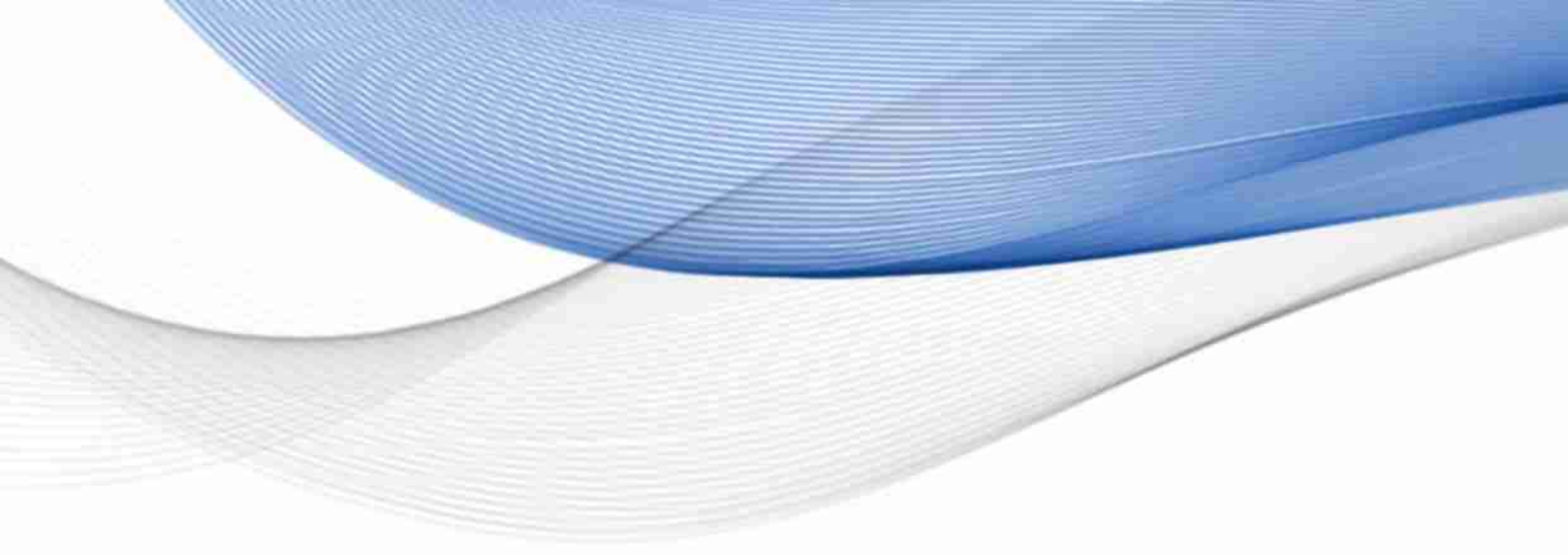




Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED]: koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, przegląd systematyczny użyteczności i analiz ekonomicznych, formułowanie wniosków, raport końcowy,

[REDACTED]: przegląd systematyczny analiz ekonomicznych,

[REDACTED]: koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów,

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

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

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>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Metody	10
2.1 Strategia i technika analityczna.....	10
2.2 Perspektywa analizy	11
2.3 Horyzont czasowy	11
2.4 Populacja	11
2.5 Model.....	12
2.6 Komparator.....	14
2.7 Parametry kliniczne.....	15
2.7.1 Ekstrapolacja krzywych	16
2.7.2 Przeżycie do progresji (PFS).....	16
2.7.3 Przeżycie całkowite (OS)	24
2.7.4 Zdarzenia niepożądane	31
2.7.5 Ryzyko zgonu	32
2.8 Koszty	32
2.8.1 Koszty Keytruda®	32
2.8.2 Koszty chemioterapii.....	35
2.8.3 Koszty podania	35
2.8.3.1 Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią.....	35
2.8.3.2 Koszty podania chemioradioterapii.....	35
2.8.4 Koszty monitorowania leczenia	36
2.8.4.1 Diagnostyka i monitorowania w PL.....	36
2.8.4.2 Monitorowanie leczenia chemioterapią.....	36
2.8.4.3 Monitorowanie po progresji	37
2.8.5 Koszty kolejnej linii leczenia.....	37
2.8.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	38
2.8.7 Koszty opieki terminalnej	41
2.9 Użyteczności stanu zdrowia	41
2.10 Zestawienie parametrów modelu	43
2.11 Analiza progowa	44
2.12 Analiza wrażliwości	44
2.13 Analiza probabilistyczna	47
2.14 Dyskontowanie.....	47
2.15 Walidacja	47

2.15.1	Walidacja wewnętrzna	47
2.15.2	Walidacja konwergencji	47
2.15.3	Walidacja zewnętrzna.....	49
3	Wyniki	50
3.1	Scenariusz podstawowy	50
3.2	Analiza wrażliwości	53
3.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	53
3.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	58
3.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	62
4	Ograniczenia	64
5	Dyskusja.....	65
6	Wnioski	68
7	Aneks	69
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	69
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	77
7.3	Tablice trwania życia	80
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	82
Spis rycin		85
Spis tabel		87
Bibliografia		89

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BIA	Analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i> , HR)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	Stan zdrowia po progresji (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program Lekowy
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TTD	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego terapię pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią porównano z zastosowaniem samej chemioterapii (z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu).

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią porównano z efektywnością kosztową zastosowania samej chemioradioterapii.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano model bazujący na modelowaniu z krzywych przeżycia (ang. *Partitioned Survival Model*, PSM). Model składa się z trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia, w których członkostwo w stanie jest zdefiniowane przez status choroby (wolny od progresji [PF] vs. choroba postępująca [PD]) i status śmiertelności (stan zgonu). W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty w kolejnych liniach leczenia i koszty działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności.

Analizę przeprowadzono dla 40-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć. Horyzont utożsamiany z dożywoć jest właściwy z uwagi na przewlekły charakter choroby, a także wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak współpłacenia przez pacjentów za leki, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest sama chemioterapia (karboplatyna + paklitaksel). Wytyczne kliniczne (PTGO, ESMO, ESGO/ESTRO/ESP, NCCN) dotyczące leczenia zaawansowanego raka endometrium w pierwszej linii leczenia rekomendują zastosowanie chemioterapii według schematu karboplatyna + paklitaksel. Wytyczne PTGO z 2023 roku rekomendują, aby w przypadku pacjentek z wysokim stadiem zaawansowania oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak) zastosować chemioterapię składającą się z karboplatyny w skojarzeniu z paklitakselem.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorosłe pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium, kwalifikujące się do leczenia ogólnoustrojowego. Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania NRG-GY018 (NRG-GY018, cała populacja).

Badanie NRG-GY018 jest randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, w którym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem stosowanym początkowo w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel), a następnie w monoterapii w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią, przeprowadzone w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikowały się do leczenia układowego. Badanie NRG-GY018 stanowiło źródło najważniejszych parametrów klinicznych w modelu. Parametry związane z oszacowaniem prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu opierały się na parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do krzywych z badania NRG-GY018 odpowiednio dla każdego ramienia w badaniu. Ekstrapolacje przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) zostały przeprowadzone w celu oszacowania wyników klinicznych poza czasem obserwacji z badania klinicznego. Analiza

podstawowa uwzględniała zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się w badaniu NRG-GY018 z częstotliwością co najmniej 5%.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Oszacowanie kosztów chemioterapii w kolejnych liniach leczenia przeprowadzono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród trzech ekspertów klinicznych. Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów chemioterapii zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-158 (w subpopulacji z rakiem endometrium) z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. W scenariuszu podstawowym wykorzystano podejście do modelowania użyteczności oparte o czas do zgonu. W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3-go stopnia oraz zmniejszenie użyteczności związane z wiekiem. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka endometrium. W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono jedną pełnotekstową publikację i jeden abstrakt oceniające efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®). W ramach oceny walidacji konwergencji przytoczono wyniki odnalezionej publikacji Huo 2024 oraz abstraktu konferencyjnego Francoeur 2024, w których oceniano efektywność kosztową pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią we wnioskowanej populacji docelowej. Wyniki analizy Hou 2024 wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu jest efektywne kosztowo względem obowiązującego progu (USA), przy czym warto zaznaczyć, że uwzględniono w tej analizie ograniczenie leczenia pembrolizumabem maksymalnie do 20 cykli. Biorąc to pod uwagę nie można bezpośrednio porównać wyników analizy Hou 2024 z niniejszą analizą, w której ograniczeniem leczenia pembrolizumabem są zgon lub progresja.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego, wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii [REDACTED].

