

# **Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi**

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2022

**Autorzy****Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

**Zamawiający**

MSD Polska Sp. z o.o.  
ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa  
tel. +48/ 22 549 51 00  
fax +48/ 22 549 51 01  
msdpolska@merck.com

## Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>8</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....</b>	<b>10</b>
<b>3 Metodyka.....</b>	<b>12</b>
3.1 Populacja.....	12
3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	12
3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku .....	18
3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	20
3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	20
3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	22
3.2 Perspektywa .....	23
3.3 Horyzont czasowy .....	23
3.4 Scenariusze porównywane .....	23
3.5 Analizowane koszty .....	24
3.6 Podsumowanie założeń i parametrów .....	31
3.7 Dyskontowanie.....	32
3.8 Analiza wrażliwości .....	32
3.9 Walidacja modelu .....	34
<b>4 Wyniki analizy.....</b>	<b>35</b>
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	35
■ [REDACTED] .....	36
4.2.1 Wariant podstawowy .....	36
4.2.2 Wariant minimalny .....	38
4.2.3 Wariant maksymalny .....	40
4.2.4 Analiza wrażliwości .....	42
■ [REDACTED] .....	43
4.3.1 Wariant podstawowy .....	43
4.3.2 Wariant minimalny .....	44
4.3.3 Wariant maksymalny .....	46
4.3.4 Analiza wrażliwości .....	48
■ [REDACTED] .....	49
<b>6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....</b>	<b>50</b>
<b>7 Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>51</b>

8	Ograniczenia i dyskusja .....	52
9	Podsumowanie i wnioski końcowe .....	55
10	Aneks .....	57
	[REDACTED] .....	57
	[REDACTED] .....	57
	[REDACTED] .....	59
	[REDACTED] .....	60
	[REDACTED] .....	60
	[REDACTED] .....	61
10.2	Aspekty etyczne .....	62
10.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	64
11	Spis rysunków .....	66
12	Spis tabel.....	67
13	Piśmiennictwo.....	69

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DM	przerzuty odległe (ang. <i>distant metastasis</i> )
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> )
KN522	KEYNOTE-522
LR	nawrót miejscowo-regionalny (ang. <i>locoregional recurrence</i> )
MAX	wariant maksymalny
MIN	wariant minimalny
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PEM	pembrolizumab
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PL	program lekowy
QxW	x razy w tygodniu
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i> )
■	■
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
ZN	zdarzenia niepożądane

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku w ramach programu lekowego.

### Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem pembrolizumabu do programu lekowego oszacowano zatem na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz Analiza ekonomiczna) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i przerywanie leczenia). Parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania KEYNOTE-522.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (stosowanie standardowej chemioterapii w leczeniu okołoperacyjnym) oraz scenariusza nowego (stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym).

Prawdopodobną liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pembrolizumabem w ramach programu lekowego. Analizowano wariant minimalny i maksymalny oszacowania.

Koszty związane ze stosowaniem pembrolizumabu szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co tydzień w każdym roku analizy).

Zmianę kosztów związanych [REDACTED] programu lekowego oszacowano uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne – koszty leczenia okołoperacyjnego (nabycia leków i podania), koszty zabiegu chirurgicznego, radioterapii, leczenia przerzutów odległych, standardowego monitorowania w stanie wolnym od zdarzeń (EF), wznowy miejscowo-regionalnej (LR) i przerzutów odległych (DM), opieki terminalnej (tzw. opieka końca życia) i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane ze zleceń dotyczących leczenia raka piersi ocenianych przez AOTMiT (w tym z analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku dotyczącego pembrolizumabu w

skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu bardziej zaawansowanego TNBC<sup>1</sup> – osobny wniosek złożony do AOTMiT przez Wnioskodawcę), Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDACTED]

Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała oraz rzeczywiste dawki leków pochodzą z badania klinicznego KEYNOTE-522.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Wnioski**

Finansowanie pembrolizumabu w leczeniu radykalnym potrójnie ujemnego raka piersi w ramach programu lekowego [REDACTED] dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w ramach istniejącej grupy limitowej wymaga

---

[REDACTED]

██████████ programu lekowego. ██████████ wiąże się z zapewnieniem dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej, dedykowanej chorym z TNBC. Żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana leczeniu okołoperacyjnemu chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi.

Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba u pacjentów we wczesnym stadium TNBC ze względu na duże prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu. Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano TNBC w stopniu 1-3 doświadcza nawrotu choroby (Costa 2017). TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, wyróżnionymi na podstawie klasyfikacji molekularnej (NIH 2021). 37% umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017).

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną przeznaczoną do leczenia radykalnego (z intencją całkowitego wyleczenia) pacjentów z wczesnym TNBC. Jest to jedyna opcja terapeutyczna oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne dla pacjentów z TNBC.



## 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (ang. *triple negative breast cancer*, TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (PL).

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia finansowania schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołooperacyjnym.

Przygotowana analiza daje podstawy do przeprowadzenia analizy weryfikacyjnej w kontekście wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie finansowania pembrolizumabu poprzez [REDAKTOWANE]; w istniejącym programie leczenia chorych na raka piersi, zgodnie z Obwieszczenie MZ obowiązującym na maj-czerwiec 2022 r., brak jest terapii dedykowanych leczeniu okołooperacyjnemu chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi).

Dodatkowo analizowano potencjalne implikacje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz aspekty etyczne i społeczne związane z uzyskaniem przez pembrolizumabu finansowania ze środków publicznych.

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

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną (opinie ekspertów), wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołooperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu terapię sekwencyjną paklitaksel ± karboplatyna oraz doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (kolejność dowolna; sekwencja taksan/antracyklina może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan; ESMO 2019) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji). Szczegółowe uzasadnienie wyboru chemioterapii przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest refundacji pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym TNBC oraz scenariusza nowego zakładającego refundację pembrolizumabu w ramach programu lekowego.

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu
Interwencja (I)	Pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadjuwantową, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Standardowa terapia okołoperacyjna*</li></ul>
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	brak finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego - finansowanie standardowej chemioterapii (w leczeniu okołoperacyjnym)*
Scenariusz nowy	finansowanie pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym w ramach programu lekowego – w terapii skojarzonej z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po operacji
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>• bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją standardowej terapii okołoperacyjnej w ramach scenariusza istniejącego i dodatkowo pembrolizumabu w ramach scenariusza nowego oraz dodatkowe obciążenia budżetowe lub oszczędności budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym</li><li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych</li><li>• aspekty etyczne i społeczne</li></ul>

\* do analizy wybrano terapię jak w badaniu KEYNOTE-522 (terapia sekwencyjna paklitaksel ± karboplatyna a następnie dokсорubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid) odpowiadającą najwłaściwшему schematowi standardowemu wg wytycznych klinicznych oraz schematowi stosowanemu w ramach praktyki klinicznej (opinie ekspertów).

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Pembrolizumab jest refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) w ramach **grupy limitowej 1143.0 Pembrolizumab** (Obwieszczenie MZ na maj-czerwiec 2022), w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej nie będzie konieczne.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDAKTOWANE] uwzględniającego leczenie okołoperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi z zastosowaniem interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do kategorii odpłatności „bezpłatnie” (Ustawa refundacyjna).

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

## 3 Metodyka

### 3.1 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Rozporządzenie MZ 2021), analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- 1) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.1.1),
- 2) docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2),
- 3) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.1.3).

oraz szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (patrz rozdz. 3.1.4).

#### 3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, preparat Keytruda® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach (ChPL Keytruda, stan na 23.05.2022 r.):

- Czerniak:
  - w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
  - u osób dorosłych w monoterapii do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):
  - w monoterapii do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
  - w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej
  - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;
  - w monoterapii do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją

PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® należy również zastosować terapię celowaną.

- Klasyczny chłoniak 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.
- Rak urotelialny:
  - w monoterapii do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
  - w monoterapii do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .
- Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*):
  - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ ;
  - w monoterapii do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS  $\geq 50\%$  w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.
- Rak nerkowokomórkowy (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 jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;
  - w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.
- Rak jelita grubego (ang. CRC, *colorectal cancer*):

- w monoterapii do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych 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*).
- Rak z MSI-H lub dMMR:
  - pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:
    - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny;
    - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
    - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.
- Rak przetyku:
  - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .
- Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)
  - w skojarzeniu z chemioterapią do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami;
  - w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako monoterapia jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.
- Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma):
  - 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 leczenia chirurgicznego lub radioterapii.
- Rak szyjki macicy:

- o pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ .

Liczebność populacji docelowych dla poszczególnych wskazań rejestracyjnych przyjęto jak we wniosku dotyczącym stosowania pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (RJG) z przerzutami ( [REDACTED] Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022. – Zlecenie nr 36/2022; AOTMiT BIP).<sup>2</sup> [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodano również najnowsze wskazania dla pembrolizumabu – leczenie okołooperacyjne w TNBC (patrz rozdz. 3.1.2) oraz leczenie neoadjuwantowe RCC (w oparciu o osobny wniosek przygotowywany do AOTMiT).

