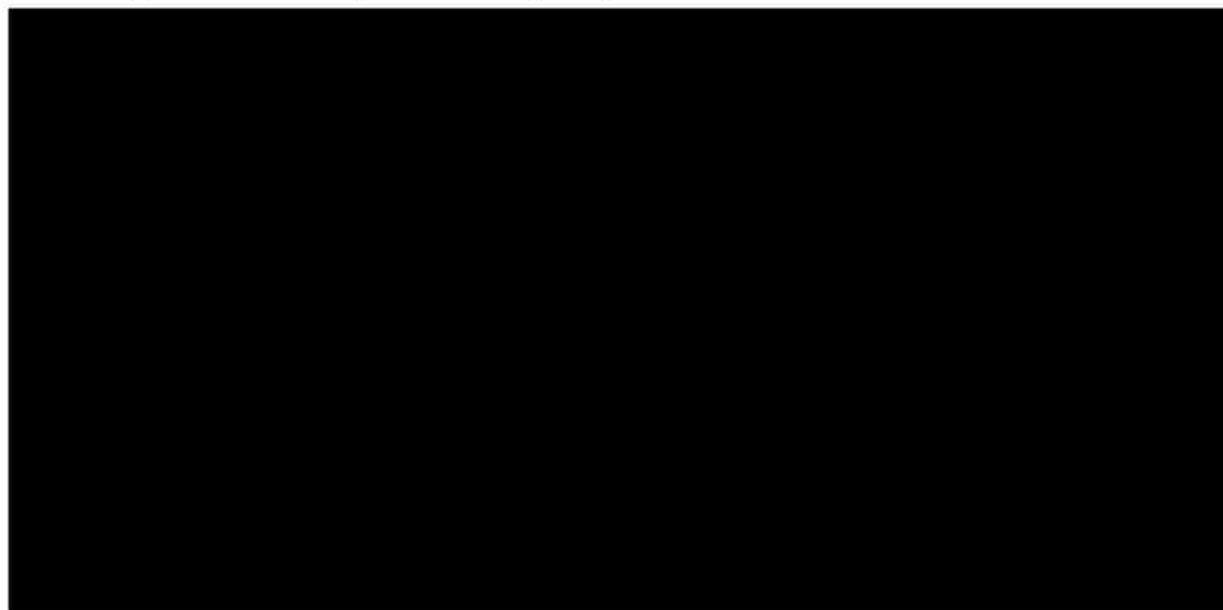
- 1 fiolka 4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml.

Wnioskowana cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®) wynosi 13 039,48 PLN (Tab. 31).

Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w Tab. 31.

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania we wskazaniu leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy pacjentkom należy podawać produkt leczniczy Keytruda® jednocześnie z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii. Produkt leczniczy Keytruda® może być podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub dawce 400 mg co 6 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące (ChPL Keytruda). Zgodnie z zapisem proponowanych zmian w PL B.159 w modelu ekonomicznym założono, że pembrolizumab będzie stosowany w skojarzeniu z chemioradioterapią w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez 5 pierwszych cykli, a następnie w monoterapii w dawce 400 mg co 6 tygodni. Założona w modelu średnia intensywność dawki jest równa 100%. W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący Keytruda® będą ją stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej TTD (ang. *time to discontinuation*) z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, *interim-analysis 2*) z uwzględnieniem założenia zawartego w ChPL i proponowanym zapisie PL o zakończeniu leczenia po 24 miesiącach.

Ryc. 3. Przebieg krzywej TTD dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, *interim-analysis 2*).



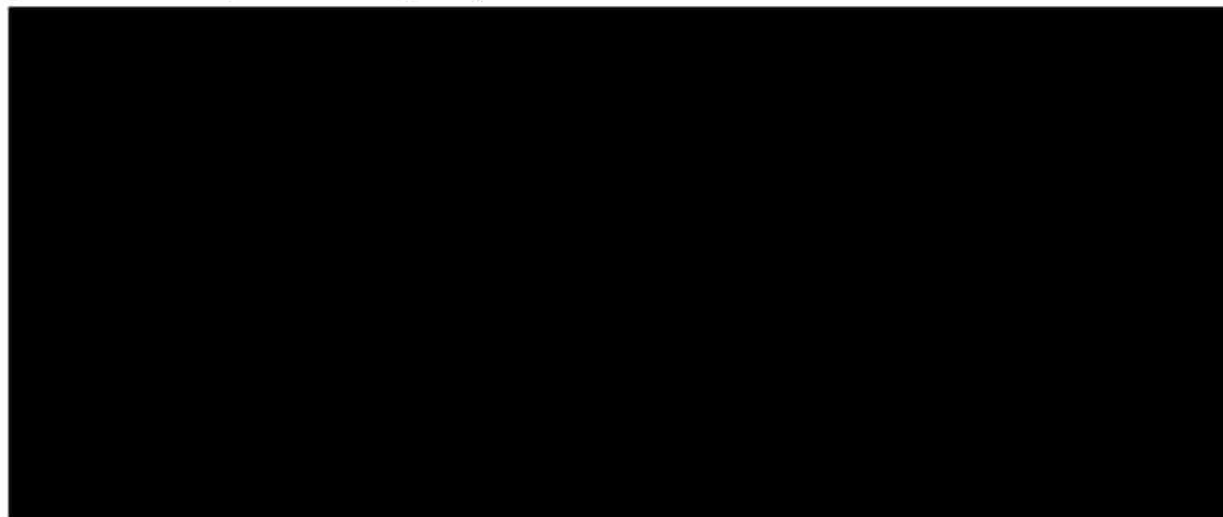
2.5.2 Koszty chemioradioterapii

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu początkowo z chemioradioterapią. Zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-A18 w skład chemioterapii wchodzi cisplatyna w dawce 40 mg/m² powierzchni ciała podawana raz w tygodniu przez okres 5 tygodni (podawana w trakcie początkowego okresu trwania radioterapii). Radioterapia jest podawana w okresie raz na 3 tygodnie (zgodnie z okresem podawania pembrolizumabu) i składa się z radioterapii z użyciem wiązek zewnętrznych (ang. *external beam radiotherapy*, EBRT) przez okres 40 dni, a następnie z brachyterapii. Charakterystyka chemioradioterapii nie różni się w zależności od terapii interwencyjną czy komparatorem.

Koszt za mg cisplatyny oszacowano na podstawie dostępnych danych refundacyjnych z ostatniego roku (DGL 2024, dane refundacyjne do czerwca 2024 r., Tab. 32). Wartość średniej powierzchni ciała, niezbędna do oszacowania potrzebnej dawki podania leku, uwzględniono w modelu ekonomicznym na podstawie wyników z badania KEYNOTE-A18.