W wariantcie z RSS terapia pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią wiąże się z [REDACTED]. Wartość ICUR wyniosła [REDACTED].

W wariantcie bez RSS terapia pembrolizumabem (Keytruda®) wiąże się z [REDACTED]. Wartość ICUR wyniosła 890 133 zł/QALY.

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

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

Wnioski

Zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego wiąże się z istotnym, dodatkowym efektem zdrowotnym

Po-
zytywna decyzja refundacyjna dla zastosowania preparatu Keytruda® zapewni jednak chorym dostęp do skutecznej i innowacyjnej terapii w leczeniu raka endometrium w Polsce.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie terapii pembrolizumabem (Keytruda®) stosowanym początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL, aktualną na dzień 05. grudnia 2024 r.), w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Szczegółowe informacje dotyczące pembrolizumabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame względem wskazania rejestracyjnego pembrolizumabu ujętego w ChPL Keytruda®. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci leczenia samą chemioterapią (z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu), przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu bazującego na modelowaniu z krzywych przeżycia (ang. *Partitioned Survival Model*, PSM). Model składa się z trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia, w których członkostwo w stanie jest zdefiniowane przez status choroby (wolny od progresji [PF] vs. choroba postępująca [PD]) i status śmiertelności (stan zgonu). W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty w kolejnych liniach leczenia i koszty działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności. Źródłem parametrów klinicznych w modelu było randomizowane badanie III fazy NRG-GY018, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna, paklitaksel) w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii w leczeniu nowozdiagnozowanego, pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dorośle chore z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (1. linia leczenia)
Interwencja	Keytruda® (pembrolizumab) stosowana zgodnie z zapisami ChPL w 1. linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyna i paklitakselem, a następnie w monoterapii
Komparator	Chemioterapia karboplatiną i paklitakselem

Wyniki	• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) • Koszt leczenia • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)
---------------	--

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy NRG-GY018. W badaniu tym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą samą chemioterapię składającą się z karboplatyny i paklitakselu w leczeniu dorosłych kobiet z nowozdiagnozowanym, pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikowały się do leczenia układowego (NRG-GY018).

W przygotowanej analizie klinicznej przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu na podstawie publikacji Eskander 2023 (podział na kohorty: dMMR [nieprawidłowa naprawa niezgodności (ang. *deficient mismatch repair*)] i pMMR [sprawna naprawa niezgodności (ang. *proficient mismatch repair*)], materiałów od wnioskodawcy (cała populacja ITT) (data odcięcia: 16.12.2022 r.) oraz na podstawie zaktualizowanych wyników klinicznych zapisanych w Keytruda EPAR: Assessment Report 2024 (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.). Mediana czasu obserwacji wśród kohorty dMMR wynosiła 12 miesięcy (19,2 miesięcy na podstawie wyników z EPAR: Assessment Report 2024), a wśród kohorty pMMR wynosiła 7,9 miesięcy (15,3 miesiące na podstawie wyników z EPAR: Assessment Report 2024). Analiza bezpieczeństwa przedstawiona została dla całej populacji badania NRG-GY018 oraz z podziałem na kohorty (NRG-GY018, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

W czasie mediany 12 mies. obserwacji w kohorcie dMMR terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do leczenia samą chemioterapią wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p<0,001). Z kolei po czasie 19,2 mies. obserwacji terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do leczenia samą chemioterapią wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 65% (HR=0,35; 95%CI: 0,23; 0,52; p<0,001). W kohorcie pMMR w czasie mediany 7,9 mies. obserwacji ryzyko progresji choroby lub zgonu zredukowano o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p<0,001). Z kolei po czasie obserwacji 15,3 mies. ryzyko progresji choroby lub zgonu uległo redukcji o 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,60; 0,91; p=0,002). W odniesieniu do populacji ogólnej ryzyko progresji choroby lub zgonu zostało zmniejszone o 38% (HR=0,62; 95%CI: 0,51; 0,75; p=b.d.).

Mediana przeżycia całkowitego w pierwotnej analizie skuteczności PFS nie została osiągnięta w kohorcie dMMR zarówno w grupie pembrolizumabu jak i placebo (HR=0,55; 95%CI: 0,25; 1,19; p=0,0617). Mediana przeżycia w kohorcie pMMR wyniosła 28,0 mies. (95%CI: 21,4; nie uzyskano) w grupie pembrolizumabu i 27,4 mies. (95%CI: 19,5; nie uzyskano) w grupie placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,53; 1,17; p=0,1157). Na podstawie wyników w populacji ogólnej pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do samej chemioterapii redukuje ryzyko zgonu o 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,57; 0,97; p=b.d.).

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia w populacji ogólnej: małopłytkowości o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,33; 95%CI: 1,05; 1,68; p=0,017), wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,58; 95%CI: 1,13;

2,20; $p=0,008$) i wysypki o dowolnym stopniu nasilenia ($RR=1,58$; 95%CI: 1,09; 2,28; $p=0,015$). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu 3.-5. w grupie pembrolizumabu była istotnie statystycznie większa niż w grupie placebo (45,0% w grupie pembrolizumabu vs. 31,8% w grupie placebo) ($RR=1,41$; 95%CI: 1,18; 1,70; $p<0,001$). Wśród tych zdarzeń wystąpienie anemii było istotnie statystycznie wyższe w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo ($RR=1,80$; 95%CI: 1,17; 2,77; $p=0,007$). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie wyższa w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grupy placebo ($RR=1,78$; 95%CI: 1,39; 2,29; $p<0,001$).

Biorąc pod uwagę powyższe wykazano, że nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, wobec czego wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) (Ustawa refundacyjna, Rozporządzenie MZ). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o objęcie refundacją planowano przeprowadzić analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). W toku analizy kosztowej nie zidentyfikowano jednak żadnych kosztów po stronie pacjenta. W takim przypadku wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ. W dalszym toku analizy opisywano zatem wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 40-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoć (z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej wynosił 65,4 lata). Oceniana technologia wpływa na przeżycie pacjentów stąd też rozpatrywano horyzont dożywoć, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci. Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 7 dni (tydzień).

2.4 Populacja

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorosłe pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium, kwalifikujące się do leczenia ogólnoustrojowego.

Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentek z badania NRG-GY018 (Tab. 2). W ramach charakterystyki populacji określono średni wiek, średnią masę ciała oraz wartość średniej powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA), oszacowaną na potrzeby określenia dawek leków (badanie NRG-GY018: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). Zestawienie parametrów umieszczono w Tab. 2.

Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie NRG-GY018, cała populacja).

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Odchylenie standardowe	Referencja
Średni wiek (lata)	65,4	■	■	■
Średnia masa ciała (kg)	■	■	■	■
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	■	■	■	

2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel® zaimplementowano tzw. model PSM (ang. *Partitioned Survival Model*) bazujący na modelowaniu z krzywych przeżycia. Model składa się z trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia, w których członkostwo w stanie jest zdefiniowane przez status choroby (wolny od progresji [PF] vs. choroba postępująca [PD]) i status śmiertelności. Co ważne, podejście PSM ułatwia bezpośrednie wykorzystanie dowodów z badań klinicznych dostępnych w NRG-GY018, w tym przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). Struktura modelu kohortowego dokładnie odzwierciedla wpływ na przeżycie i jakość życia pacjentów oraz wpływ na koszty i zużycie zasobów przez płatnika (Ryc. 1, Ryc. 2).

Modelowana kohorta wchodzi do modelu w stanie zdrowia bez progresji (PF), gdzie zakłada się, że pacjenci otrzymują leczenie skojarzone pembrolizumabem i chemioterapią lub samą chemioterapią. Odsetek kohorty, który nie doświadczy progresji choroby lub zgonu, pozostaje w stanie zdrowia PF i dla tego stanu są mu przypisane koszty i użyteczności. Progresja została oceniona przez badacza w badaniu NRG-GY018 przy użyciu kryteriów RECIST v1.1. Zakłada się, że pacjenci w stanie PF ponoszą koszty związane z leczeniem, w tym koszty nabycia leków dla PEM+PBC lub PBC, koszty podawania leków oraz koszty związane z opieką medyczną nad pacjentem w okresie wolnym od progresji, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Pacjentom przypisano również wartość użyteczności związane z chorobą bez progresji, a dane od pojedynczego pacjenta z wyników zebranych w ramach NRG-GY018 zostały wykorzystane do uzyskania wartości użyteczności do zaimplementowania w modelu ekonomicznym.