Tab. 4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.\*

Populacja	I rok	II rok	Źródło
<b>Czerniak</b>	<b>1 727</b>	<b>1 908</b>	Wniosek dla RJG**
- zaawansowany czerniak (nieoperacyjny lub z przerzutami)	1 160	1 324	
- czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji	568	583	
<b>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</b>	<b>19 175</b>	<b>19 208</b>	Wniosek dla RJG*
- NDRP z PD-L1 $\geq$ 50% i brakiem mutacji genu EGFR lub ALK (I linia leczenia)	3 326	3 330	
- niepłatkonabłonkowy NDRP z brakiem mutacji genu EGFR lub ALK (I linia leczenia)	6 380	6 386	

<sup>2</sup> W którym liczebność populacji dla poszczególnych wskazań rejestracyjnych preparatu Keytruda®, oszacowano w oparciu o dane KRN (KRN) – w przypadku dorosłych pacjentów z raportów KRN wykorzystano dane raportowane dla osób w wieku 15+, dane literaturowe, dane przedstawione we wcześniejszych wnioskach preparatu Keytruda® oraz dane raportowanych w analizach weryfikacyjnych AOTMiT.



Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
- analiza wpływu na budżet

Populacja	I rok	II rok	Źródło
- Płaskonabłonkowy NDRP (I linia leczenia)	6 471	6 478	
- pacjenci z PD-L1 $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii (II linia leczenia)	2 997	3 014	
<b>Chłoniak Hodgkina</b>	<b>144</b>	<b>144</b>	Whiosek dla RJG*
<b>Rak urotelialny</b>	<b>3 100</b>	<b>3 162</b>	Whiosek dla RJG*
- pacjenci u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	2 487	2 537	
- pacjenci, którzy nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę z PD-L1 $\geq 10$	612	624	
<b>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi</b>	■	■	Whiosek dla HNSCC^
- nawrotowy HNSCC z przerzutami lub nieoperacyjny, CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$ (I linia)	■	■	
- HNSCC nawrotowy lub z przerzutami, z progresją w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu, z PD-L1 $\geq 50\%$	■	■	
<b>Rak nerkowokomórkowy</b>	■	■	SUMA poniższych
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy (oba wskazania łącznie)	■	■	Whiosek dla RCC (w przygotowaniu)***
- leczenie neoadjuwantowe RCC ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	■	■	
<b>Rak jelita grubego</b>	■	■	SUMA poniższych
- leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;	■	■	Whiosek dla RJG*
- leczenie nieoperacyjnego lub z	■	■	Whiosek dla RJG** + Crooke 2018 (52% - 1-roczone przeżycie w IV

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
- analiza wpływu na budżet

Populacja	I rok	II rok	Źródło
przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny			stadium jako odsetek osób kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia)
<b>Rak z MSI-H lub dMMR</b>	<b>526</b>	<b>528</b>	SUMA poniższych
- rak endometrium	86	88	Wniosek dla RJG** + Green 2020 (13-30% z MSI-H/dMMR)
- rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych	440	440	KRN (ICD-10: C16, C17, C24 + 7,5% [5-10% - Yu 2021] z C22 - zachorowania - średnia z ostatnich 10 lat); Rak żołądka: AWB Cyramza 2015/Dicken 2005 (50% - nieresekcyjny, zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka), Cotes Sanchís 2020 (89,3% pacjentów z progresją po leczeniu I rzutu), Guan 2021 (16,5% [8-25%] chorych z MSI-H/dMMR) Rak jelita cienkiego: Neugut 2001 (47,5% pacjentów z nieresekcyjnym rakiem), Negoj 2015 (zał. konserwatywne: 100% chorych z progresją, bo PFS po chemioterapii nie przekracza 12 mies.), CADTH PEM (20% [5-35%] pacjentów z MSI-H/dMMR), Rak dróg żółciowych: AOTMiT 2020 (70% [50-90%] z nieresekcyjnym rakiem), AOTMiT 2020 (zał. konserwatywne: 100% chorych z progresją, bo „śmiertelność w ciągu 12 mies. od ustalenia rozpoznania bliska 100%”), Yu 2021 (3% [1-5%] chorych z MSI-H/dMMR).
<b>Rak przetyku</b>	■	■	Wniosek dla RJG*
- miejscowo zaawansowany rakiem przetyku nieoperacyjny lub z przerzutami (I linia)	■	■	
- HER-2 ujemny gruczolakorak połączenia przetykowo-żołądkowego	■	■	
<b>Potrójnie ujemny rak piersi</b>	■	■	SUMA poniższych
- miejscowo nawrotowy TNBC nieoperacyjny lub z przerzutami	■	■	Osobny wniosek dla TNBC****
- w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym	■	■	patrz rozdz. 3.1.2

Populacja	I rok	II rok	Źródło
Rak endometrium	400	409	Wniosek dla RJG*
Rak szyjki macicy	291	291	AWA do Zlecenia nr 147/2020 (tabela 8; pacjentki z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym 32,5% z 2600) + Reddy 2017 (34,4% z ekspresją PD-L1)
Wszystkie wskazania ŁĄCZNIE	██████	██████	suma

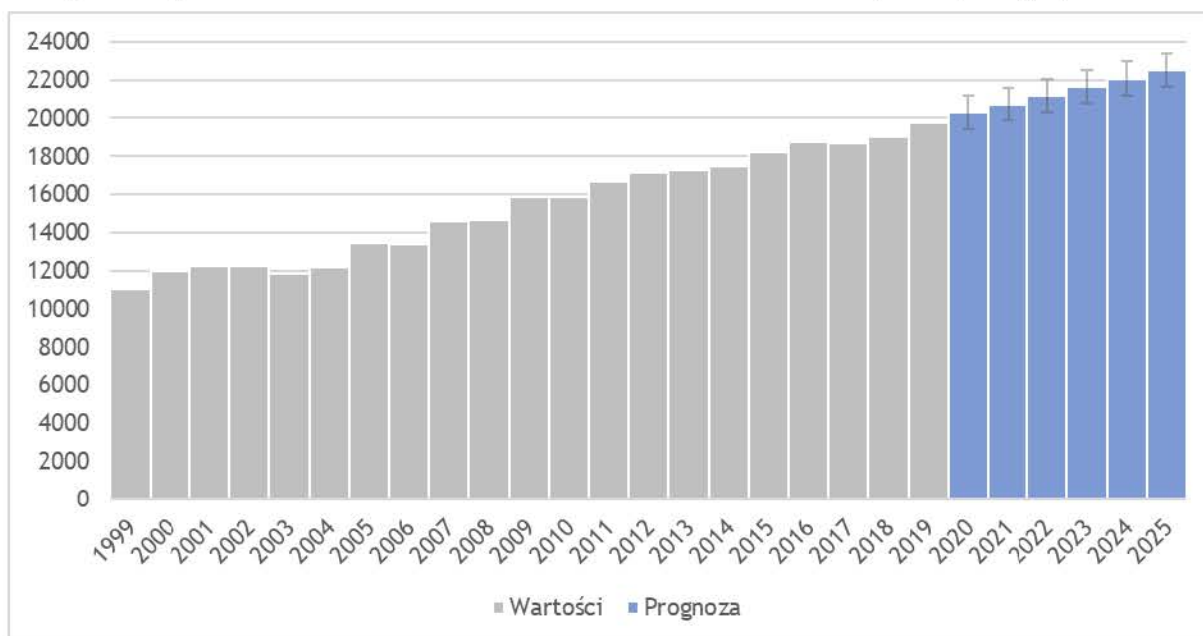
\* w tabeli podano wartości zaokrąglone; \*\* ██████████

### 3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu zgodnie z zapisami programu lekowego. Populacja ta jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla pembrolizumabu w leczeniu okotooperacyjnym TNBC (ChPL Keytruda). Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane literaturowe i badanie ankietowe przeprowadzone wśród ██████████ zajmujących się na co dzień leczeniem raka piersi w Polsce (afiliacje zebrano w osobnym dokumencie) – przyjęte wartości zostały potwierdzone ustaleniami ██████████

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rakiem piersi oszacowano na **21 629 w 2023 r. i 22 076 w 2024 r. chorych** (tj. w I i II roku analizy wpływu na budżet) w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50) dla lat 1999-2019, do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na kolejne lata. Odsetek pacjentów z TNBC (potrójnie ujemny rak piersi) przyjęto na ██████████ – wartość potwierdzona przez ██████████ ekspertów; wartość ta jest zgodna z raportowaną w literaturze - Howard 2021, ACS TNBC). Odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c N1-2, T2-4 N0-2) określono na 75% (tj. suma stadium II i III z publikacji Pogoda 2020; wartość zweryfikowana przez ekspertów w ramach badania ankietowego oraz przez ██████████ ekspertów). Odsetek chorych z TNBC w stadiach T1c N1-2, T2-4 N0-2 kwalifikujących się do leczenia okotooperacyjnego przyjęto na ██████████

Ryc. 1. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy sutka (C50) w latach 1999-2019 (KRN Raporty) oraz przewidywana liczba zachorowań w latach 2020-2025 w Polsce (ekstrapolacja\*).