W modelu założono średnią intensywność dawki na poziomie 100%. Średnią intensywność dawki określono jako stosunek liczby rzeczywistych cykli leczenia do liczby spodziewanych cykli w badaniu KEYNOTE-A18. Pacjenci stosujący cisplatynę będą ją stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej TTD z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, *interim-analysis 2*).

Ryc. 4. Przebieg krzywej TTD dla cisplatyny z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, *interim-analysis 2*).



Koszty radioterapii oraz brachyterapii oszacowano na podstawie odpowiednio wyceny świadczenia teleradioterapii radykalnej (Tab. 33) oraz wyceny świadczenia brachyterapii śródtkankowej (Tab. 34) (Zarządzenie 68/2024/DSOZ). Radioterapia (EBRT) u pacjentów będzie kontynuowana zgodnie z przebiegiem krzywej TTD z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, *interim-analysis 2*).

Tab. 31. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka pembrolizumabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS							
Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml	13 039,48	14 082,64	14 927,60	14 927,60	bezpłatny	100	149,2760

Tab. 32. Koszt za mg cisplatyny (DGL 2024).

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średnia intensywność dawki [%]	Liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
cisplatyna	40 mg/m ²	dożylnie	1 x na tyg.	100%	5 cykli	0,5011 zł	DGL 2024

Tab. 33. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 68/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
Hospitalizacje do teleradioterapii (20 seansów)		
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.	352,00
Teleradioterapia - za cały cykl leczenia		
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560,00
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501,00
Średni koszt teleradioterapii radykalnej		9 530,50
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)		16 570,50

Tab. 34. Koszty brachyterapii (Zarządzenie nr 68/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
Hospitalizacje do brachyterapii (20 seansów)		
5.52.01.0001554	Hospitalizacja do brachyterapii	399,00
Brachyterapia - za cały cykl leczenia		
5.07.01.0000062	Brachyterapia śródtkankowa/śródmaciczna w oparciu o planowanie 3D - aplikacje wielorazowe z podaniem jednej frakcji w trakcie jednej aplikacji	20 877,00
5.07.01.0000063	Brachyterapia śródtkankowa w oparciu o planowanie 3D - aplikacje jednorazowe z podaniem wielu frakcji	13 001,00
Średni koszt brachyterapii		16 939,00
Koszt całkowity (brachyterapia + hospitalizacja do brachyterapii)		17 338,00

Ryc. 5. Przebieg krzywej TTD dla radioterapii z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, interim-analysis 2).



2.5.3 Koszty podania

2.5.3.1 Koszty podania pembrolizumabu z chemioradioterapią

Podanie leku Keytruda® razem z chemioradioterapią będzie odbywać się w 1. dniu cyklu leczenia (21 dni) i rozliczane będzie w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 35.

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

Tab. 35. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 76/2024/DGL ujedn.

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

2.5.3.2 Koszty podania chemioradioterapii

W ramach oszacowania kosztu podania cisplatyny nie związanej z leczeniem w PL zdecydowano się uwzględnić „Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków”, ponieważ cisplatyna znajduje się w części A katalogu leków (Zarządzenie 78/2024/DGL ujedn.). Zgodnie z opisanym dawkowaniem podanie cisplatyny odbywa się w ciągu jednego dnia. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 36.

Przyjęte oszacowanie kosztu podania cisplatyny wynika m.in. z faktu, że podaż cisplatyny wymaga nawodnienia infuzją dożylną przez długi czas, w związku z czym podanie to nie może odbywać się w ramach AmbulATORYJNEJ Opieki Specjalistycznej (AOS). Podaż cisplatyny wymaga nawodnienia przed leczeniem - „infuzja dożylna 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość infuzji to co najmniej 1 litr. Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny: infuzja dożylna kolejnych 2 litrów z szybkością infuzji 100 do 200 ml na godzinę przez okres 6 do 12 godzin” (ChPL Cisplatin Ebewe).

Tab. 36. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.

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

2.5.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnią się w zależności od stanu przed progresją i po progresji. Przed progresją wyróżniamy koszty monitorowania związane z leczeniem w ramach PL pembrolizumabem z chemioradioterapią oraz w ramach leczenia samą chemioradioterapią.

Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnych linii leczenia, a częstość monitorowania będzie u nich taka sama jak przy leczeniu chemioradioterapią przed progresją.

2.5.4.1 Diagnostyka i monitorowania w PL

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” w modelu ekonomicznym założono, że koszty monitorowania chorych zakwalifikowanych do leczenia w PL będą równe ryczałtowi za diagnostykę w PL B.159. Oszacowanie tego kosztu przedstawiono w Tab. 37.

Z uwagi na fakt, że w rozliczeniach świadczeń PL B.159 nie uwzględnia się kwalifikacji do PL i weryfikacji jego skuteczności, również dla szacowania kosztów terapii lekiem Keytruda® nie uwzględniano kosztów kwalifikacji do PL.

Tab. 37. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.159 (Zarządzenie 76/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000255	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka szyjki macicy - 1 rok terapii	3 928,00
5.08.08.0000256	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka szyjki macicy - 2 i kolejny rok terapii	3 199,00
Średnia		3 563,50

2.5.4.2 Monitorowanie leczenia chemioradioterapią

Monitorowanie leczenia cisplatyną (w ramach chemioradioterapii) odbywa się w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (Tab. 38). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że monitorowanie to odbywać się będzie średnio raz na dwa miesiące (8 tygodni).

Tab. 38. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 78/2024/DGL ujedn.).

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

Po zakończeniu leczenia, ale jeszcze przed progresją, przyjęto założenie o monitorowaniu stanu pacjenta w ramach wizyt specjalistycznych. Założono, że wizyty będą odbywały się co 3 miesiące (12 tygodni). Koszt wizyty specjalistycznej oszacowano na podstawie wyceny świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (Tab. 39).

Tab. 39. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn.).

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

2.5.4.3 Podsumowanie kosztów monitorowania przed progresją

Podsumowanie kosztów monitorowania choroby przed progresją, w zależności od tego czy dotyczą one leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioradioterapią czy leczenia samą chemioradioterapią zestawiono w Tab. 40 oraz szczegółowo w modelu ekonomicznym. Na potrzeby działania modelu koszty te przeliczono na koszty tygodniowe.

Tab. 40. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją.

Rodzaj terapii	Stan przed progresją: (koszt tygodniowy)
Pembrolizumab + chemioradioterapia	68,53 zł
Chemioradioterapia (w trakcie leczenia)	33,80 zł
Chemioradioterapia (po zakończeniu leczenia)	3,67 zł

2.5.4.4 Monitorowanie po progresji

Koszty monitorowania leczenia w kolejnych liniach po pierwszej progresji nie różniły się w zależności od wcześniejszego leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioradioterapią czy samą chemioradioterapią. W ramach leczenia chemioterapią w kolejnych liniach uwzględniano koszty monitorowania wynikające ze świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (por. Tab. 38). Po zakończeniu leczenia chemioterapią w ramach kolejnych linii uwzględniano z kolei koszty monitorowania związane z odbywaniem wizyt specjalistycznych (por. Tab. 39). Podsumowanie oszacowania kosztów monitorowania po progresji przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia po pierwszej progresji.