W stanie PD zakłada się, że u pacjenta nastąpiła progresja choroby (oceniona przez badacza) i w związku z tym pacjent przejdzie do kolejnych linii leczenia. Pacjenci mogą nadal ponosić koszty związane z opieką medyczną i będą doświadczać użyteczności związanej ze stanem PD na podstawie wyników badania NRG-GY018.

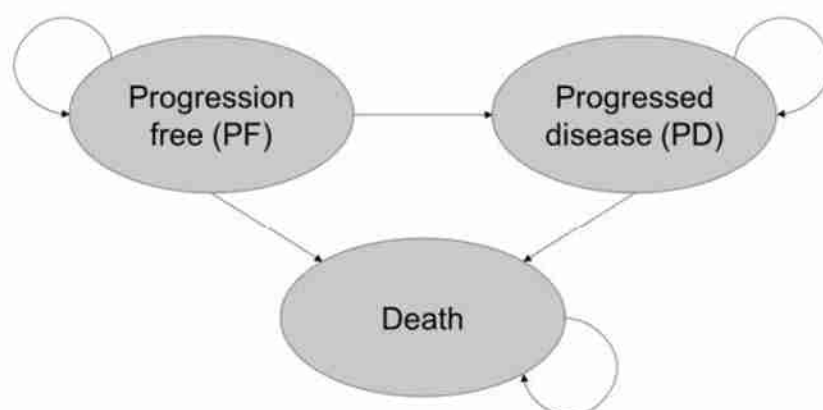
Odsetek pacjentów w stanie progresji choroby w każdym cyklu obliczono jako różnicę między odsetkiem pacjentów, którzy przeżyli, a odsetkiem pacjentów pozostających w stanie wolnym od progresji choroby, określonym przez pole pod krzywymi PFS i OS z badania NRG-GY018 dla ramion PEM+PBC i PBC. Koszty i korzyści są przypisywane do odsetka pacjentów, którzy znajdują się w każdym stanie zdrowia w każdym cyklu, a następnie sumowane w horyzoncie czasowym w celu obliczenia całkowitych kosztów i QALY dla każdego leczenia.

Pacjenci mogą przejść do stanu zgonu z dowolnego innego stanu. W każdym cyklu proporcja kohorty, która przechodzi do stanu zgonu ponosi koszty końca życia

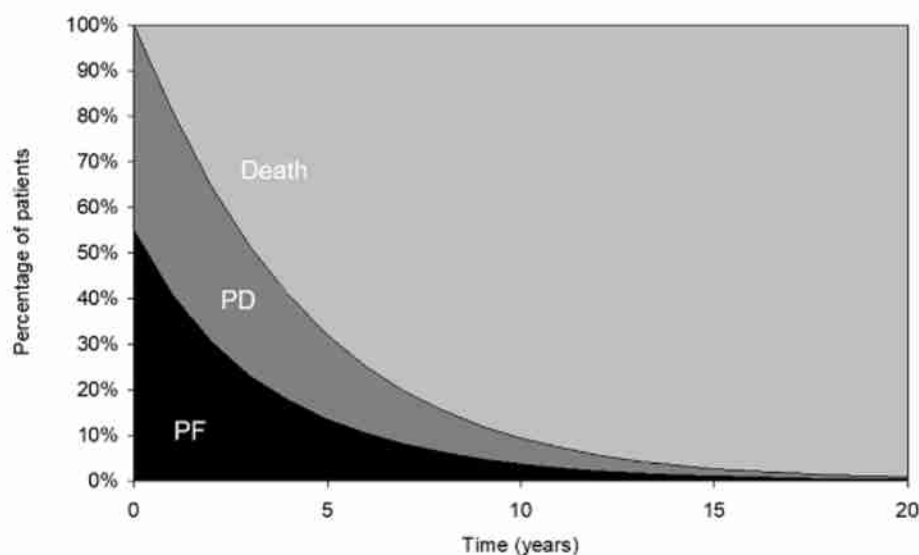
Aby zachować logiczną spójność w modelowaniu, w strukturze modelu uwzględniono następujące założenia:

- ryzyko zgonu w każdym cyklu modelu jest powiązane z ryzykiem zgonu w populacji generalnej (por. Rozdz. 2.7.5);
- założenie ograniczające, że PFS nie przekroczy OS;
- założenie zapewniające, że czas leczenia również nie może przekroczyć OS.

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego [a].



Ryc. 2. Charakterystyka modelu ekonomicznego [b].



2.6 Komparator

Komparatorem w niniejszej analizie ekonomicznej jest sama chemioterapia (karboplatyna, paklitaksel). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Obecnie w Polsce pacjentki z rakiem trzonu macicy mogą być leczone w ramach:

- programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.148 należy:
 - przeciwciało monoklonalne przeciwko PD-1: dostarlimab (Jemperli®);
- katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54:
 - karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina;
 - gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego);
 - trastuzumab i.v. w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (u pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowiczym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub w nawrotowym rakiem bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopniem sprawności 0-2 według ECOG);
- katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - goserelina;
 - tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe);
 - octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe);
 - octan medroksyprogesteronu (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji).

Dostarlimab nie jest rekomendowany w tym wskazaniu w żadnych z odnalezionych wytycznych i nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, w związku z czym nie stanowi terapii alternatywnej dla pembrolizumabu w warunkach polskich. Hormonoterapia według wytycznych PTGO z 2023 roku powinna być stosowana w 1. linii leczenia u pacjentów z niskim stadiem zaawansowania choroby. Wytyczne ESMO z 2022 roku rekomendują, aby hormonoterapia była terapią systemową pierwszego rzutu u pacjentek z nowotworami o niskim stopniu złośliwości, bez szybko postępującej choroby.

Wytyczne PTGO z 2023 roku rekomendują, aby w przypadku pacjentek z wysokim stadiem zaawansowania oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsaki-rak) zastosować chemioterapię według schematu karboplatyna + paklitaksel. Wytyczne ESMO z 2022 roku rekomendują, aby w przypadku choroby nawracającej lub przerzutowej, jako pierwszą linię leczenia zastosować chemioterapię składającą się z karboplatyny w skojarzeniu z paklitakselem. Wytyczne ESGO/ESTRO/ESP również rekomendują aby w przypadku

chemioterapii stosować połączenie karboplatyny i paklitakselu. NCCN w pierwszej linii leczenia choroby nawrotowej rekomenduje chemioterapię karboplatyną w skojarzeniu paklitakselem lub karboplatyną i paklitakselem w skojarzeniu pembrolizumabem lub karboplatyną, paklitakselem i dostarlimabem lub karboplatyną, paklitakselem i trastuzumabem (w stadiach III/IV surowiczego raka macicy HER2-pozytywnego) lub karboplatyną, paklitakselem i trastuzumabem (w stadiach III/IV mięsakoraka HER2-pozytywnego).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, że najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji (pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu)), będzie leczenie samą chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu.

2.7 Parametry kliniczne

W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym oszacowano parametry związane z prawdopodobieństwem przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu. Podstawą oszacowania prawdopodobieństw są dane kliniczne z badania NRG-GY018 dla pojedynczych pacjentów zamieszczone w modelu ekonomicznym.

W ramach modelowania skuteczności w analizie ekonomicznej wykorzystano krzywe przeżycia: przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) i przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) oraz krzywą czasu do zakończenia leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD) z badania NRG-GY018 (data odcięcia: 18 sierpnia 2023 r., cała populacja badania). Ponadto w analizie wykorzystano dane o częstości zdarzeń niepożądanych. Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy trzema stanami zdrowia w modelu (przed progresją, po progresji, zgon) szacowano metodą obliczania pola pod krzywą przeżycia (ang. *area under the curve*, AUC) wykorzystując krzywe OS i PFS. Z kolei szacując koszty zużycia leków posłużono się krzywą czasu do zakończenia leczenia.

Kluczowe wyniki kliniczne (PFS, OS, TTD) dla obu ramion analizy zostały modelowane w analizie ekonomicznej w oparciu o wyniki badania klinicznego z poziomu pojedynczego pacjenta. Zakładana, teoretyczna mediana obserwacji w badaniu dla populacji całkowitej zakładała 85,4 tygodnie w ramieniu pembrolizumabu z chemioterapią oraz 84,4 tygodnie w ramieniu samej chemioterapii. Rzeczywistą medianę obserwacji wynoszącą 72,2 tygodnie odnotowano w ramieniu pembrolizumabu z chemioterapią oraz 69,9 tygodni w ramieniu samej chemioterapii.