\* przy zastosowaniu narzędzia Prognozy w MS Excel.

Tab. 5. Liczebności populacji docelowej.

	Obecnie (2022)	I rok (2023)	II rok (2024)	Źródło
Liczba chorych z nowotworem złośliwym piersi (zachorowania)	21182	21629	22076	KRN raporty ekstrapolacja
Odsetek chorych z TNBC (potrójnie ujemny rak piersi)				
Liczba chorych z TNBC (potrójnie ujemny rak piersi)				Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c N1-2, T2-4 N0-2)		75%		Pogoda 2020 (stadium II i III),
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c N1-2, T2-4 N0-2)				
Odsetek chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego				
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego				Iloczyn powyższych

### Komentarz w ramach odpowiedzi na wezwanie do uzupełnień

75% to odsetek chorych ze stadiami zaawansowania **T1c N1-2, T2-4 N0-2** (dla uproszczenia nazywany TNBC wysokiego ryzyka we wczesnym stadium w poprzedniej wersji analizy wpływu na budżet). Powyższe stadia odpowiadają zarówno definicji choroby w programie lekowym jak i w badaniu klinicznym Keynote-522 (patrz Analiza kliniczna rozdz. 3.1.1), tj. TNBC miejscowo zaawansowanemu lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu, a zatem docelowej populacji.

### **3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych NFZ za IV kwartał 2021 rok. Zgodnie z informacjami przedstawionym w aktualnym obwieszczeniu MZ, pembrolizumab jest refundowany w Polsce w ramach dwóch programów lekowych – B.6 oraz B.59. Według danych NFZ, w 2021 roku, pembrolizumabem leczonych było 3 062 pacjentów. Liczebność populacji leczonej w ramach wymienionych programów lekowych podsumowano w Tab. 6.

**Tab. 6. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”	2335	Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2021
B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”	727	
<b>SUMA</b>	<b>3062</b>	-

### **3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją**

Wielkość populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANO] (patrz rozdz. 3.1.2).

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano w oparciu o spodziewany udział w rynku pembrolizumabu przyjęty na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego [REDAKTOWANO] zajmujących się na co dzień leczeniem raka piersi w Polsce (afiliacje zebrano w osobnym dokumencie) oraz ustalenia z [REDAKTOWANO], a także danych wg NFZ dla trastuzumabu w pierwszych 2 latach od wprowadzenia do programu lekowego leczenia raka piersi.

W wariantcie podstawowym w I roku przyjęto [REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO] W II roku przyjęto wzrost udziału w rynku z I

roku powiększony o procentowy wzrost z danych wg NFZ dla trastuzumabu (wybrano trastuzumab jako pierwszy lek wchodzący do programu leczenia raka piersi, tj. skierowanego jak obecnie pembrolizumab do podgrupy chorych, dla których nie było/ nie ma refundowanych innych nowoczesnych leków) w II roku od wprowadzenia do programu lekowego (tj. 19%<sup>3</sup> w stosunku do roku poprzedniego, czyli w przypadku PEM 19% z [REDACTED])

W wariancie minimalnym w I i II roku przyjęto wartości według ustaleń [REDACTED] od wprowadzenia PEM do wnioskowanego programu lekowego.

W wariancie maksymalnym w I i II roku przyjęto wartość [REDACTED] w II roku od wprowadzenia PEM do wnioskowanego programu lekowego.

Podsumowując, wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na [REDACTED] (nowi pacjenci) od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez pembrolizumab - patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Parametr	I ROK - BC (MIN-MAX)	II ROK - BC (MIN-MAX)	Źródło
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego	[REDACTED]	[REDACTED]	Potencjał populacyjny (patrz rozdz. 3.1.2)
Odsetek chorych leczonych pembrolizumabem docelowo w ramach programu lekowego*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja leczona pembrolizumabem w kolejnych latach w związku ze stopniowym przejmowaniem rynku	[REDACTED]	[REDACTED]	Iloczyn powyższych

<sup>3</sup> Odpowiednio 3596 i 4294 pacjentów w I i II roku od wprowadzenia do programu lekowego B.9 (Uchwały Rady NFZ) - założono, że wzrost jest proporcjonalny w obu wskazaniach (tj. w leczeniu adjuwantowym raka piersi trastuzumabem oraz w leczeniu przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny analizy wpływu na budżet MIN - wariant minimalny analizy wpływu na budżet; \* tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie pembrolizumabem w I i II roku w ramach programu lekowego.

#### Komentarz w ramach odpowiedzi na wezwanie do uzupełnień

**Podejście przyjęte w analizie jest najbardziej wiarygodnym oszacowaniem populacji przy dostępnych danych, natomiast** [REDACTED]

w wariacie maksymalnym uznano za obarczone dużym błędem i w związku z tym nie wykorzystano w analizie takiego podejścia. Sugerowane przez AOTMiT podejście stanowi wariant bardzo mało realny, niepodparty opiniami większej grupy ekspertów ani danymi z praktyki refundacyjnej (patrz trastuzumab). Za przyjętym w niniejszej analizie podejściem przemawiają następujące argumenty:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] – w związku z tym przyjęte założenia w analizie są konserwatywne.

Ponadto należy wskazać, że przy ustalaniu wartości, które będą wykorzystane w wariacie maksymalnym nie należy tylko sugerować się największymi dostępnymi wartościami dla danego parametru, ale trzeba ocenić możliwość zaistnienia tych wartości w rzeczywistości. W przeciwnym razie wariant maksymalny nie będzie przedstawiał największego spodziewanego obciążenia budżetu płatnika publicznego, a będzie jedynie ćwiczeniem matematycznym.

### 3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla pembrolizumabu.

Populacja	I rok	II rok	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[REDACTED]	[REDACTED]	3.1.1
populacja docelowa wskazana we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]	3.1.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	3062		3.1.3
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	[REDACTED]	[REDACTED]	3.1.4

\* BC (MIN-MAX).

## 3.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że leki wchodzące w skład ramienia interwencji i komparatora finansowane są w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich analogicznie jak w innych analizach złożonych do AOTMiT w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego raka piersi (Zlecenie 89/2017, Zlecenie 71/2020, Zlecenie 80/2020, Zlecenie 142/2021; AOTMiT BIP).

## 3.3 Horyzont czasowy

Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją, wynosi 2 lata (Art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy refundacyjnej; Ustawa refundacyjna), w związku z czym wszystkie dalsze oszacowania populacyjne i kosztowe przedstawiono w horyzoncie pierwszych pełnych lat od daty rozpoczęcia finansowania wnioskowanej interwencji. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej i zakontraktowania programu, jako realistyczny termin wprowadzenia pembrolizumabu do refundacji we wnioskowanym wskazaniu przyjęto 2023 rok. Rozważany horyzont obejmuje zatem lata 2023 i 2024.

Ze względu na zaawansowaną postać choroby, krótki (2-letni) horyzont czasowy będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku zmiany sposobu finansowania leku ze środków publicznych.

Horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie jest zgodny z minimalnymi wymaganiami MZ oraz Wytycznymi AOTM (Rozporządzenie MZ 2021, AOTMiT 2016).

## 3.4 Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak finansowania pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym (w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po



zabiegu chirurgicznym) w ramach programu lekowego w populacji docelowej (brak kosztów dla NFZ lub pacjenta);<sup>4</sup>

- scenariusza nowego - finansowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym w ramach programu lekowego.<sup>5</sup>

Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, oszacowano na [REDAKTOWANE] roku analizy (patrz rozdz. 3.1.2). W związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez pembrolizumab od wprowadzenia do programu lekowego leczonych pembrolizumabem w ramach programu lekowego będzie odpowiednio [REDAKTOWANE] (tj. wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją; patrz rozdz. 3.1.4). Obecnie chorzy ci leczeni są standardową terapią okołooperacyjną. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną (opinie ekspertów), wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołooperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu terapię sekwencyjną paklitaksel + karboplatyna a następnie doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (lub sekwencja odwrotna; sekwencja taksan/antracyklina może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan; ESMO 2019) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji). Analogicznie schemat ten stosowany jest wraz z pembrolizumabem w leczeniu neoadjuwantowym. Dawkowanie przyjęto zgodnie z badaniem klinicznym KEYNOTE-522.

### 3.5 Analizowane koszty

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) – wzrost kosztów związany z leczeniem chorych w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano na podstawie wyników kosztów dla odpowiednich schematów w I i II roku modelu ekonomicznego przy założeniu braku dyskontowania. Takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i przerywanie leczenia).

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych – koszty leczenia

---

<sup>4</sup> Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

<sup>5</sup> Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

neoadjuwantowego i adjuwantowego (nabycia leków i podania), koszty operacji, radioterapii, leczenia przerzutów odległych, standardowego monitorowania w stanie wolnym od zdarzeń (ang. *event-free*, EF), wznowy (nawrotu) miejscowo-regionalnej (ang. *locoregional recurrence*, LR) i przerzutów odległych (ang. *distant metastasis*, DM), opieki terminalnej (tzw. opieka końca życia) i leczenia zdarzeń niepożądanych (ZN).

Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich analogicznie jak w innych analizach złożonych do AOTMiT w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego raka piersi (Zlecenie 89/2017, Zlecenie 71/2020, Zlecenie 80/2020, Zlecenie 142/2021; AOTMiT BIP).

Chociaż na potrzeby analizy kosztów leczenia analizowane są osobno składowe terapii neo- i adjuwantowych, to wyniki analiz (w tym ekonomicznej) można interpretować tylko w kontekście całego schematu okołoperacyjnego, bo tak zostało zaprojektowane badanie KN522.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane ze zleceń dotyczących leczenia raka piersi ocenianych przez AOTMiT (

[REDACTED]

[REDACTED], Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego KEYNOTE-522. Uwzględniono rzeczywiste dawki przyjętych leków w oparciu o badanie KEYNOTE-522 (a w analizie wrażliwości zbadano wpływ braku uwzględnienie RDI na wyniki analizy).

Wszystkie koszty są podawane w PLN i są aktualne na maj 2022 r. i uwzględniają obowiązujące od 1 maja 2022 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków w Polsce (Obwieszczenie MZ) oraz dane sprzedażowe NFZ za luty 2022 r. (Komunikaty DGL, Komunikaty DGL sprzedaż).

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 52 tygodnie.

Tab. 9. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.

Charakterystyka	Populacja	Źródło
Średni wiek, lata	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia (SD) powierzchnia ciała, m <sup>2</sup>	[REDACTED]	
Średnia (SD) masa ciała, kg	[REDACTED]	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); \* w związku ze specyfiką choroby założono, że 100% stanowią kobiety.

Tab. 10. Schematy dawkowania wg KEYNOTE-522 przyjęte w analizie.\*

Lek	Opis schematu dawkowania	Pierwsze podanie w cyklu (dotyczy tylko leków, które mogą być podane jako pierwsze w schemacie)	Kolejne podania w cyklu (dotyczy tylko leków podawanych jednocześnie w schemacie)	Względna intensywność dawki (%)	% alokacji leczenia
Scenariusz nowy (pembrolizumab)					
Leczenie neoadjuwantowe					
Pembrolizumab (200 mg Q3W)	200 mg Q3W 1 dnia w cyklach 1-8	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	nd	█	█
Pembrolizumab (400 mg Q6W)	400 mg Q6W 1 dnia w cyklach 1-8		nd	█	█
Karboplatyna (AUC 5, Q3W)	AUC 5 (max 750mg) Q3W, 1 dnia w cyklach 1-4	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█
Karboplatyna (AUC 1.5, tygodniowo)	AUC 1.5 (max 225mg) tygodniowo, 1, 8 i 15 dnia w cyklach 1-4	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█
Paklitaksel	80 mg/m <sup>2</sup> tygodniowo, 1, 8 i 15 dnia w cyklach 1-4	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█
Cyklofosfamid	600 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	Dożylne podanie z innymi lekami	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█
Doksorubicyna	60 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█
Epirubicyna	90 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█
Leczenie adjuwantowe					
Pembrolizumab (200 mg Q3W)	200 mg Q3W 1 dnia w cyklach 1-9	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	nd	█	█
Pembrolizumab (400 mg Q6W)	400 mg Q6W 1 dnia w cyklach 1-9		nd	█	█
Scenariusz istniejący (chemioterapia)					
Leczenie neoadjuwantowe (brak jest leczenia adjuwantowego w ramieniu komparatora)					

Lek	Opis schematu dawkowania	Pierwsze podanie w cyklu (dotyczy tylko leków, które mogą być podane jako pierwsze w schemacie)	Kolejne podania w cyklu (dotyczy tylko leków podawanych jednocześnie w schemacie)	Względna intensywność dawki (%)	% alokacji leczenia
Karboplatyna (AUC 5, Q3W)	AUC 5 (max 750mg) Q3W, 1 dnia w cyklach 1-4	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█
Karboplatyna (AUC 1.5, tygodniowo)	AUC 1.5 (max 225mg) tygodniowo, 1, 8, 15 dnia w cyklach 1-4	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█
Paklitaksel	80 mg/m <sup>2</sup> tygodniowo, 1, 8, 15 dnia w cyklach 1-4	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	nd	█	█
Cyklofosfamid	600 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	nd	█	█
Doksorubicyna	60 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█
Epirubicyna	90 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█

AUC - obszar pod krzywą; Q3W - raz na 3 tygodnie; Q6W - raz na 6 tygodni; \* w analizie wrażliwości analizowano pominięcie karboplatyny (w ramach kosztów, zakładając brak wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo); zbadano również wpływ na wyniki analizy przyjęcia udziału doksorubicyny i epirubicyny 1:1 zamiast z badania klinicznego KEYNOTE-522 jak w analizie podstawowej (zmiana kosztów bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo); w analizie podstawowej przyjęto dawkowanie pembrolizumabu 200 mg co 3 tygodnie (Q3W), zgodnie ze schematem dawkowania z badania KN522 i ChPL, a w scenariuszu deterministycznej analizy wrażliwości - 400 mg co 6 tygodni (Q6W), zgodnie z ChPL (parametry kliniczne, tj. skuteczność i bezpieczeństwo, przyjęto jak dla dawki 200 mg co 3 tyg.) – analogiczna sytuacja miała miejsce we wniosku dotyczącym stosowania pembrolizumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, co zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT (Zlecenie nr 62/2021; AOTMiT BIP). W leczeniu adjuwantowym pembrolizumab stosowany jest w monoterapii a w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią.

Szczegółowy opis danych kosztowych przedstawiono w analizie ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) w rozdziałach:

- 4.4.8.1 koszty leczenia okołoperacyjnego (nabycia leków i podania),
- 4.4.8.2 koszty zabiegu chirurgicznego,
- 4.4.8.3 koszty radioterapii,

- 4.4.8.4 koszty leczenia przerzutów odległych,
- 4.4.8.5 koszty monitorowania,
- 4.4.8.6 koszty opieki terminalnej,
- 4.4.8.7 koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W poniższych tabelach zestawiono podsumowanie poszczególnych kosztów uwzględnionych w analizie.

Koszty nabycia i podania leków - leczenie okołoperacyjne

**Tab. 11. Koszty jednostkowe leków.**

Lek	Koszt za mg*, PLN/mg	Źródło
Pembrolizumab	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Karboplatyna	0,21	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikaty DGL) - przyjęto najbardziej aktualny koszt
Paklitaksel	0,33	
Doksorubicyna	0,63	
Epirubicyna	1,76	
Cyklofosfamid	0,06	Zakup i dostawa produktów leczniczych dostępnych w ramach programów lekowych do trzech lokalizacji UCK WUM (Przetargi publiczne)

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta.

**Tab. 12. Koszty podania w programie lekowym i poza programem lekowym.\***

Kategoria	Koszt podania, PLN	Źródło
Program lekowy - podanie parenteralne (PEM)	486,72 PLN za dzień	hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; Zarządzenia Prezesa NFZ)
Chemioterapia poza programem lekowym - podanie parenteralne (karboplatyna, paklitaksel, doksorubicyna, epirubicyna, cyklofosfamid)	390,00 PLN za dzień	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (wg Zarządzenia nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; Zarządzenia Prezesa NFZ)

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta.

### Koszty zabiegu chirurgicznego

Tab. 13. Koszty zabiegu chirurgicznego.\*

Terapia	Koszt jednostkowy, PLN	% pacjentów poddanych początkowej operacji		Źródła
		Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia	
Zabieg chirurgiczny pierwotny	5271,73*	■	■	Odsetki wg KEYNOTE-522 (data odcięcia 23.03.2021), koszt wg Zarządzenia Nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. (katalog grup, 1a) i Statystyki JGP (liczba hospitalizacji w 2020 r.)

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; \*\* średnia z JGP J01G (20076 PLN), J01H (10038 PLN), J02 (6613 PLN), J03E (4546 PLN), J03F (3838 PLN), J04G (11219 PLN), J04H (5609 PLN), J05 (1417 PLN) i J06 (650 PLN) ważona liczbą hospitalizacji w 2020 r.

### Koszty radioterapii

Tab. 14. Koszty radioterapii.\*

Terapia	Koszt jednostkowy, PLN	% pacjentów, którzy otrzymali radioterapię		Źródła
		Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia	
Radioterapia	11560,00**	■	■	Odsetki wg KEYNOTE-522 (data odcięcia: 23.03.2021), wycena wg Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. (katalog radioterapii, 1d)

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; \*\* jak w przypadku uzupełniającej radioterapii w leczeniu wznowy miejscowej ze Zlecenia nr 80/2020, tj. teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D) z katalogu radioterapii.

Koszt leczenia przerzutów odległych

Tab. 15. Koszty leczenia przerzutów odległych.