Rodzaj terapii	Stan po pierwszej progresji: (koszt tygodniowy)
Pembrolizumab + chemioradioterapia	33,80 zł
Chemioradioterapia (w trakcie leczenia)	33,80 zł
Chemioradioterapia (po zakończeniu leczenia)	3,67 zł

2.5.5 Koszty kolejnych linii leczenia

2.5.5.1 Koszty leczenia po pierwszej progresji (PD1)

Koszty leczenia w stanie po pierwszej progresji choroby obejmowały koszty zastosowania chemioterapii. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i obowiązującą praktyką kliniczną w Polsce w ramach przerzutowego raka szyjki macicy w pierwszej linii w modelu ekonomicznym uwzględniono schemat leczenia chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. W skład chemioterapii wchodziły pochodne platyny (cisplatyna/karboplatyna) oraz paklitaksel.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz uwzględniając kryteria włączenia badania KEYNOTE-826 w skład schematów chemioterapii w kolejnej linii leczenia brano pod uwagę następujące substancje czynne: paklitaksel, bewacyzumab, karboplatyna oraz cisplatyna. Udziały poszczególnych substancji czynnych w ramach schematu chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu oszacowano na podstawie ich udziałów w badaniu KEYNOTE-A18 (cisplatyna i karboplatyna) oraz na podstawie udziału bewacyzumabu w badaniu KEYNOTE-826. (KEYNOTE-A18, KEYNOTE-826).

Tab. 42. Udziały procentowe poszczególnych substancji czynnych w ramach leczenia chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w kolejnej linii leczenia po pierwszej progresji ((KEYNOTE-A18, KEYNOTE-826).

Udziały poszczególnych substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w ramach leczenia po pierwszej progresji	Udziały procentowe [%]	
	Pembrolizumab + chemioradioterapia	Chemioradioterapia
Paklitaksel	100%	100%
Bewacyzumab*	63,00%	63,00%

*KEYNOTE-826: średnie użycie bewacyzumabu w ramieniu pembrolizumabu (196/308) i placebo (193/309);

Leki uwzględniane w ramach opisanego schematu leczenia chemioterapii po pierwszej progresji są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych przyjęto na podstawie zapisów w ChPL dla tych leków oraz na podstawie protokołów badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826. Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematu chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2024 z danymi do czerwca 2024 r. (Tab. 43, DGL 2024).

Tab. 43. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii w ramach kolejnej linii leczenia po pierwszej oraz po drugiej progresji (DGL 2023a, DGL 2023b, DGL 2024, Uchwała Rady NFZ 2023).

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średni czas leczenia (miesiące)	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
bewacyzumab	15 mg/kg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	7,7*	1,548 zł	DGL 2024
cisplatyna	40 mg/m ²	dożylnie	1 x na 1 tyg.	4,1**	0,501 zł	DGL 2024
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4,1**	0,216 zł	DGL 2024
paklitaksel	175 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4,1**	0,357 zł	DGL 2024
gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	2 x na 3 tyg. (1. i 8. dzień)	4,1**	0,048 zł	DGL 2024
topotekan	0,75 mg/m ²	dożylnie	3 x na 3 tyg. (1., 2. i 3. dzień)	7,7*	63,953 zł	DGL 2023b
winorelbina	30 mg/m ²	dożylnie	raz w tygodniu	4,1**	2,050 zł	DGL 2024
cemiplimab	350 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	2,8^	0,0 zł	Założono koszt 0 zł z p. NFZ

*Leczenie do czasu progresji (KEYNOTE-826); **Założony stały czas terapii do 6 cykli jak w dokumentacji CADTH (CADTH 2023); ^Przeżycie w nawrotowym raku szyjki macicy z badania Tewari 2022.

A18 występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion badania w subpopulacji z FIGO III-IVA (KEYNOTE-A18). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP 2023) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 45).

Tab. 45. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (JGP 2023).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80 zł
Zmniejszona liczba białych krwinek	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Zmniejszona liczba neutrofili	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Zmniejszona liczba limfocytów	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Leukopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80 zł
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80 zł
Limfopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80 zł
Hipokaliemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80 zł
Biegunka	Hospitalizacja w ramach JGP F46 Choroby jamy brzusznej	3 574,17 zł
Gorączka neutropeniczna	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80 zł

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

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

W scenariuszu istniejącym osoby z populacji docelowej są leczone schematem chemioradioterapii tj. cisplatyna z radioterapią wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią, co wiąże się z generowaniem kosztów leków, podania leków, monitorowania leczenia, kolejnej linii leczenia i leczenia zdarzeń niepożądanych.

2.6.2 Scenariusze nowe

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

Scenariusz nowy podobnie jak scenariusz istniejący analizowano w 3 wariantach:

- podstawowym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Warianty różniły się liczebnością populacji wynikającą z przyjętych różnych odsetków pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014 [REDACTED] oraz odsetków pacjentek w stanie sprawności ECOG 0-1. Szczegóły przedstawiono w Tab. 46.

W analizie przyjęto [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 46. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Odsetek pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014				
stadium III	21,7%	21,7%	21,6%	Rozdział 2.1.4

stadium IVA	1,7%	1,7%	3,2%	
Odsetek pacjentek w stanie sprawności ECOG 0-1	92,0%	90,4%	92,0%	Rozdział 2.1.4

2.7 Analiza wrażliwości

W ramach wariantu analizy wrażliwości (scenariusz A) przedstawiono szacowanie populacji docelowej w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce. Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1999-2020 według danych KRN przedstawiono w Tab. 47.