Model ekonomiczny szacuje czas spędzony w każdym stanie zdrowia w modelu wykorzystując przebiegi krzywych PFS i OS. Stan zdrowia po progresji (ang. *progressive disease*, PD) określony jest poprzez różnicę przebiegów PFS i OS. W modelu wykorzystano również dane o populacyjnym ryzyku zgonu (por. Rozdz. 2.7.5), tak aby ryzyko zgonu z powodu choroby w każdym cyklu modelu nie było niższe niż założona śmiertelność w populacji generalnej. Charakterystyka modelu ekonomicznego nakłada również ograniczenie na prawdopodobieństwo progresji, tak by nie było ono wyższe niż prawdopodobieństwo zgonu z badania (OS) ograniczone dodatkowo populacyjnym ryzykiem zgonu.

Przebieg krzywej czasu do zakończenia leczenia określa proporcje pacjentów aktywnie leczonych, przy czym należy zaznaczyć, że leczenie skojarzone pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią było ograniczone w badaniu NRG-GY018 do dwóch lat. Zgodnie jednak z zapisami w ChPL dla Keytruda® oraz proponowanym zapisem PL w modelu założono, że czas

leczenia pembrolizumabem będzie ograniczony progresją, stąd dla ramienia pembrolizumabu czas trwania leczenia modelowany jest przebiegiem krzywej PFS.

2.7.1 Ekstrapolacja krzywych

Wykorzystanie krzywych przeżycia z badania NRG-GY018 w horyzoncie analizy ekonomicznej wymaga przeprowadzenia procesu ekstrapolacji. Została ona przeprowadzona w oparciu o wytyczne agencji NICE zawarte w dokumencie NICE Decision Support Unit (NICE DSU).

W celu uzyskania najbardziej optymalnych dopasowanych przebiegów do krzywych przeżycia z badania testowano różne podejście do ekstrapolacji. Podejście z wykorzystaniem HR (ang. *hazard ratio*) zakłada ekstrapolację krzywej referencyjnej oraz wykorzystanie wyników HR, wymaga jednak przyjęcia założenia o proporcjonalności hazardów obu ramion analizy. W przypadku odrzucenia założenia o zaleźnym przebiegu hazardów testowano ekstrapolację z wykorzystaniem rozkładów dopasowanych bezpośrednio do krzywych z badania, zależnych od siebie lub niezależnych dla obu ramion analizy. W tym celu wykorzystano najczęściej stosowane rozkłady parametryczne: rozkład wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony gamma, gamma. Ekstrapolację z wykorzystaniem rozkładów parametrycznych testowano również w drugim wariancie, w ramach którego wykorzystano częściowo krzywe przeżycia bezpośrednio z badania klinicznego, natomiast od pewnego punktu (zidentyfikowanego poprzez test Chowa) zastosowano ekstrapolację z wykorzystaniem rozkładów parametrycznych.

Dopasowanie funkcji parametrycznych zostało przeprowadzone w oparciu o następujące kryteria:

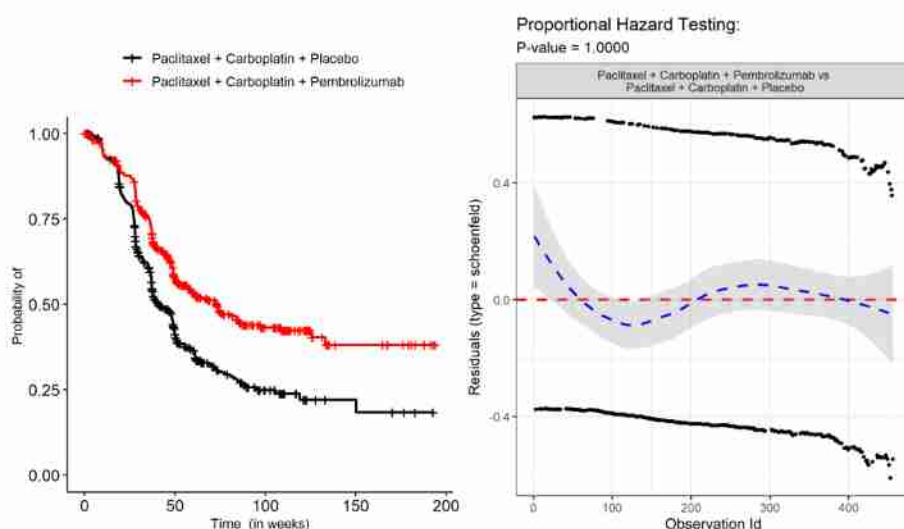
- ocena podstawowych funkcji hazardu,
- wizualne dopasowanie do zaobserwowanych krzywych Kaplana-Meiera (KM) z badania NRG-GY018
- statystyczna dobroć dopasowania wskazana przez wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i kryterium informacyjnego Bayesa (BIC),
- kliniczna wiarygodność długoterminowych ekstrapolacji,
- walidacja kliniczna ekstrapolowanych krzywych w oparciu o opinie ekspertów klinicznych i, jeśli dostępne, w oparciu o dane rzeczywiste opisane w literaturze.

Najlepiej dopasowane przebiegi krzywych przeżycia zostały zaimplementowane w ramach scenariusza podstawowego analizy. Scenariusze, które nie były poparte wynikami analizy statystycznej lub które nie mają wiarygodności klinicznej nie były uwzględniane w modelu ekonomicznym.

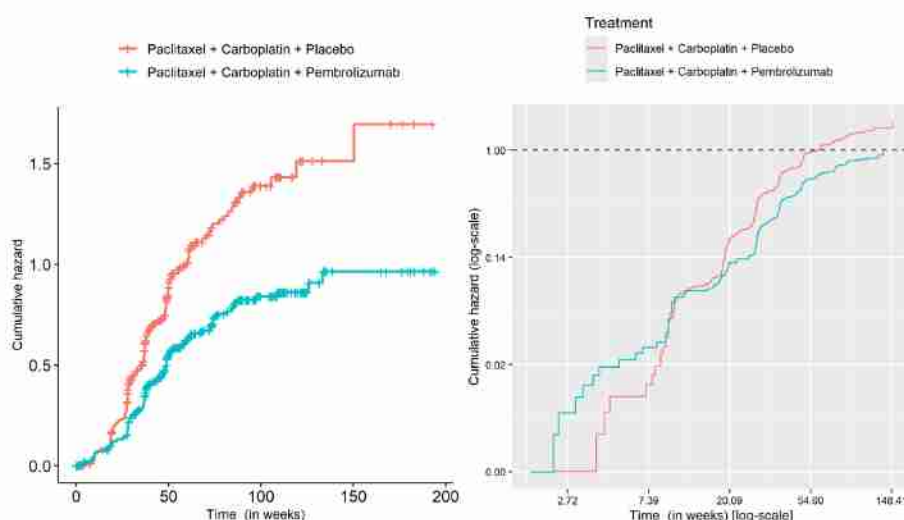
2.7.2 Przeżycie do progresji (PFS)

Ekstrapolację krzywych przeżycia do progresji (PFS) z badania NRG-GY018 rozpoczęto od analizy założenia o proporcjonalności hazardów. Na Ryc. 3 zaprezentowano przebiegi krzywych PFS z badania NRG-GY018 dla obu ramion analizy, a na Ryc. 4 przebiegi krzywych hazardu po operacji logarytmowania. Przecięcie się krzywych na Ryc. 3 oraz brak równoległych przebiegów hazardu na Ryc. 4 wskazują na możliwość odrzucenia hipotezy o proporcjonalności hazardów i konieczność niezależnego modelowania krzywych PFS.

Ryc. 3. Krzywe PFS (KM) z badania NRG-GY018 oraz residua Schoenfeld'a do graficznej oceny proporcjonalności hazardów (PFS dla obu ramion badania, cała populacja).