Kategoria	Koszt całkowity (jednorazowy)*, PLN	Źródła
Koszty I linii leczenia	██████████	██████████
- nabycia leków	██████████	██████████
- podania leków	██████████	██████████
Koszty kolejnych linii leczenia	██████████	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	
SUMA	██████████ (0 PLN w SA)	

\* taki sam w ramieniu pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz ramieniu chemioterapii; taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; \*\* ██████████

Koszt monitorowania

Tab. 16. Koszty cotygodniowe monitorowania.\*

Stan zdrowia	Koszt tygodniowy, PLN	Źródło
Wolny od zdarzeń (lata 1-3) – leczenie PEM w ramach PL/ leczenie CHT poza PL/ po zakończeniu leczenia	61,74/62,40/10,88	Zarządzenia Prezesa NFZ / Zarządzenia Prezesa NFZ / AOTMiT BiP (80/2020), Zarządzenia Prezesa NFZ
Wolny od zdarzeń (lata 4-5)	1,44	AOTMiT BiP (80/2020), Zarządzenia Prezesa NFZ
Wolny od zdarzeń (lata 6-10)	0,00	AOTMiT BiP (80/2020)
Wolny od zdarzenia (lata 11+)	0,00	AOTMiT BiP (80/2020)
Nawrót miejscowo-regionalny	21,42	AOTMiT BiP (80/2020), Zarządzenia Prezesa NFZ, Statystyki JGP
Przerzuty odległe	██████████	██████████

\* takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 17. Koszty jednorazowe przejścia do stanów LR i DM.\*

Przejście do stanu	Koszt, PLN	Źródło danych
LR (BC)	17 708,47**	AOTMiT BiP (80/2020), Zarządzenia Prezesa NFZ, Statystyki JGP
LR (SA)	██████████	██████████
DM	0,00	Założenie

\* takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta; \*\* leczenie chirurgiczne + uzupełniająca radioterapia; \*\*\*

### Koszty opieki terminalnej

Tab. 18. Koszt opieki końca życia.

Koszt, PLN	Źródło danych
14 401,97 * (BC)/ 0 (SA)	analogicznie jak w Zleceniu nr 80/2020 i 144/2021 na podstawie AE Kisqali 2017 + inflacja (AOTMiT BIP + GUS inflacja)

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

### Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Tab. 19. Całkowity koszt ZN.\*

	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia	Źródło
Całkowity koszt leczenia ZN			Odsetki z badania KEYNOTE-522, zużycie zasobów i koszty wg AOTMiT BiP, Zarządzenia Prezesa NFZ, Statystyki JGP

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

## 3.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- przyjęto 2-letni horyzont czasowy;
- liczebność populacji docelowej i chorych w przyszłości leczonych pembrolizumabem przyjęto na podstawie opublikowanych danych i badania ankietowego oraz ekspertów w dziedzinie onkologii (patrz rozdz. 3.1.1, 3.1.2, i 3.4);
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (co tydzień – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy);
- ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki (niezdyskontowane) analizy ekonomicznej; parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania KEYNOTE-522 dla PEM i CHT;
- zmianę kosztów związaną z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym TNBC w ramach programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i przerywanie leczenia);



- w analizie uwzględniono: koszty leczenia okołoperacyjnego (nabycia leków i podania), koszty zabiegu chirurgicznego, radioterapii, leczenia przerzutów odległych, standardowego monitorowania w stanie wolnym od zdarzeń (EF), wznowy (nawrotu) miejscowo-regionalnej (LR) i przerzutów odległych (DM), opieki terminalnej (tzw. opieka końca życia) i leczenia zdarzeń niepożądanych (ZN);
- analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą NFZ i pacjenta);
- do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane ze zleceń dotyczących leczenia raka piersi ocenianych przez AOTMiT [REDACTED]
- [REDACTED] Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy;
- średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego KEYNOTE-522. Uwzględniono rzeczywiste dawki przyjętych leków w oparciu o badanie KEYNOTE-522.

### 3.7 Dyskontowanie

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

### 3.8 Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.1.2). Ponadto analizowano warianty analizy wrażliwości jak w analizie ekonomicznej (z pominięciem wariantów niemających wpływu na analizę wpływu na budżet płatnika, jak alternatywne wartości użyteczności, dyskontowanie czy horyzont czasowy dłuższy niż 2 lata).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.2.4 i 4.3.4.

Tab. 20. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
MIN	Liczebność populacji docelowej dla PEM - wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	3.1.4 BIA

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
- analiza wpływu na budżet

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
MAX	Liczebność populacji docelowej dla PEM - wariant maksymalny			
SA 1	EFS funkcje parametryczne - interwencja	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład uogólniony-gamma	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład Gompertza	Wyjaśnienie wyboru patrz rozdz. 4.4.4.1.1 AE
SA 2	EFS funkcje parametryczne - komparator	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład logarytmiczno-normalny	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład uogólniony gamma	
SA 3	Czas trwania leczenia (interwencja i komparator)	Średnia KM z badania KEYNOTE-522	KM dolny 95% CI	4.4.7 AE
SA 4			KM górny 95% CI	
SA 5	RDI	Uwzględnienie RDI (zgodnie z KEYNOTE-522)	Pełne dawkowanie (założenie)	3.5 BIA
SA 6	Dawkowanie PEM	PEM Q3W (jak w KEYNOTE-522 i ChPL)	PEM Q6W (alternatywne dawkowanie z ChPL)	3.5 BIA
SA 7	Karboplatyna	Zgodnie z udziałami wg badania KEYNOTE-522	Brak karboplatyny w schemacie CHT (w ramieniu interwencji i komparatora) - założenie arbitralne (zbadanie, czy dany parametr ma w ogóle większy wpływ na wyniki)	
SA 8	Udział doksorubicyny i epirubicyny	Zgodnie z udziałami wg badania KEYNOTE-522	Po 50% (założenie arbitralne)	3.5 BIA
SA 9	Koszty leczenia nawrotu miejscowo-regionalnego	17 708,47 PLN według AOTMiT BIP (Zlecenie nr 80/2020)		3.5 BIA / 4.4.8.5 AE
SA 10	Koszty po progresji	Wg wyników analizy ekonomicznej dla osobnego wniosku dotyczącego leczenia zaawansowanego TNBC*	Brak kosztów po progresji (założenie arbitralne - zbadanie, czy dany parametr ma w ogóle większy wpływ na wyniki)	3.5 BIA / 4.4.8.2 AE
SA 11	Koszty opieki terminalnej	analogicznie jak w Zleceniu nr 80/2020 i 144/2021 na podstawie AE Kisqali 2017 + inflacja	brak (założenie)	3.5 BIA / 4.4.8.6 AE

AE - analiza ekonomiczna; BIA - analiza wpływu na budżet; \*

### 3.9 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

## 4 Wyniki analizy

W rozdz. 4.1 przedstawiono aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite [REDAKTOWANO] związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w terapii okołoperacyjnej w populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wysokiego ryzyka we wczesnym stadium. [REDAKTOWANO]

### 4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ).

Wnioskowane jest finansowanie pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

W ramach szacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ liczebność docelowej populacji chorych i strukturę leczenia w kolejnych latach analizy przyjęto jak dla scenariusza istniejącego (założenie).

Aktualne roczne wydatki NFZ odpowiadają zatem kosztom oszacowanym dla scenariusza istniejącego – patrz tabela poniżej. Obecnie pembrolizumab nie jest refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, stąd brak jest składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano [REDAKTOWANO] – patrz tabela poniżej.

Tab. 21. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Kategoria kosztu	Perspektywa NFZ*	
	I rok	II rok
Koszty leczenia neoadjuwantowego	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
- nabycia leków**	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
- podania leków	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Koszty leczenia adjuwantowego	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
- nabycia leków*	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
- podania leków	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Koszty zabiegu chirurgicznego	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Kategoria kosztu	Perspektywa NFZ*	
	I rok	II rok
Koszty radioterapii	██████████	██████████
Koszty leczenia przerzutów odległych	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████
Koszty opieki końca życia	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Łączne koszty**	██████████	██████████

\* tożsama z perspektywą NFZ i pacjenta; \*\* brak kosztu pembrolizumabu.

████████████████████

#### 4.2.1 Wariant podstawowy

W **wariancie podstawowym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wysokiego ryzyka we wczesnym stadium, oszacowano na ██████████ pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy, leczonych w scenariuszu istniejącym standardową terapią okołoperacyjną a w scenariuszu nowym dodatkowo pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym.

████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.



[Redacted]

[Redacted]

#### 4.2.2 Wariant minimalny

W **wariancie minimalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wysokiego ryzyka we wczesnym stadium, oszacowano na [Redacted] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy, leczonych w scenariuszu istniejącym standardową terapią okołoperacyjną a w scenariuszu nowym dodatkowo pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
- analiza wpływu na budżet



[Redacted]

[Redacted]

### 4.2.3 Wariant maksymalny

W **wariancie maksymalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wysokiego ryzyka we wczesnym stadium, oszacowano na [Redacted] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy, leczonych w scenariuszu istniejącym standardową terapią okołoperacyjną a w scenariuszu nowym dodatkowo pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym.