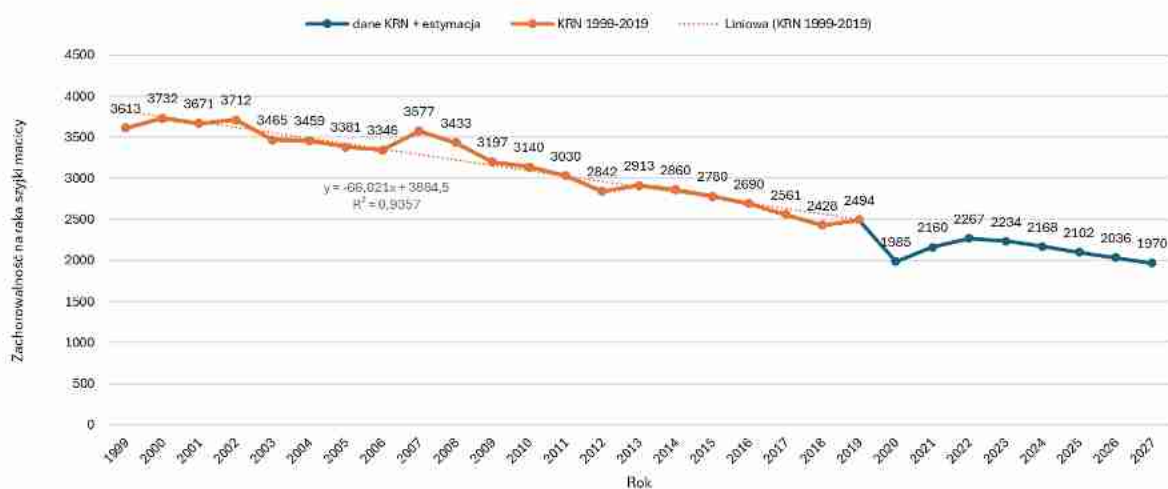
Tab. 47. Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1999-2022 według danych KRN (KRN).

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
1999	3613	dane KRN
2000	3732	
2001	3671	
2002	3712	
2003	3465	
2004	3459	
2005	3381	
2006	3346	
2007	3577	
2008	3433	
2009	3197	
2010	3140	
2011	3030	
2012	2842	
2013	2913	
2014	2860	
2015	2780	
2016	2690	
2017	2561	
2018	2428	
2019	2494	
2020	1985	
2021	2160	
2022	2267	

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

Do danych KRN dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka szyjki macicy w latach 2023-2027. Ze względu na zachwianie ogólnej tendencji zachorowań na raka szyjki macicy będącej prawdopodobnie konsekwencją zaległości diagnostycznych związanych z pandemią COVID-19, przy estymacji nie uwzględniono danych za lata 2020-2022 (Ryc. 6). W związku z przyjętym 2-letnim horyzontem analizy wpływu na budżet oraz mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje II połowę 2025, cały 2026 i I połowę 2027 roku. W celu oszacowania liczby zachorowań w I i II roku horyzontu BIA wyznaczono średnią arytmetyczną z danych estymowanych na lata odpowiednio 2025/2026 i 2026/2027. Zatem szacowana liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy w I i II roku horyzontu BIA wynosi odpowiednio 2337 i 2232 (Tab. 48).

Ryc. 6. Liczba zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce według dostępnych danych KRN i estymacja danych.



Tab. 48. Liczebność pacjentek z rakiem szyjki macicy w 1. i 2. roku horyzontu BIA (analiza wrażliwości).

Parametr	I rok BIA	II rok BIA	Źródło
Zachorowalność na CC	2069	2003	KRN, ekstrapolacja danych

Kolejne kroki zawężania populacji tj.:

- nowozdiagnozowany, lokalnie zaawansowany rak szyjki macicy w stopniu III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.,
- brak wcześniejszego stosowania terapii systemowej, immunoterapii, radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy,
- stan sprawności 0-1 według skali ECOG

były identyczne z tymi przyjętymi w analizie podstawowej opartej o zachorowalność z powodu raka szyjki macicy wg danych NFZ (rozdział 2.1.2).

W Tab. 49 podsumowano kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w oparciu o liczbę zachorowań na raka szyjki macicy raportowanych przez KRN.

Tab. 49. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w oparciu o dane KRN dotyczące zapadalności na raka szyjki macicy (analiza wrażliwości).

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
1.	Liczba nowych zachorowań z powodu CC	2069	2003	KRN, ekstrapolacja danych (trend liniowy)
Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania wg FIGO 2014				
2.	% pacjentek w stadium III	21,7%		Basta 2019
	Liczba pacjentek	448	434	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% pacjentek w stadium IVA	1,7%		Basta 2019
	Liczba pacjentek	36	35	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Rozkład pacjentek kwalifikujących się do chemioradioterapii, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia				
4.	% w stadium III			
	Liczba pacjentek			
	% w stadium IVA			
	Liczba pacjentek			
5.	Suma pacjentek spełniających wszystkie powyższe warunki			
6.	% pacjentek z ECOG 0-1	92,0%		Brau-Figueroa 2022, Coutinho 2024 i Perez-Regadera 2011 (średnia ważona liczebnością populacji w badaniu)
	Liczba pacjentek			

Tab. 50. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A	Zapadalność na raka szyjki macicy w Polsce	I rok: 2337 II rok: 2232	I rok: 2069 II rok: 2003	Zastosowanie mniej konserwatywnego podejścia uwzględniającego liczbę zachorowań na raka szyjki macicy wg danych KRN.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

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

3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

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

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

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

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w Tab. 51.

Tab. 51. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
w tym pembrolizumab [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Scenariusz nowy				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
w tym pembrolizumab [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
w tym pembrolizumab [zł]				

cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty sumaryczne				

3.3 Scenariusz minimalny

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

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

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w Tab. 52.

Tab. 52. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
w tym pembrolizumab [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Scenariusz nowy				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
w tym pembrolizumab [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
w tym pembrolizumab [zł]				

cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty sumaryczne				

3.4 Scenariusz maksymalny

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

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

Szczegółowe wyniki analizy zamieszczono w Tab. 53.

Tab. 53. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
w tym pembrolizumab [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia [zł]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Scenariusz nowy				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
w tym pembrolizumab [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
w tym pembrolizumab [zł]				

cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia [zł]				
cisplatyna + radioterapia [zł]				
Koszty sumaryczne				

3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 2.7. Wyniki analizy przedstawiono w Tab. 54.

Wykazano, że zmiana założenia w zakresie liczebności populacji (liczba pacjentów oszacowana w oparciu o dane KRN dotyczące zachorowalności na raka szyjki macicy) spowoduje obniżenie wydatków budżetowych o ok. 11% zarówno w I jak i II roku analizy.

Tab. 54. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ.

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy	██████████		██████████	
A	██████████	Spadek wydatków o 11%	██████████	Spadek wydatków o 11%

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ objęcia refundacją preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® stosowanym w skojarzeniu z chemioradioterapią (cisplatyna i radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej tj. cisplatyny z radioterapią.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków, monitorowania leczenia, zdarzeń niepożądanych i koszty w kolejnej linii leczenia. Nie analizowano innych kosztów, gdyż nie stanowiły kosztów różnicujących analizowane terapie. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) i leczenie całości populacji docelowej (100%) chemioradioterapią oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono refundację Keytruda® w omawianym wskazaniu w ramach programu lekowego B.159.