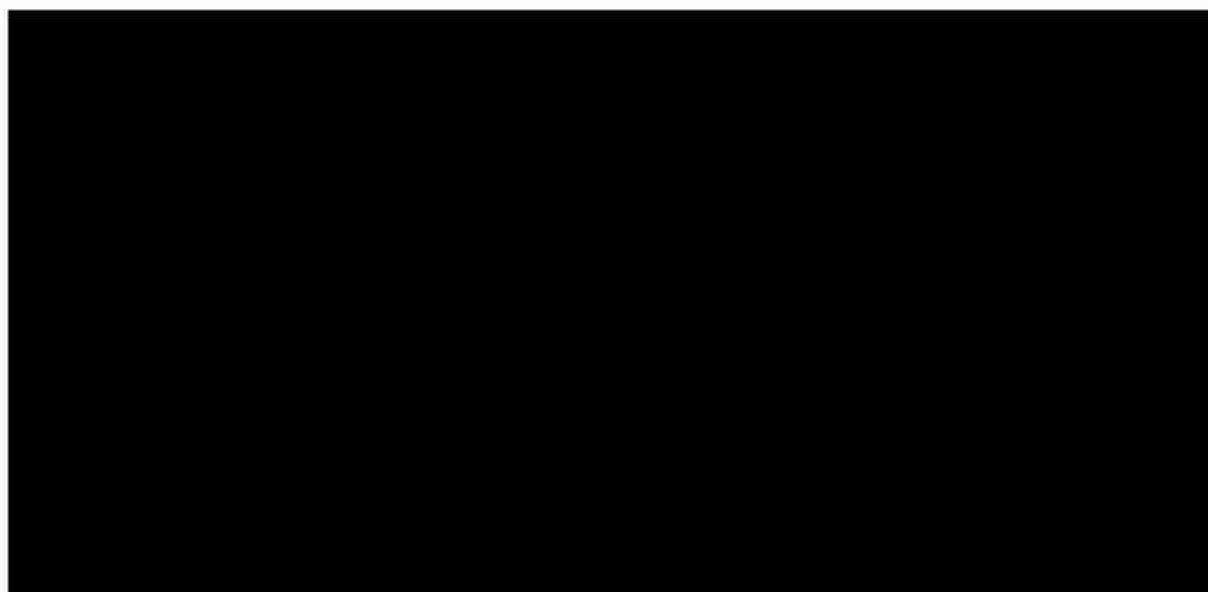
Ryc. 4. Przebiegi skumulowanego hazardu w PFS (oba ramiona badania, cała populacja).



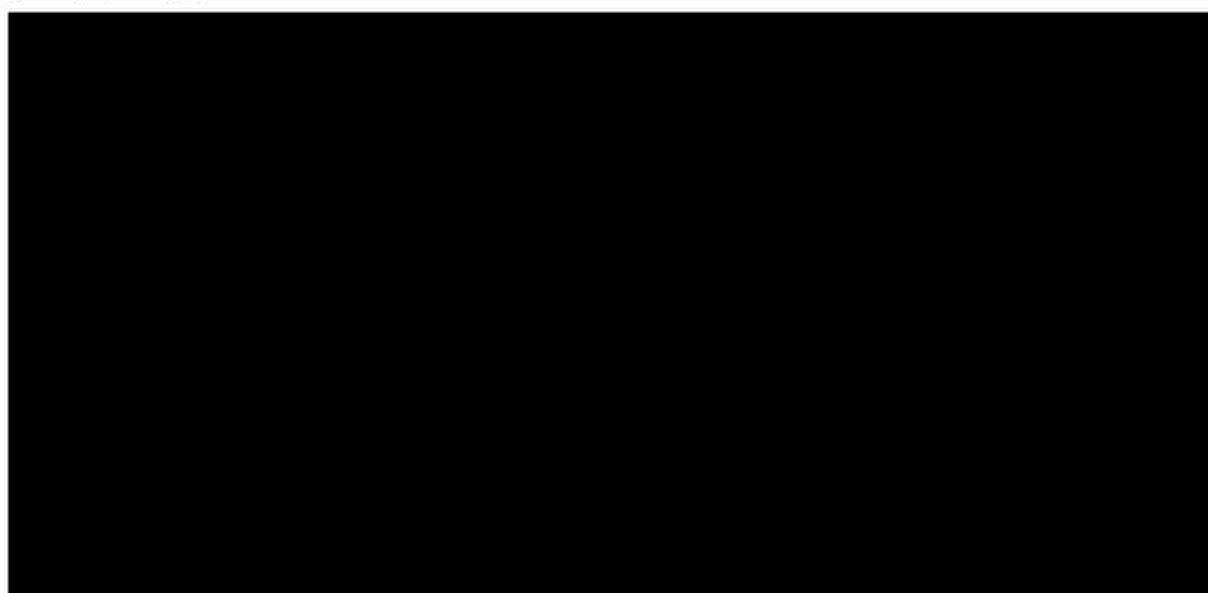
Rozkłady parametryczne dopasowane do przebiegów PFS z badania NRG-GY018 zostały dopasowane niezależnie dla obu rodzajów terapii (interwencja, komparator). Na Ryc. 5 i Ryc. 6 zaprezentowano przebiegi rozkładów dopasowanych odpowiednio do przebiegów PFS dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią oraz dla samej chemioterapii. W Tab. 3 zestawiono z kolei wyniki statystyk AIC i BIC dla testowanych rozkładów w grupie interwencji (pembrolizumab + chemioterapia, PEM + PBC) i komparatora (chemioterapia, PBC).



Ryc. 5. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu krzywej PFS dla PEM + PBC z badania NRG-GY018 (cała populacja).



Ryc. 6. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu krzywej PFS dla PBC z badania NRG-GY018 (cała populacja).



Tab. 3. Statystyczne wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegów PFS z badania NRG-GY018 (cała populacja).

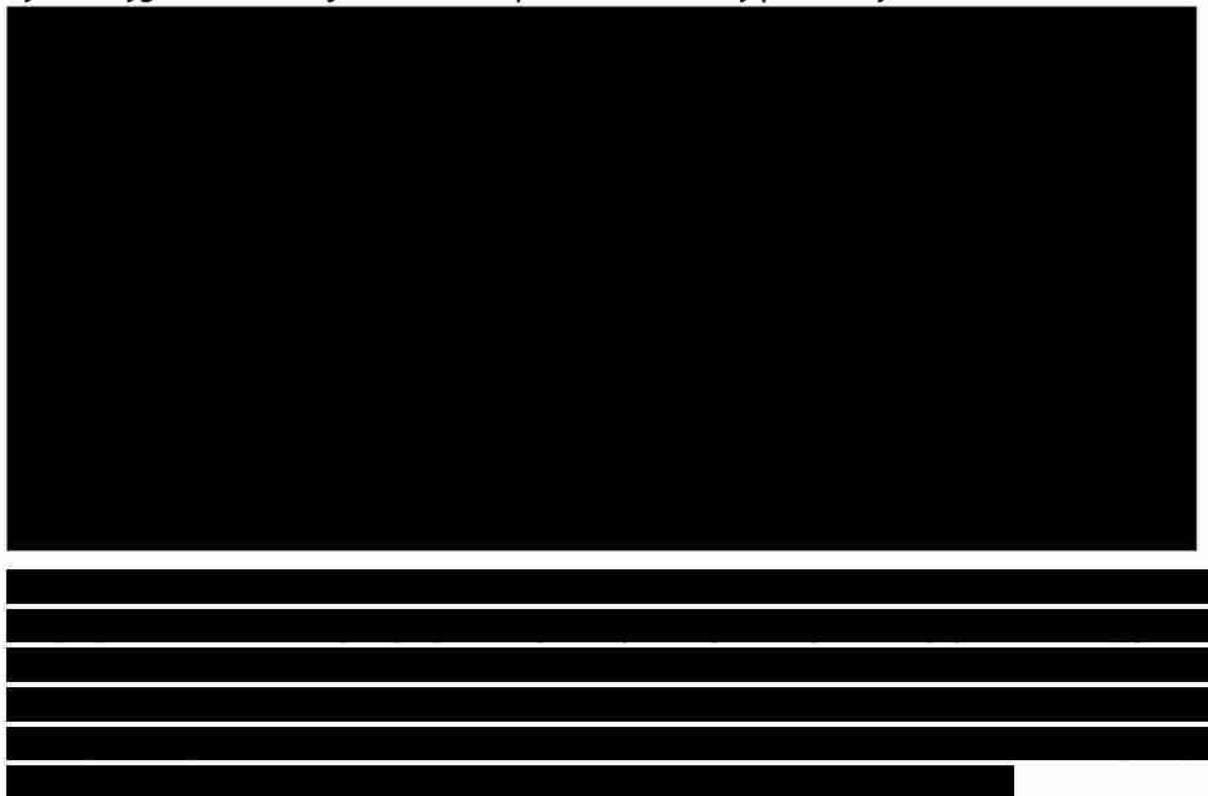
Model	Model 1			Model 2		
	Log-likelihood	AIC	BIC	Log-likelihood	AIC	BIC
Model 1	-1234.5	2469.0	2470.0	-1234.5	2469.0	2470.0