[Redacted]

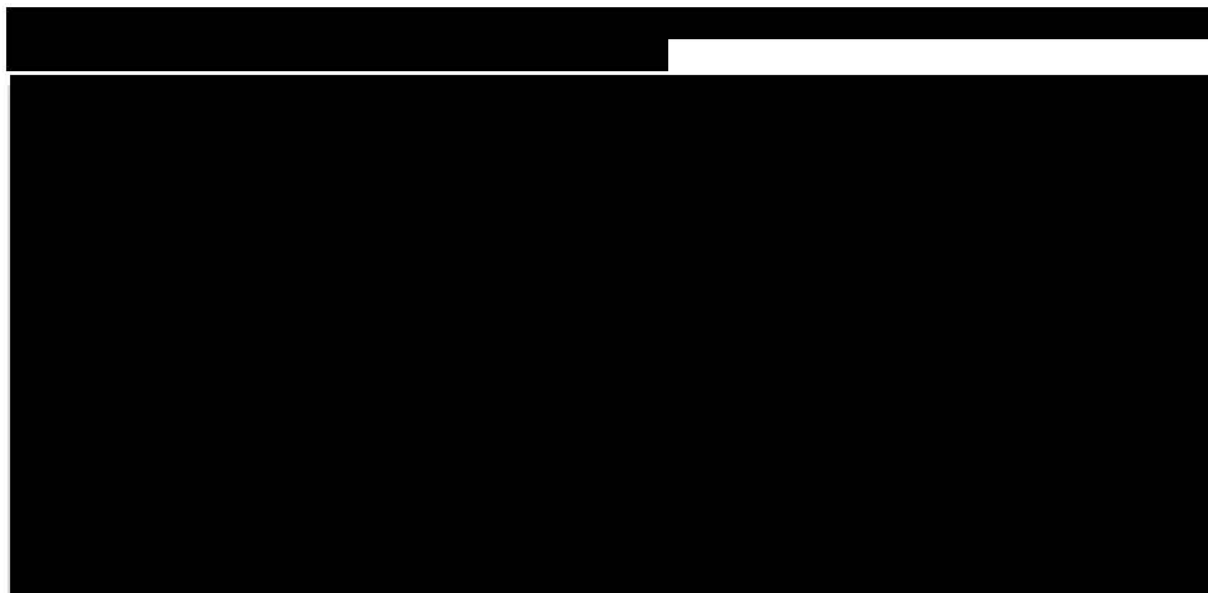
[Redacted]

[Redacted]

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
 - analiza wpływu na budżet

				T		T
				T		T



### 4.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.



### 4.3.1 Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wysokiego ryzyka we wczesnym stadium, oszacowano na [redacted] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy, leczonych w scenariuszu istniejącym standardową terapią okołoperacyjną a w scenariuszu nowym dodatkowo pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

I	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 4.3.2 Wariant minimalny

W **wariancie minimalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wysokiego ryzyka we wczesnym stadium, oszacowano na [Redacted] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy, leczonych w scenariuszu istniejącym standardową terapią okołoperacyjną a w scenariuszu nowym dodatkowo pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym.

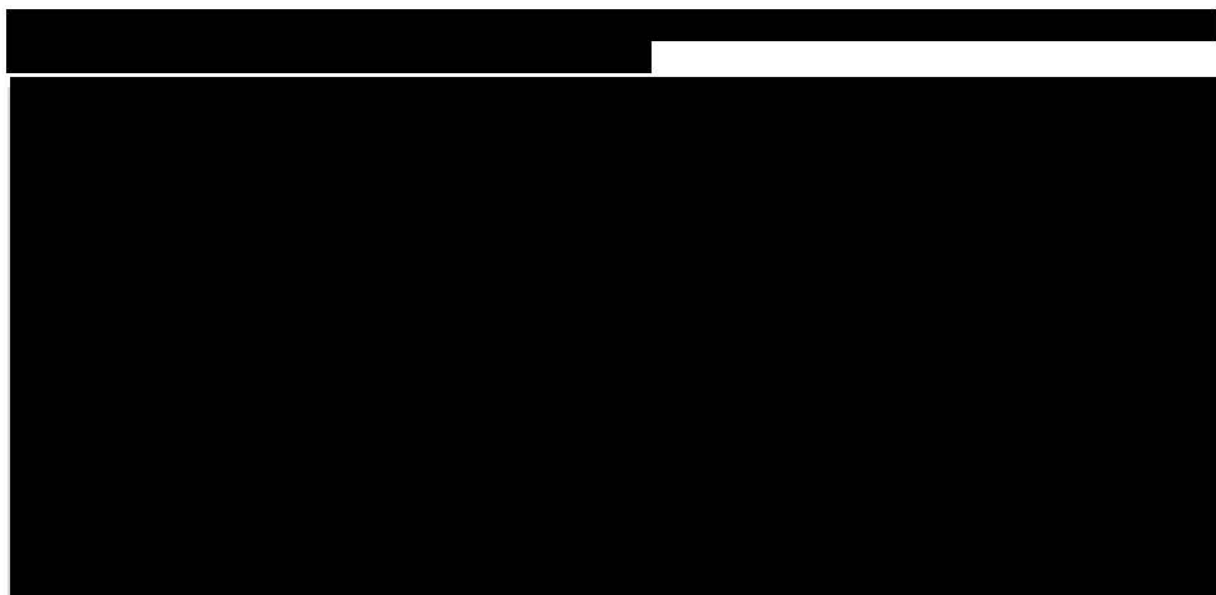
[Redacted text]



Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

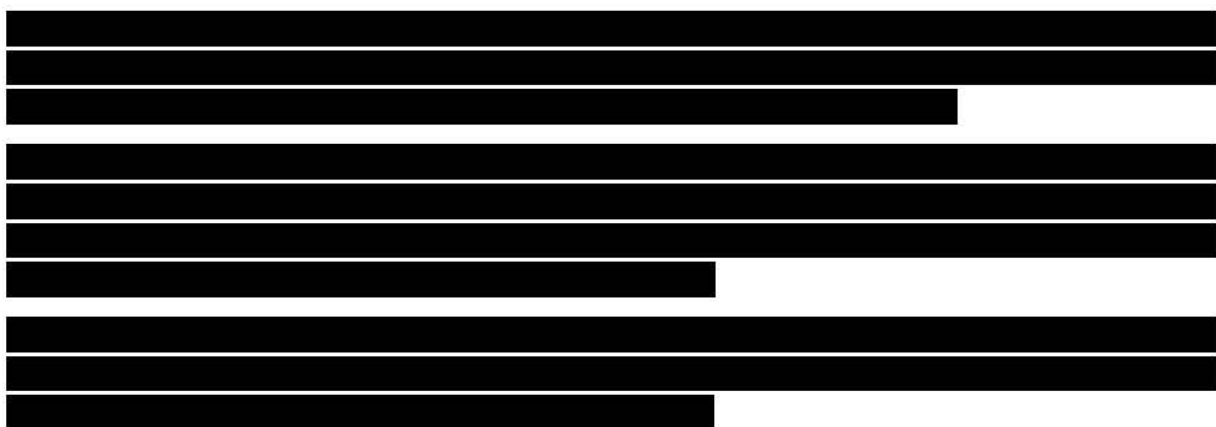


	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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



### 4.3.3 Wariant maksymalny

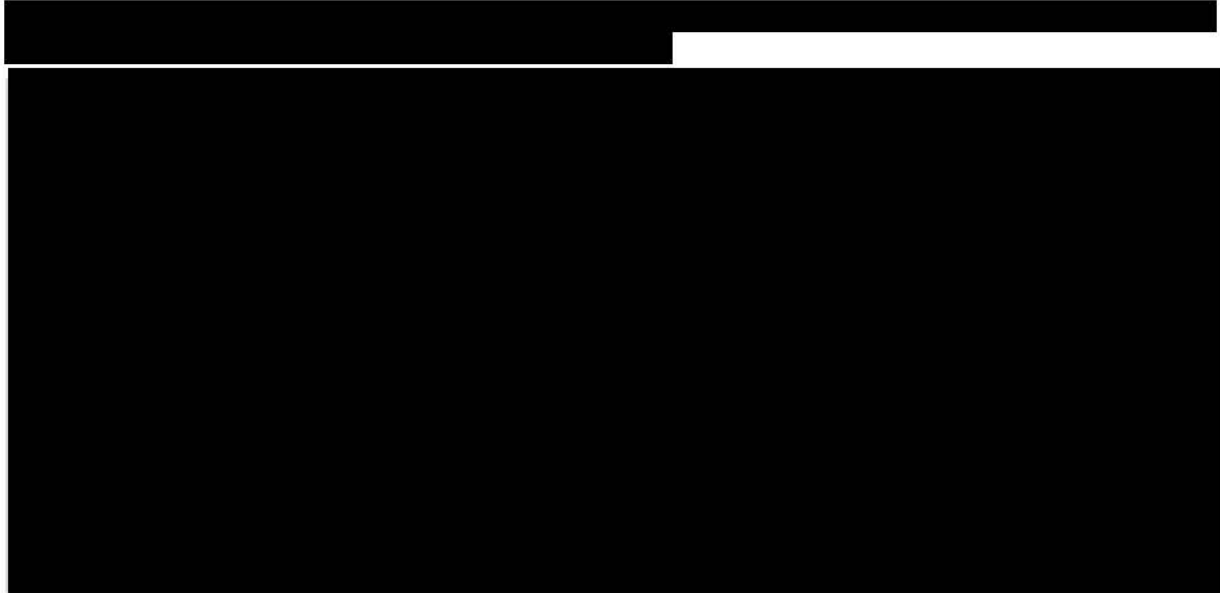
W **wariancie maksymalnym** analizy docelową liczbę chorych, tj. dorosłych chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wysokiego ryzyka we wczesnym stadium, oszacowano na [redacted] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy, leczonych w scenariuszu istniejącym standardową terapią okołoperacyjną a w scenariuszu nowym dodatkowo pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym.



Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.







#### 4.3.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 6 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Zwiększy się dostępność analizowanej interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia i na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] w związku z czym wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych bądź koszty będzie pomijalnie mały.

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

## 7 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie interwencji obejmującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, w ramach programu lekowego.

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

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia pembrolizumab nie jest obecnie refundowany w ramach leczenia TNBC.

Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu wymaga [REDAKTOWANE]. Pembrolizumab będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (Obwieszczenie MZ).

Nie zidentyfikowano żadnych innych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*) opcji terapeutycznej, stanowiącej opcję dedykowaną leczeniu okołoperacyjnemu chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi. W leczeniu raka piersi refundowane są obecnie inne opcje terapeutyczne, ale żadna z nich nie jest dedykowana TNBC (stan na 23.05.2022 r.).

Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba u pacjentów we wczesnym stadium TNBC ze względu na duże prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu. Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano TNBC w stopniu 1-3 doświadcza nawrotu choroby (Costa 2017). TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, wyróżnionymi na podstawie klasyfikacji molekularnej (NIH 2021). 37% pacjentów chorych na TNBC umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017).

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną przeznaczoną do leczenia radykalnego (z intencją całkowitego wyleczenia) pacjentów z wczesnym TNBC. Jest to jedyna opcja terapeutyczna oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne dla pacjentów z TNBC.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji pembrolizumabu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; patrz rozdz. 10.2).

## 8 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu (Keytruda<sup>®</sup>, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołoperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi terapię sekwencyjną paklitaksel ± karboplatyna oraz doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (kolejność dowolna; sekwencja taksan/antracyklina może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan; ESMO 2019) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji). Szczegółowe uzasadnienie wyboru chemioterapii przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem pembrolizumabu do programu lekowego oszacowano zatem na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz Analiza ekonomiczna; ograniczenia analizy ekonomicznej patrz rozdz. 6 w osobnym dokumencie: ██████████. *Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i przerywanie leczenia). Parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania KEYNOTE-522.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest refundacji pembrolizumabu w leczeniu TNBC w analizowanym wskazaniu oraz scenariusza nowego zakładającego refundację pembrolizumabu w ramach programu lekowego.

Schemat chemioterapii standardowej użyty w analizie przyjęto na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-522. Badanie KEYNOTE-522 dotyczy porównania pembrolizumabu (w dodaniu do standardowej terapii okołoperacyjnej) ze standardową terapią okołoperacyjną. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty zmiennej skuteczności, które adresują potencjalne różnice między innymi schematami opartymi o standardową chemioterapię. Wykorzystany schemat chemioterapii z badania KEYNOTE 522 zalecany jest przez wytyczne kliniczne (patrz osobny dokument *Analiza problemu decyzyjnego*) i dodatkowo jego zastosowanie w Polsce zostało poparte przez ekspertów klinicznych (zgodnie z wynikami badania ankietowego).

Liczebność populacji oszacowano w oparciu o dane literaturowe i badanie ankietowe przeprowadzone wśród [REDAKTOWANO] r.) zajmujących się na co dzień leczeniem raka piersi w Polsce (afiliacje zebrano w osobnym dokumencie) oraz ustalenia z [REDAKTOWANO].

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANO] analizy (w tym leczonych pembrolizumabem w ramach programu lekowego odpowiednio [REDAKTOWANO] w wariancie podstawowym, [REDAKTOWANO] w wariancie minimalnym oraz [REDAKTOWANO] w wariancie maksymalnym w I i II roku od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez pembrolizumab).

Koszty związane ze stosowaniem pembrolizumabu szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co tydzień w każdym roku analizy).

Zmianę kosztów związanych z wprowadzeniem do finansowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oszacowano uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne – koszty leczenia okołoperacyjnego (nabycia leków i podania), koszty zabiegu chirurgicznego, radioterapii, leczenia przerzutów odległych, standardowego monitorowania w stanie wolnym od zdarzeń (EF), wznowy (nawrotu) miejscowo-regionalnej (LR) i przerzutów odległych (DM), opieki terminalnej (tzw. opieka końca życia) i leczenia zdarzeń niepożądanych (ZN).

Chociaż na potrzeby analizy kosztów leczenia analizowane są osobno składowe terapii neo- i adjuwantowych, to wyniki analiz (w tym ekonomicznej) można interpretować tylko w kontekście całego schematu okołoperacyjnego, bo tak zostało zaprojektowane badanie KN522.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane ze zleceń dotyczących leczenia raka piersi ocenianych przez AOTMiT (w tym z analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku dotyczącego pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu bardziej zaawansowanego TNBC<sup>6</sup> – osobny wniosek złożony do AOTMiT przez Wnioskodawcę), Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego KEYNOTE-522. Uwzględniono rzeczywiste dawki przyjętych leków w oparciu o badanie KEYNOTE-522.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Podsumowując, niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania stosowania pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, w ramach programu lekowego, jest związane z [REDACTED].

Wprowadzenie do finansowania pembrolizumabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o większej skuteczności od aktualnie stosowanych strategii leczenia, które ponadto nie są dedykowane leczeniu okołoperacyjnemu potrójnie ujemnego raka piersi. Stosowanie pembrolizumabu z uwagi na niedawną rejestrację we wnioskowanym wskazaniu jest zalecane w najnowszych wytycznych NCCN (NCCN 2022, ASCO 2022), odnoszących się do leczenia okołoperacyjnego TNBC. Dodatkowo wytyczne, pochodzące sprzed daty rejestracji w EMA pembrolizumabu w rozważanym wskazaniu, wskazują że pembrolizumab jest nową strategią terapeutyczną (AGO 2021). Zaczynają również pojawiać się pozytywne rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym TNBC (HAS 2022).

W związku z tym, że zgodnie zapisami programu lekowego leczenia raka piersi, żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana leczeniu okołoperacyjnemu chorych z TNBC. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba u pacjentów we wczesnym stadium TNBC ze względu na duże prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu. Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano TNBC w stopniu 1-3 doświadcza nawrotu choroby (Costa 2017). TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, wyróżnionymi na podstawie klasyfikacji molekularnej (NIH 2021). 37% umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017).

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną przeznaczoną do leczenia radykalnego (z intencją całkowitego wyleczenia) pacjentów z wczesnym TNBC. Jest to jedyna opcja terapeutyczna oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne dla pacjentów z TNBC.

## 9 Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w perspektywie 2 kolejnych lat.

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia finansowania schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołoperacyjnym.

Koszty związane ze stosowaniem pembrolizumabu szacowano oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz Analiza ekonomiczna) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i przerywanie leczenia).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] analizy (w tym leczonych pembrolizumabem w ramach programu lekowego odpowiednio [REDACTED] w wariantcie podstawowym, [REDACTED] w wariantcie minimalnym oraz [REDACTED] w wariantcie maksymalnym w I i II roku od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez pembrolizumab). Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

Schemat chemioterapii standardowej użyty w analizie przyjęto na badania klinicznego KEYNOTE-522.

Poniżej przedstawiono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

Finansowanie pembrolizumabu w leczeniu radykalnym potrójnie ujemnego raka piersi w ramach programu lekowego jest związane z [REDACTED].

Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w ramach istniejącej grupy limitowej wymaga [REDACTED] programu lekowego. [REDACTED] wiążą się z zapewnieniem dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej, dedykowanej chorym z TNBC (patrz wyniki Analizy klinicznej oraz rekomendacje kliniczne w rozdz. 2.1.8 Analizy problemu decyzyjnego). Żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana leczeniu okołoperacyjnemu chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba u pacjentów we wczesnym stadium TNBC ze względu na duże prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu. Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano TNBC w stopniu 1-3 doświadcza nawrotu choroby (Costa 2017). TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, wyróżnionymi na podstawie klasyfikacji molekularnej (NIH 2021). 37% umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017).

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną przeznaczoną do leczenia radykalnego (z intencją całkowitego wyleczenia) pacjentów z wczesnym TNBC. Jest to jedyna opcja terapeutyczna oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne dla pacjentów z TNBC.

## 10 Aneks

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
- analiza wpływu na budżet

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

## 10.2 Aspekty etyczne

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

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

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do leczenia okołoperacyjnego dorosłych osób z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

Tak - w ramach populacji docelowej.