Poszczególne scenariusze (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Do parametrów, na podstawie których docelowa liczba pacjentek ulegała zmianie w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy należały: odsetek pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014 [REDACTED]

[REDACTED] oraz odsetek pacjentek w stanie sprawności ECOG 0-1. [REDACTED]

[REDACTED] Liczbę nowych zachorowań z powodu raka szyjki macicy przyjęto za danymi z NFZ. Dane KRN wydają się niedoszacowane, szczególnie w odniesieniu do danych Narodowego Funduszu Zdrowia (niedoszacowanie na poziomie od 19% do 24% w pokrywających się dla obu źródeł danych za lata 2014-2022). W raporcie Więckowska i in. ustalono, że baza KRN cechuje się niedoszacowaniem rzędu 25-30%. Liczbę nowych zachorowań z powodu raka szyjki macicy na podstawie danych KRN testowano w analizie wrażliwości.

W analizie przyjęto [REDACTED]

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

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

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

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

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

Ograniczeniem analizy może być pewna rozbieżność danych dotyczących liczby zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce. Najnowsze dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za 2022 rok wskazały, że liczba zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce wyniosła 2952, z kolei dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazały na 2160 nowych pacjentek z rakiem szyjki macicy w tym samym roku. W zakresie pokrywających się dostępnych danych za lata 2014-2022 niedoszacowanie danych KRN, względem danych NFZ, oszacowano na poziomie od 19% do 24%. W raporcie Więckowska 2015, w którym analizie poddano najważniejsze pod kątem występowania nowotwory żeńskich narządów płciowych, w tym raka szyjki macicy, ustalono, że baza KRN cechuje się niedoszacowaniem rzędu 25-30%. Dane z ostatniej dekady, zarówno wskazywane przez NFZ jak i KRN wskazują na stopniowy, ale stały spadek zapadalności na raka szyjki macicy. Obecne zachwianie ogólnej tendencji jest prawdopodobnie konsekwencją zaległości diagnostycznych związanych z pandemią COVID-19.

Biorąc pod uwagę to, że dane z KRN wydają się niedoszacowane, szczególnie w odniesieniu do danych Narodowego Funduszu Zdrowia, do oszacowania liczby nowych zachorowań na raka szyjki macicy w ciągu roku, konserwatywnie przyjęto dane NFZ. Do danych NFZ dopasowano trend liniowy, otrzymując tym samym prognozę zachorowalności na raka szyjki macicy w latach 2023-2027. W związku z przyjętym 2-letnim horyzontem analizy wpływu na budżet oraz mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje II połowę 2025, cały 2026 i I połowę 2027 roku. Liczbę nowych zachorowań z powodu raka szyjki macicy na podstawie danych KRN testowano w analizie wrażliwości.

Kolejnym ograniczeniem analizy może być niewystarczająca ilość danych epidemiologicznych na niektórych etapach szacowania populacji docelowej. W toku przeglądu badań nieodnaleziono żadnych danych dotyczących polskiej populacji, które pozwoliłyby oszacować odsetek pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA, które w 1. linii leczenia mogłyby stosować chemioradioterapię. Z danych NFZ, wynika że w 2022 roku wśród pacjentek, które miały leczenie szpitalne i zakwalifikowały się do danego schematu leczenia, blisko połowa (49,8%) nowozdiagnozowanych pacjentek z rakiem szyjki macicy poddana była zabiegowi, a pozostała część leczona była chemioterapią (21,3%), radioterapią (21,1%), chemioradioterapią (7,7%) lub chemioterapią razem z zabiegiem (0,1%) (NFZ 2022). Dane te dotyczą jednak populacji ogólnej pacjentek z rakiem szyjki macicy, bez rozróżnienia na stopnie zaawansowania nowotworu. [REDACTED]

Rozkład odsetków pacjentek z rakiem szyjki macicy między stopnie zaawansowania wg skali FIGO 2014, w tym także z uwzględnieniem stopnia IVA, odnaleziono w dwóch publikacjach: Quinn 2006 i Basta 2019. Sumaryczne odsetki pacjentek w stopniu III i IVA w obu badaniach były do siebie zbliżone tj. 24,8% vs. 23,4%, odpowiednio w badaniu Quinn 2006 i Basta 2019. Z racji tego, że badanie Basta 2019 przedstawia bardziej aktualne dane w porównaniu do badania Quinn 2006 (2002-2014 vs. 1999-2001) oraz obejmuje wyłącznie pacjentki z polskiej populacji, badanie to zostało uwzględnione w szacowaniu pacjentek z rakiem szyjki w stopniu III-IVA w analizie podstawowej BIA. W wariancie maksymalnych analize poddano także dane z publikacji Quinn 2006. Z racji tego, że badanie Quinn 2006 także obejmuje polską populację oraz dane z badania zostały uwzględnione w BIA dla Keytruda® dot. leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy (za BIA dla leku Avastin®) przedstawione w publikacji odsetki pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014 zostały uwzględnione w ramach scenariusza maksymalnego analizy.

Szacunki dotyczące odsetka pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stanie sprawności 0-1 wg skali ECOG oparto o 3 odnalezione badania, w których określano status sprawności wg ECOG w analizowanej populacji chorych: Brau-Figueroa 2022, Coutinho 2024 i Perez-Regadera 2011. Odsetki pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu sprawności 0-1 wg ECOG wahały się od 81,3% do 97,4%. W wariancie podstawowym analizy odsetek pacjentek w stanie sprawności ECOG 0-1 przyjęto na poziomie 92,0%, jako średnią ważoną liczebnością populacji z trzech badań. W wariancie minimalnym analizy odsetek pacjentek w stanie sprawności ECOG 0-1 oparto na średniej arytmetycznej odsetków wskazanych w każdym z trzech badań wymienionych powyżej tj. na poziomie 90,4%.

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

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

6 Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Keytruda® będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego. Należy jednocześnie wskazać, że obecnie w Polsce nie istnieje żaden program lekowy dotyczący leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy. Dołączenie do istniejącego programu lekowego leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy (B.159) wskazania leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia, może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne. Schematy skojarzone z lekiem Keytruda® stanowią pierwsze i jedyne schematy immuno-onkologiczne, których stosowanie wykazało wysoką skuteczność w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, który nie był poddany wcześniej radykalnemu leczeniu. Keytruda® w leczeniu skojarzonym z chemioradioterapią zapewnia znaczącą poprawę w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do leczenia standardowego cisplatyną z radioterapią, stanowiąc tym samym długo oczekiwany przełom w leczeniu nowotworów ginekologicznych.

7 Aneks

7.1 Projekt programu lekowego

Przedłożona propozycja programu lekowego zawiera treści obecnie istniejącego PL B.159 dot. leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Załącznik B. 159.