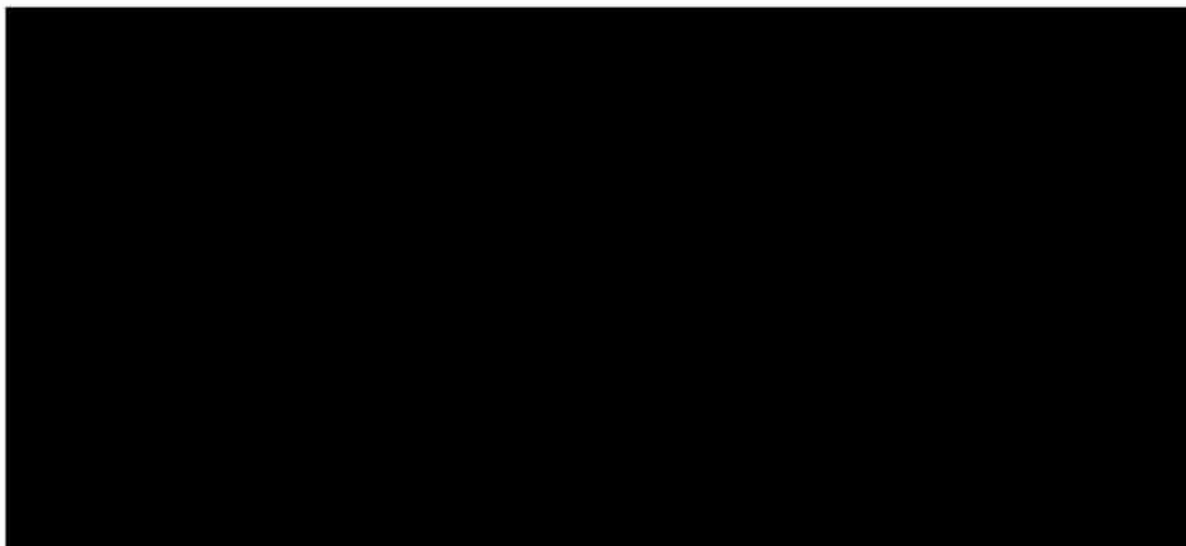
Ryc. 7. Wygładzona funkcja hazardu i dopasowane rozkłady parametryczne dla ramienia PEM + PBC.



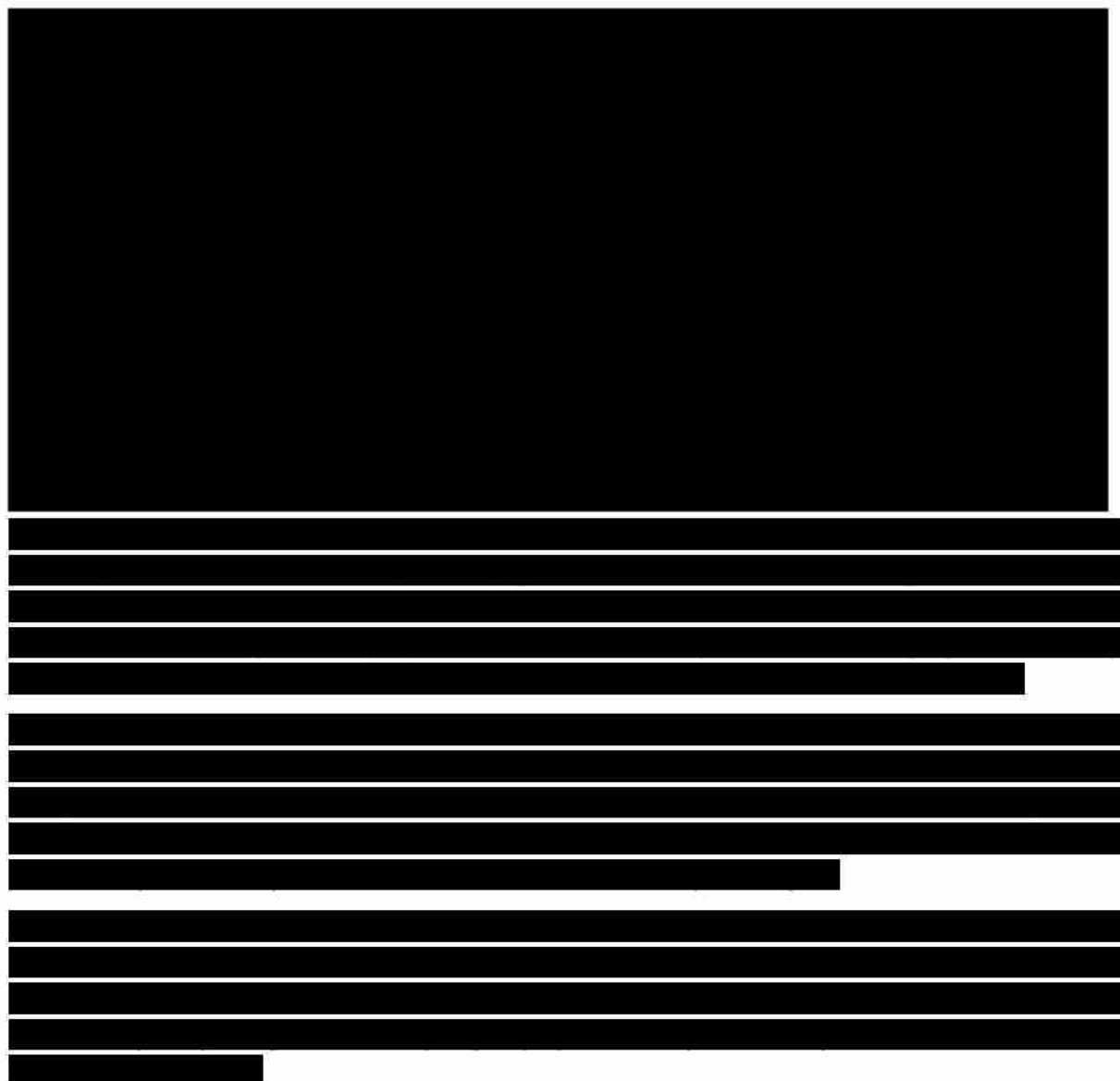
Ryc. 8. Wygładzona funkcja hazardu i dopasowane rozkłady parametryczne dla ramienia PBC.



Ryc. 9. Wyniki statystyk testu Chowa dla ramienia PFS PEM + PBC (cała populacja).



Ryc. 10. Wyniki statystyk testu Chowa dla ramienia PFS PBC (cała populacja).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

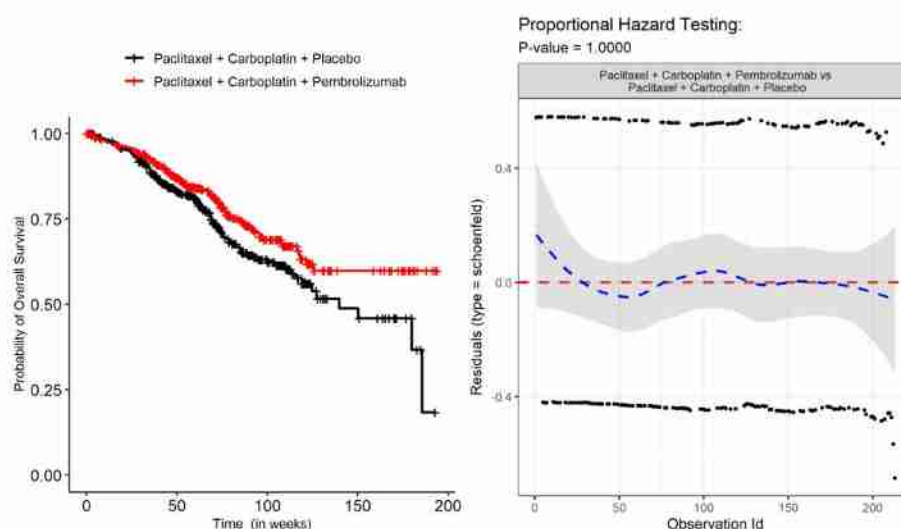
[REDACTED]