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

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do dorosłych osób z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

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

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

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

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych osób z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. W leczeniu raka piersi refundowane są obecnie inne opcje terapeutyczne, ale żadna z nich nie jest dedykowana docelowej populacji.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

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

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu wymaga [REDAKTOWANO] programu lekowego. Pembrolizumab będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej. Nie zidentyfikowano innych regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

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

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.



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

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

### 10.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 32. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	Tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których	3.1.4, 3.4, 3.5	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?		
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	3.1, 3.2, 0, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8	Tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1, 4	Tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	3.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	tak
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

## 11 Spis rysunków

Ryc. 1. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy sutka (C50) w latach 1999-2019 (KRN Raporty) oraz przewidywana liczba zachorowań w latach 2020-2025 w Polsce (ekstrapolacja\*)..... 19

[REDACTED].....	38
[REDACTED].....	40
[REDACTED].....	42
[REDACTED].....	44
[REDACTED].....	46
[REDACTED].....	48
[REDACTED].....	62

## 12 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	9
.....	10
.....	11
Tab. 4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.* .....	15
Tab. 5. Liczebności populacji docelowej. ....	19
Tab. 6. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	20
Tab. 7. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	21
Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla pembrolizumabu. ....	22
Tab. 9. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu. ....	25
Tab. 10. Schematy dawkowania wg KEYNOTE-522 przyjęte w analizie.* .....	26
Tab. 11. Koszty jednostkowe leków. ....	28
Tab. 12. Koszty podania w programie lekowym i poza programem lekowym.* .....	28
Tab. 13. Koszty zabiegu chirurgicznego.* .....	29
Tab. 14. Koszty radioterapii.* .....	29
Tab. 15. Koszty leczenia przerzutów odległych. ....	30
Tab. 16. Koszty cotygodniowe monitorowania.* .....	30
Tab. 17. Koszty jednorazowe przejścia do stanów LR i DM.* .....	30
Tab. 18. Koszt opieki końca życia. ....	31
Tab. 19. Całkowity koszt ZN.* .....	31
Tab. 20. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	32
Tab. 21. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. ....	35
.....	37
.....	39
.....	41
.....	42
.....	43
.....	45
.....	47

[REDACTED]	48
[REDACTED]	61
[REDACTED]	61
Tab. 32. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).	64
[REDACTED]	

## 13 Piśmiennictwo

- ACS TNBC** American Cancer Society. Types of breast cancer: Triple-negative Breast Cancer. [https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html#:~:text=Triple%2Dnegative%20breast%20cancer%20\(TNBC,of%20the%20protein%20called%20HER2.](https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html#:~:text=Triple%2Dnegative%20breast%20cancer%20(TNBC,of%20the%20protein%20called%20HER2.)
- AGO 2021** Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, Budach W, Dall P, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Heil J, Huober J, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Nitz U, Park-Simon TW, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer EF, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Witzel I, Wöckel A, Müller V, Janni W, Thill M. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)*. 2021 Jun;16(3):214-227. doi: 10.1159/000516419. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34248462; PMCID: PMC8248778 [dostęp: 10.05.2022 r.]
- Analiza ekonomiczna** ██████████. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- Analiza kliniczna** ██████████. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AOTMiT 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 108/2020 z dnia 11 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/193/REK/2020%2009%2011%20Opinia%20RDTL\\_nr\\_108\\_2020\\_Opdivo\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/193/REK/2020%2009%2011%20Opinia%20RDTL_nr_108_2020_Opdivo_BIP.pdf) [dostęp 07.06.2022].
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 10.05.2022 r.]
- ASCO 2022** Korde, L. A., M. R. Somerfield, D.L. Hershman. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*: 2022, JCO.22.00503 [dostęp: 10.05.2022 r.]
- AWB Cyramza 2015** MAHTA. Cyramza® (ramucyrumab) w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przetykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny I fluoropirymidynę. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/132/AW/132\\_AW\\_OT\\_4351\\_20\\_CYRAMZA\\_ramucyrumab\\_BIA\\_2016.06.30.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/132/AW/132_AW_OT_4351_20_CYRAMZA_ramucyrumab_BIA_2016.06.30.pdf) [dostęp 07.06.2022].
- CADTH PEM** CADTH Health Technology Review. Pembrolizumab for Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Small Bowel Adenocarcinoma or Appendiceal Adenocarcinoma. Rapid Review. Authors: Keeley Farrell, Jennifer Horton. <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/rc1381/352> [dostęp 07.06.2022].

<b>ChPL Keytruda</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 30.05.2022 r.]
<b>Costa 2017</b>	Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. <i>J Oncol Pract.</i> 2017 May;13(5):301-303. doi: 10.1200/JOP.2017.023333. PMID: 28489982.
<b>Cotes Sanchís 2020</b>	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. <i>PLoS One.</i> 2020 Jul 31;15(7):e0235848. doi: 10.1371/journal.pone.0235848. PMID: 32735623; PMCID: PMC7394396.
<b>Crooke 2018</b>	Crooke H, Monica Kobayashi M, et al. Estimating 1- and 5-year relative survival trends in colorectal cancer (CRC) in the United States: 2004 to 2014. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, no. 4_suppl (February 01, 2018) 587-587.
<b>Dicken 2005</b>	Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. <i>Ann Surg.</i> 2005 Jan;241(1):27-39.
<b>ESMO 2019</b>	Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: <a href="mailto:clinicalguidelines@esmo.org">clinicalguidelines@esmo.org</a> . Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
<b>GaBI 2017a</b>	Generics and Biosimilar Initiative. Patent expiry dates for biologicals: 2017 update. <a href="http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2018-update.html">http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2018-update.html</a> [dostęp: 09.05.2022 r.]
<b>GaBI 2017b</b>	Generics and Biosimilar Initiative. Overview of the patent expiry of (non-) tyrosine kinase inhibitors approved for clinical use in the EU and the US. <i>Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal).</i> 2017;6(2):89-96. <a href="http://gabi-journal.net/overview-of-the-patent-expiry-of-non-tyrosine-kinase-inhibitors-approved-for-clinical-use-in-the-eu-and-usa.html">http://gabi-journal.net/overview-of-the-patent-expiry-of-non-tyrosine-kinase-inhibitors-approved-for-clinical-use-in-the-eu-and-usa.html</a> [dostęp: 09.05.2022 r.]
<b>Green 2020</b>	Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. <i>Am Soc Clin Oncol Educ Book.</i> 2020 Mar;40:1-7. doi: 10.1200/EDBK_280503.
<b>Guan 2021</b>	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. <i>Front Oncol.</i> 2021 Nov 25;11:712760.
<b>GUS inflacja</b>	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <a href="http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/">http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/</a> [dostęp: 10.05.2022 r.]
<b>HAS 2022</b>	<i>Haute Autorité de Santé (HAS). Médicament. KEYTRUDA (pembrolizumab) (Cancer du sein).</i> <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325988/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325988/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein</a> [dostęp: 10.05.2022 r.]
<b>Howard 2021</b>	Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. <i>Cancer J.</i> 2021 Jan-Feb 01;27(1):8-16. doi: 10.1097/PPO.0000000000000500.
<b>KEYNOTE-522</b>	Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663.

<b>Komunikaty DGL</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a> [dostęp 10.05.2022 r.].
<b>Komunikaty DGL sprzedaż</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii, <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a> [dostęp: 10.05.2022 r.]
<b>KRN</b>	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> [dostęp: 10.05.2022 r.]
<b>NCCN 2022</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. Version 3.2022. <a href="http://www.nccn.org">http://www.nccn.org</a> [dostęp: 10.05.2022 r.]
<b>Negoi 2015</b>	Negoi I, Paun S, Hostiuc S, Stoica B, Tanase I, Negoi RI, Beuran M. Most small bowel cancers are revealed by a complication. Einstein (Sao Paulo). 2015 Oct-Dec;13(4):500-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3380. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26676271; PMCID: PMC4878621.
<b>Neugut 2001</b>	Neugut AI, Marvin MR, Chabot JA. Adenocarcinoma of the small bowel. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001. Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6933/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6933/</a> [dostęp 07.06.2022].
<b>NIH 2021</b>	National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html</a> [dostęp: 07.02.2022 r.].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych</a> [dostęp: 10.05.2022 r.].
<b>Pogoda 2020</b>	Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Gruszfeld A, Siedlecki J, Nowecki Z. Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. J Oncol. 2020 Jan 27;2020:8545643.
<b>Przetargi publiczne</b>	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie. Dział zamówień publicznych, <a href="https://przetargi.coi.pl/page1.php">https://przetargi.coi.pl/page1.php</a> [dostęp: 10.05.2022 r.].
<b>Reddy 2017</b>	Reddy OL, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. Diagnostic Pathology 2017;12:45.
<b>Rozporządzenie MZ</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
<b>Ustawa refundacyjna</b>	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523).
<b>Yu 2021</b>	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. Cancer Manag Res. 2021 May 31;13:4283-4290.



**Zarządzenia  
Prezesa NFZ**

Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ.  
<http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/>  
[dostęp: 10.05.2022 r.]