LECZENIE CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10: C53)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie pacjentek na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy oraz przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab. 1. Kryteria kwalifikacji chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy 1) rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego; 2) przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy u pacjentek niepoddanych wcześniej chemioterapii ogólnoustrojowej (za wyjątkiem zastosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie jonizujące) i	1. Dawkowanie 1.1. Pembrolizumab w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i karboplatiną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu Zalecana dawka pembrolizumabu: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.	1. Badania przy kwalifikacji 1) histologiczne potwierdzenie określonego typu raka szyjki macicy; 2) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg CPS (combined positive score) (tylko w przypadku leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy); 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;

niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii; 3) potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 1, oznaczona zvalidowanym testem; 4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 8) nieobecność objawowych przerzutów do OUN; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) brak przeciwskażeń do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 11) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskażenie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 12) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 2. Kryteria kwalifikacji chorych na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy 1) rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego;	Chemioterapia: paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc. albo paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc.+ bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc., albo paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + karboplatyna 5 mg/ml/min., albo paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + karboplatyna 5 mg/ml/min + bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. 1.2. Pembrolizumab w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy Początkowo pembrolizumab stosowany jest jednocześnie z chemioradioterapią. Następnie pembrolizumab stosowany jest w monoterapii. Rozpoczęcie podawania pembrolizumabu powinno nastąpić w ciągu 3 dni od rozpoczęcia chemioradioterapii.	8) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (w przypadku leczenia skojarzonego z bewczyzumabem); 9) oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny lub czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (w przypadku leczenia skojarzonego z bewczyzumabem); 10) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 11) badanie ogólne moczu; 12) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 13) elektrokardiogram (EKG); 14) pomiar ciśnienia tętniczego (w przypadku leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy); 15) badanie obrazowe (tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej); 16) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
---	--	--

2) nowozdiagnozowany, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy (stopień III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.) u pacjentek niepoddanych wcześniej terapii systemowej, immunoterapii, radykalnemu leczeniu chirurgicznemu (tj. z zachowaną macicą) lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy; 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4) wiek powyżej 18 roku życia; 5) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii pembrolizumabem, chemioterapii opartej na cisplatynie lub do wdrożenia radioterapii; 10) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	Zalecana dawka pembrolizumabu: 5 pierwszych dawek po 200 mg co 3 tygodnie, a następnie 15 dawek po 400 mg co 6 tygodni. Chemioradioterapia: 5 cykli cisplatyny w dawce 40 mg/m² pc. + radioterapia wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapia. W uzasadnionych przypadkach istnieje możliwość podania jednego dodatkowego cyklu cisplatyny – do decyzji lekarza prowadzącego. 2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem); 7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem); 8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 9) badanie ogólne moczu; 10) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu terapii. 2.2. Monitorowanie skuteczności W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne w zależności od sytuacji klinicznej. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,
--	---	--

3. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. Dodatkowo, w przypadku nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy leczenie pembrolizumabem może trwać maksymalnie 20 podań (tj. 5 podań po 200 mg co 3 tygodnie, a następnie 15 podań po 400 mg co 6 tyg.). 4. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, w sytuacji wątpliwej, a gdy stan pacjentki jest stabilny klinicznie, możliwe jest kontynuowanie leczenia, aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tygodni; 3) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych		b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	---

oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		
---	--	--

7.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 55. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 18 września 2024
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
- oszacowanie rocznej liczebności populacji: - obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; - docelowej, wskazanej we wniosku; - w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;	Rozdział 2.1.1 Rozdział 2.1.2 Rozdział 2.1.3 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);	Rozdział 2.1.4 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 3.1
ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...);	Rozdział 3.2
ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);	Rozdział 3.2
oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);	Rozdział 3.2
minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);	Rozdział 2.1.4, Tab. 26, Tab. 29
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdział 2.5.1.1
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.4
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.

§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Wykonano
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Bibliografia
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rysunków

Ryc. 1. Porównanie liczby zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce według dostępnych danych KRN i NFZ.	31
Ryc. 2. Schemat modelu wpływu na budżet.	44
Ryc. 3. Przebieg krzywej TTD dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, <i>interim-analysis</i> 2).....	48
Ryc. 4. Przebieg krzywej TTD dla cisplatyny z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, <i>interim-analysis</i> 2).....	49
Ryc. 5. Przebieg krzywej TTD dla radioterapii z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, <i>interim-analysis</i> 2).....	51
Ryc. 6. Liczba zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce według dostępnych danych KRN i estymacja danych.....	61

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	7
Tab. 2. Liczba nowych zachorowań na czerniaka złośliwego skóry w populacji osób dorosłych i dzieci od 12 r.ż. (wiek 10+).	13
Tab. 3. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	14
Tab. 4 Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą.	16
Tab. 5 Szacowanie współczynnika progresji po platynach.	18
.....	18
Tab. 7. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym, niezakwalifikowanych do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 10	20
Tab. 8. Oszacowanie liczby pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami.	20
Tab. 9. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	21
Tab. 10 Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem przetyku kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	22
Tab. 11 Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z rakiem połączenia przetykowo-żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	22
Tab. 12. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	24
Tab. 13. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	24
Tab. 14. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z rakiem trzonu macicy kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	25
Tab. 15. Oszacowane wielkości populacji pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia przetykowo żołądkowego kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem.	27
Tab. 16. Oszacowanie populacji pacjentów, u których pembrolizumab ma zastosowanie.	28
Tab. 17. Wyznaczenie niedoszacowania danych KRN dotyczących zapadalności na raka szyjki w latach 2010-2012 (Więckowska 2015).	31
Tab. 18. Liczba nowych zachorowań na raka szyjki macicy w populacji osób dorosłych według danych NFZ (NFZ 2022).	32
Tab. 19. Liczebność pacjentek z rakiem szyjki macicy w 1. i 2. roku horyzontu BIA.	32
Tab. 20. Rozkład stopnia III-IVA wg FIGO 2014 wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy na podstawie danych z badania Quinn 2006 i Basta 2019.	33
.....	33

Tab. 22. Odsetek pacjentek ze stanem sprawności ECOG 0-1 na podstawie danych z trzech badań obejmujących pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy.	34
Tab. 23. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	34
Tab. 24. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	35
Tab. 25. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	36
Tab. 26. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w różnych wariantach analizy.	39
Tab. 27. Liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem w kolejnych latach refundacji w scenariuszach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym analizy.	41
	41
Tab. 29. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	42
Tab. 30. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	42
Tab. 31. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.	50
Tab. 32. Koszt za mg cisplatyny (DGL 2024).	50
Tab. 33. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 68/2024/DGL ujedn.).....	51
Tab. 34. Koszty brachyterapii (Zarządzenie nr 68/2024/DGL ujedn.).....	51
Tab. 35. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 76/2024/DGL ujedn.	52
Tab. 36. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.	52
Tab. 37. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.159 (Zarządzenie 76/2024/DGL ujedn.).....	53
Tab. 38. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 78/2024/DGL ujedn.).....	53
Tab. 39. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn.).....	53
Tab. 40. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją.	54
Tab. 41. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia po pierwszej progresji.	54
Tab. 42. Udziały procentowe poszczególnych substancji czynnych w ramach leczenia chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w kolejnej linii leczenia po pierwszej progresji ((KEYNOTE-A18, KEYNOTE-826).....	55
Tab. 43. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii w ramach kolejnej linii leczenia po pierwszej oraz po drugiej progresji (DGL 2023a, DGL 2023b, DGL 2024, Uchwała Rady NFZ 2023).....	56