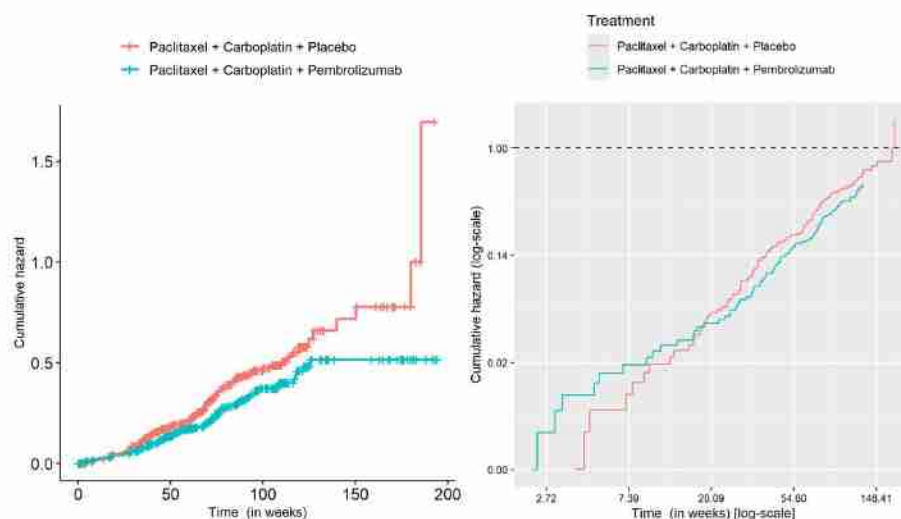
2.7.3 Przeżycie całkowite (OS)

Ekstrapolację krzywych przeżycia całkowitego (OS) z badania NRG-GY018 rozpoczęto od analizy założenia o proporcjonalności hazardów. Na Ryc. 15 zaprezentowano przebiegi krzywych PFS z badania NRG-GY018 dla obu ramion analizy, a na Ryc. 16 przebiegi krzywych hazardu po operacji logarytmowania. Przecięcie się krzywych na Ryc. 15 i Ryc. 16 oraz brak równoległych przebiegów hazardu na Ryc. 16 wskazują na możliwość odrzucenia hipotezy o proporcjonalności hazardów i konieczność niezależnego modelowania krzywych OS.

Ryc. 15. Krzywe OS (KM) z badania NRG-GY018 oraz residua Schoenfeld'a do graficznej oceny proporcjonalności hazardów (OS dla obu ramion badania, cała populacja).



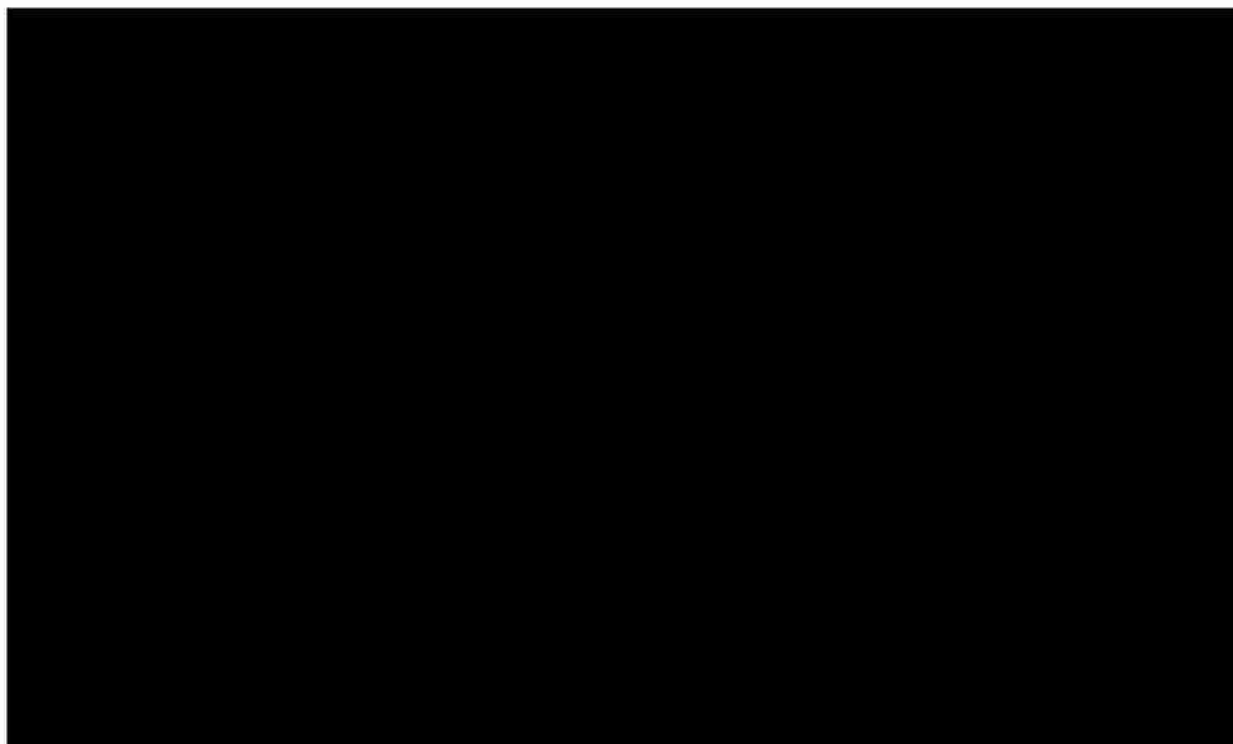
Ryc. 16. Przebiegi skumulowanego hazardu w OS (oba ramiona badania, cała populacja).



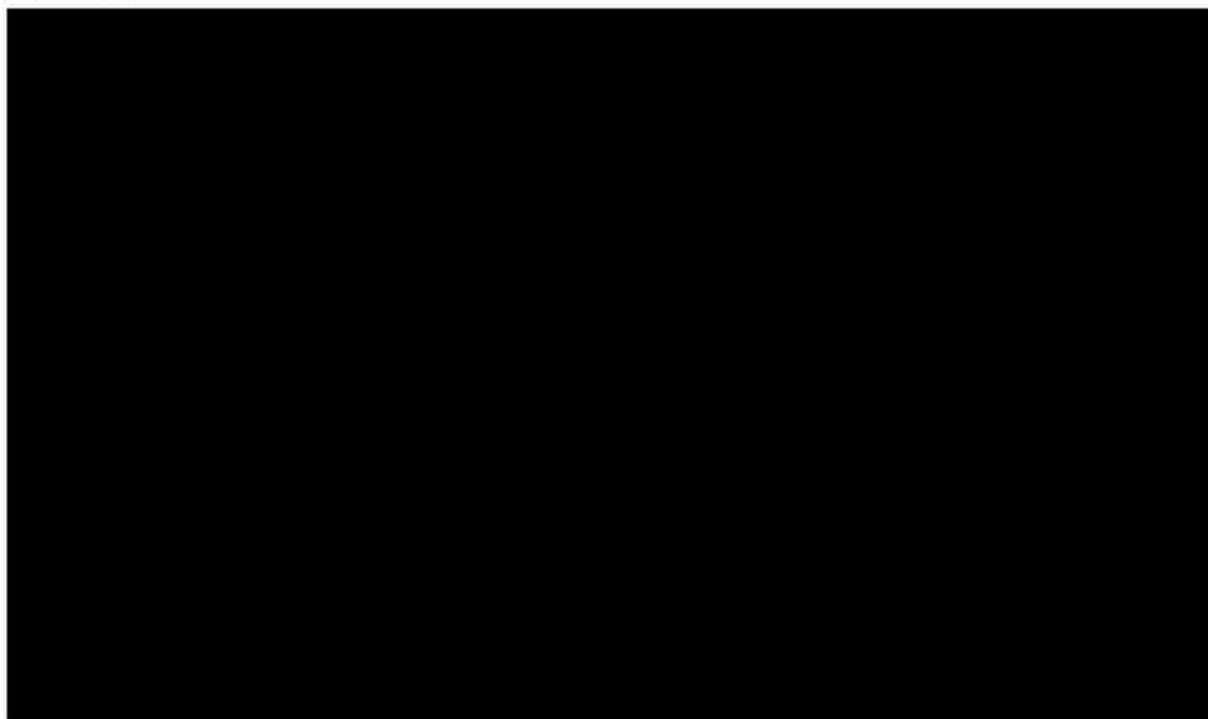
Rozkłady parametryczne dopasowane do przebiegów OS z badania NRG-GY018 zostały dopasowane niezależnie dla obu rodzajów terapii (interwencja, komparator). Na Ryc. 17 i Ryc. 18 zaprezentowano przebiegi rozkładów dopasowanych odpowiednio do przebiegów OS dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią oraz dla samej chemioterapii. W Tab. 5 zestawiono z kolei wyniki statystyk AIC i BIC dla testowanych rozkładów w grupie interwencji (pembrolizumab + chemioterapia, PEM + PBC) i komparatora (chemioterapia, PBC).



Ryc. 17. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu krzywej OS dla PEM + PBC z badania NRG-GY018 (cała populacja).