	57
Tab. 45. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (JGP 2023).....	58
Tab. 46. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	59
Tab. 47. Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce w latach 1999-2022 według danych KRN (KRN).....	60
Tab. 48. Liczebność pacjentek z rakiem szyjki macicy w 1. i 2. roku horyzontu BIA (analiza wrażliwości).	61
Tab. 49. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w oparciu o dane KRN dotyczące zapadalności na raka szyjki macicy (analiza wrażliwości).	62
Tab. 50. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	62
Tab. 51. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.	64
Tab. 52. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	68
Tab. 53. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.	72
Tab. 54. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ.	75
Tab. 55. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).	86

ACS 2016	American Cancer Society, Cancer Treatment & Survivorship, Facts&Figures, 2016-2017
AE 2024	[REDACTED] Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
Aly 2020	Aly A, Johnson C, Doleh Y, Chirikov V, Botteman M, Shenolikar R, Hussain A. The Real-World Lifetime Economic Burden of Urothelial Carcinoma by Stage at Diagnosis. <i>J Clin Pathw.</i> 2020 May;6(4):51-60.
Andre 2020	André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 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. <i>BMC Cancer.</i> 2016 Oct 13;16(1):799. doi: 10.1186/s12885-016-2832-x.
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
AOTMiT 2020	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/RPT/2020%2009%2002%20WOT%20Opdivo%20RDTL%20raport%20BIP.pdf [dostęp: 19.11.2024]
AWA Bavencio	Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” 169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf (aotm.gov.pl)
AWA Keytruda 2023	Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” Analiza weryfikacyjna. chrome-extension://efaidnbmnmbnbpcajp-cgclclefindmkaj/https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/140/AWA/140_AWA_OT.423.1.44.2023_Keytruda_25.01.24_BIP_REOPTR.pdf
Aziz 2020	Aziz A, Raza SJ, Davaro F, May A, Siddiqui S, Hamilton Z. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2020 Oct 13:S1558-7673(20)30227-5.
Basta 2019	Basta T, Knapp P, Blecharz P et al. Current management of cervical cancer in Poland—Analysis of the questionnaire trial for the years 2002-2014 in relation to ASCO 2016 recommendations. <i>PLoS ONE</i> 2019;14(1): e0209901.
Bernards 2013	Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GAP, et al. No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. <i>Ann Oncol.</i> 2013;24(12):3056-60.
Bharthuar 2012	Bharthuar A. Metastatic renal cell carcinoma: Current scenario and future trends. <i>South Asian J Cancer.</i> 2012;1(1):30-35.
Bhatt 2012	Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2012 Jul;12(7):929-39.
BIA Avastin 2020	HTA Consulting. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek

	z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022.
BIA Bavencio 2021	Kaczor M, wójcik R. Analiza wpływu na budżet płatnika. Bavencio® (awelumab). Kraków 2011 chrome-extension://efaidnbmninnnigpcjpcglclefindmkaj/https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AW/169_AW_OT.4231.58.2021_Bavencio_AKL.pdf, ostatni dostęp: 2024.05.
BIA Keytruda 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 2020. 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 2020. HealthQuest.
BIA Keytruda 2024b	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2020. HealthQuest.
BIA Keytruda 2024c	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w 1. linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2024.
BIA Keytruda 2018	HTA consulting. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuc o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2018.
BIA Keytruda 2020	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.
Brau-Figueroa 2022	Brau-Figueroa H, Bravo-Arango E, Castro-Eguiluz D et al. Effectiveness of Concomitant Chemoradiotherapy with Gemcitabine in Locally Advanced Cervical Cancer Patients with Comorbidities. Cancer Res Treat 2022;54(2):554-562.
CADTH PEM	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0280%20Keytruda%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20January%205%2C%202023%20-%20For%20posting.pdf [dostęp: 19.11.2024]
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 Cisplatin Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Cisplatin Ebewe. http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_Cisplatin-Ebewe_ChPL.pdf [dostęp: 08.11.2024].
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 19.11.2024]

Cotes Sanchis 2020	Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernandez R, Arrazubi V, Custodio A, Cano JM, Aguado G, Macias I, Lopez C, López F, Visa L, Garrido M, Martínez Lago N, Fernández Montes A, Limón ML, Azkárate A, Pimentel P, Reguera P, Ramchandani A, Cacho JD, Martín Carnicero A, Granja M, Martín Richard M, Hernández Pérez C, Hurtado A, Serra O, Buxo E, Vidal Tocino R, Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. PLoS One. 2020 Jul 31;15(7):e0235848. doi: 10.1371/journal.pone.0235848. PMID: 32735623; PMCID: PMC7394396.
Coutinho 2024	Coutinho F, Gokhale M, Doran Ch et al. Cancer Treatment and Research Communications 2024;39:100800.
Crow 2003	Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. BJU Int. 2003 Oct;92(6):563-6.
DGL 2023a	NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html [dostęp: 05.11.2024].
DGL 2023b	NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8562.html [dostęp: 05.11.2024].
DGL 2024	NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8666.html [dostęp: 05.11.2024].
DGL 2024	NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8666.html [dostęp: 05.11.2024].
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.
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, L., George, B., Jerome, F., Joel, G., Dimitrios, C. A., Lisa, L., ... & Saba Nabil, F. (2016). Iglesias Docampo Lara C, Haddad Robert, Rordorf Tamara, Kiyota Naomi, Tahara Makoto, Monga Manish, Lynch Mark, Geese William J, Kopit Justin, Shaw James W, Gillison Maura L. Nivolumab for

- Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*, 375(19), 1856-1867.
- Galsky 2013** MD Galsky, SChowdhury, J Bellmunt, YN Wong, F Recine, SK Pal, EL Moshier, S Ladoire, U De Giorgi, EY Yu, G Niegisch, SJ Crabb, MA Mardones, A Necchi, AR Golshayan, A Bamias, R Mano, LCh Harshman, T Powles and JE Rosenberg, RISC Investigators. Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:15_suppl, 4525-4525.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.4525 [dostęp: 18.11.2024]
- Gatalica 2016** Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer*. 2016 Jul;15(3):405-12. doi: 10.1007/s10689-016-9884-6.
- Guan 2021** Guan WL, Ma Y, Cui YH, Liu TS, Zhang YQ, Zhou ZW, Xu JY, Yang LQ, Li JY, Sun YT, Xu RH, Wang FH, Qiu MZ. The Impact of Mismatch Repair Status on Prognosis of Patients With Gastric Cancer: A Multicenter Analysis. *Front Oncol*. 2021 Nov 25;11:712760. doi: 10.3389/fonc.2021.712760. PMID: 34900669; PMCID: PMC8655239.
- Guzel 2011** Guzel Z. Zaawansowany rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Możliwości i wyniki zastosowania współczesnych metod terapeutycznych. *Gastroenterol Klin* 2011; 1: 17-35.
- Janjigian 2013** Yelena Y Janjigian, Nerissa Viola-Villegas, Jason P Holland, Vadim Divilov, Sean D Carlin, Erica M Gomes-DaGama, Gabriela Chiosis, Gregory Carbonetti, Elisa de Stanchina, Jason S Lewis. Monitoring afatinib treatment in HER2-positive gastric cancer with 18F-FDG and 89Zr-trastuzumab PET. *J Nucl Med*. 2013 Jun;54(6):936-43. doi: 10.2967/jnumed.112.110239. Epub 2013 Apr 11.
- JGP 2023** NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2023 roku.
<https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 06.11.2024].
- Johnstone 2014** Johnstone TC, Lippard SJ. The chiral potential of phenanthriplatin and its influence on guanine binding. *J Am Chem Soc*. 2014 Feb 5;136(5):2126-34. doi: 10.1021/ja4125115. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24417436; PMCID: PMC3937553.
- KEYNOTE-826** Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856-1867.
Monk BJ, et al. KEYNOTE-826: final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab +chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(16S):5500-5500.
- KEYNOTE-A18** Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/ GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2024; 403:1341-50.
Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/ GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404:1321-32.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 18.11.2024]
- Łasińska 2013** Łasińska, I., Kwinta, Ł., Litwiniuk, M., & Wysocki, P. J. (2013). Leczenie okołoperacyjne gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz żołądka: nowe standardy postępowania i kontrowersje. *OncoReview*, 3(1), 11-17.

Ługowska 2012	Ługowska I., Szkultecka-Dębek M., Sozańska-Solak A., Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M., Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> . 2012;2:41-47.
Ma 2020	X Ma, MS; L Long; S Moon; B JS Adamson, SS Baxi. Comparison of Population Characteristics in Real-World Clinical Oncology Databases in the US: Flatiron Health, SEER, and NPCR. 2023, https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037143
MPZ 2015	Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf
MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
NCI NIH	https://www.cancer.gov/types/kidney/patient/kidney-treatment-pdq [dostęp: 19.11.2024]
Negoi 2015	Negoi I, Paun S, Hostiuc S, Stoica B, Tanase I, Negoi RI, Beuran M. Most small bowel cancers are revealed by a complication. <i>Einstein (Sao Paulo)</i> . 2015 Oct-Dec;13(4):500-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3380. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26676271; PMCID: PMC4878621.
Neugut 2001	Neugut AI, Marvin MR, Chabot JA. Adenocarcinoma of the small bowel. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. <i>Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented</i> . Munich: Zuckschwerdt; 2001. PMID: 21028753.
NFZ 2022	https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojY2Q4MWI5M2YtYzgyZS00YjNiLTgwZGMtYWYWRjYjZhZmI3NGVmlwidCI6IjJlNzcwYzE2LWMwNzEtNDk1Mi04MzdjLTU0NWJlZTBiMzQwYyIsImMiOiI9 [dostęp: 19.11.2024]
Niegisch 2018	Matt D. Galsky, Simon Chowdhury, Joaquim Bellmunt, Yu-Ning Wong, Federica Recine, Su-manta Kumar Pal, Erin L. Moshier, Sylvain Ladoire, Ugo De Giorgi, Evan Y. Yu, Guenter Niegisch, Simon J. Crabb, Mabel A Mardones, Andrea Necchi, Ali Reza Golshayan, Aristotelis Bamias, Roy Mano, Lauren Christine Harshman, Thomas Powles, Jonathan E. Rosenberg, and RISC Investigators. Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with met-astatic urothelial cancer (UC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013 31:15_suppl, 4525-4525.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. [dostęp: 19.11.2024]
Perez-Regadera 2011	Perez-Regadera J, Sanchez-Munoz A, De-la-Cruz J et al. Impact of Epidermal Growth Factor Receptor Expression on Disease-Free Survival and Rate of Pelvic Relapse in Patients With Advanced Cancer of the Cervix Treated With Chemoradiotherapy. <i>Am J Clin Oncol</i> 2011;34: 395-400.
Program Polityki Zdrowotnej	Ogólnopolski program profilaktyki zdrowotnej i wczesnego wykrywania nowotworów głowy i szyi.
Quinn 2006	Quinn MA, Benedet JL, Odicino F et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> 2006;95 Suppl 1:S43-103.
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]
Seweryn 2024	Seweryn M, Leszczyńska A, Jakubowicz J, Banaś T. Cervical cancer in Poland – epidemiology, prevention, and treatment pathways. <i>Oncol Clin Pract</i> 2024; DOI:10.5603/ocp.100857.
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms [dostęp: 18.11.2024]
Syeda 2020	Syeda, S., Chen, L., Hou, J. Y., Tergas, A. I., Khoury-Collado, F., Melamed, A., & Wright, J. D. (2019). Chemotherapy, radiation, or combination therapy for stage III uterine cancer. <i>Obstetrics and gynecology</i> , 134(1), 17.
Szylberg 2020	Szylberg, 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.
Uchwała Rady NFZ 2023	Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html [dostęp: 05.11.2024].
Ustawa refundacyjna 2023	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.
Więckowska 2015	Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele Tom I: Onkologia. Warszawa 2015 r. http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf [dostęp: 19.11.2024]
Xu 2020	Xu, W., He, Y., Wang, Y., Li, X., Young, J., Ioannidis, J., ... & Theodoratou, E. (2020). Risk factors and risk prediction models for colorectal cancer metastasis and recurrence: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. <i>BMC medicine</i> , 18(1), 1-19.
Yu 2021	Yu J, Zhang X, Huang Q, Tan S, Xiong X, Gou H. Rare DNA Mismatch Repair-Related Protein Loss in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma and Their Response to Immunotherapy. <i>Cancer Manag Res</i> . 2021 May 31;13:4283-4290.
Zarządzenie 35/2024/DGL ujedn.	https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-352024dgl,7761.html [dostęp: 19.11.2024]
Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 64/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43290/ [dostęp: 08.11.2024].
Zarządzenie nr 68/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 68/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne raz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43306/ [dostęp: 08.11.2024].
Zarządzenie nr 76/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 76/2024/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43337/ [dostęp: 08.11.2024].

Zarządzenie nr 78/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 78/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43345/ [dostęp: 08.11.2024].
Zhang 2013	Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. World J Gastroenterol. 2013;19(34):5598-5606.