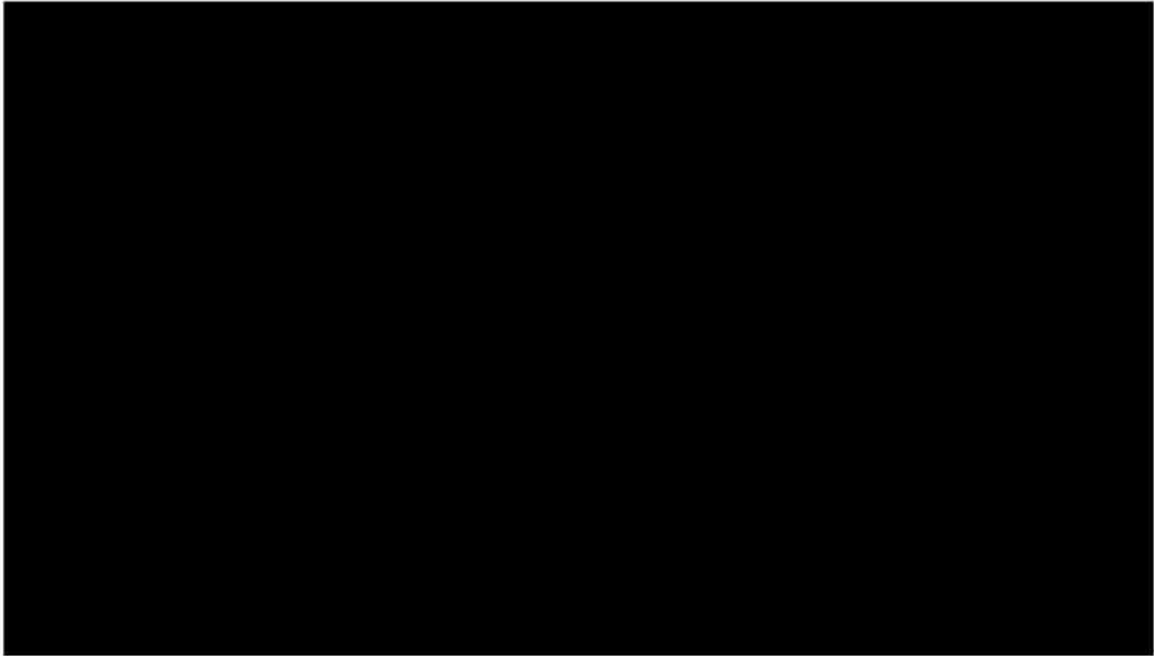
Ryc. 18. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu krzywej OS dla PBC z badania NRG-GY018 (cała populacja).



Tab. 5. Statystyczne wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegów OS z badania NRG-GY018 (cała populacja).



Ryc. 19. Wyniki statystyk testu Chowa dla ramienia OS PEM + PBC (cała populacja).



Ryc. 20. Wyniki statystyk testu Chowa dla ramienia OS PBC (cała populacja).



[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.7.4 Zdarzenia niepożądane

Rodzaje zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu obejmowały te, które mogą mieć znaczący wpływ na zużycie zasobów lub jakość życia związaną ze zdrowiem. W modelu uwzględniono zatem zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia występujące z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii lub placebo + chemioterapii w badaniu NRG-GY018. Wyjątkowo w modelu uwzględniono również takie zdarzenie niepożądane jak biegunka (stopnia 2 lub wyższego), gorączka neutropeniczna (dowolnego stopnia) i zapalenie płuc, ponieważ zdarzenia te mają wysokie przewidywane koszty leczenia, nawet jeśli są poniżej 3. stopnia.

Ryzyka uwzględnionych zdarzeń niepożądanych (Tab. 7) dla pacjentów leczonych PEM + PBC i PBC zostały uzyskane z badania NRG-GY018 na podstawie odsetka pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zgłoszonymi w całej analizowanej populacji badania.

Średnie czasy trwania uwzględnionych AE zostały oszacowane na podstawie danych z NRG-GY018 i są używane w modelu do oszacowania czasu trwania ich wpływu na jakość życia, niezależnie od ramienia leczenia.

Tab. 7. Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym (NRG-GY018, data odcięcia: sierpień 2023).

Zdarzenia niepożądane	Częstość zdarzeń niepożądanych (%)		Średni czas trwania (dni)	
	PEM + PBC	PBC	PEM + PBC	PBC
Anemia	15,3	8,8	86	47
Zmniejszona liczba neutrofili	11,5	11,6	17	19
Zmniejszona liczba białych krwinek	7,4	6,4	26	33
Biegunka	9,2	5,9	36	24
Gorączka neutropeniczna	0,8	0,3	17	16
Zapalenie płuc	6,1	5,4	38	43

2.7.5 Ryzyko zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2023 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2024a). Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3.

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty Keytruda®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego, w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego (PL) B.148: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2024).

Pembrolizumab na dzień 5 grudnia 2024 r. (Obwieszczenie MZ) jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w dziewięciu programach lekowych:

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

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej pembrolizumabu.

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

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

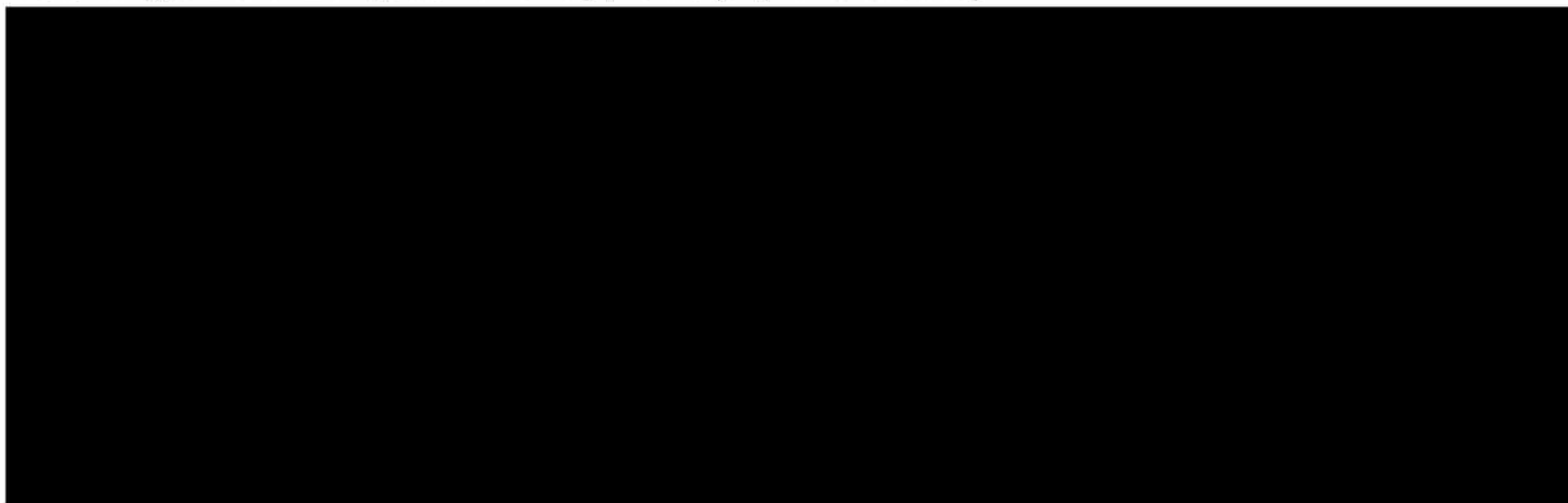
Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS),

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania produkt leczniczy Keytruda® może być podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub dawce 400 mg co 6 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania) (ChPL Keytruda®). W przypadku raka trzonu macicy ograniczeniem czasu trwania leczenia, zgodnie z zapisem w ChPL, jest progresja choroby lub toksyczność leczenia. Zgodnie z zapisem proponowanych zmian w PL B.148. w modelu ekonomicznym założono, że pembrolizumab będzie stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel) w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez 6 pierwszych cykli, a następnie w monoterapii w dawce 400 mg co 6 tygodni. Założona w analizie średnia intensywność dawki jest równa 94%. W modelu ekonomicznym czas trwania leczenia pembrolizumabem jest zgodny z przebiegiem krzywej przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) z badania NRG-GY018 (Ryc. 25.)

Ryc. 25. Przebieg krzywych TTD dla pembrolizumabu (względem krzywej PFS) oraz chemioterapii (KM z badania NRG-GY018) (model ekonomiczny).



Tab. 8. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.



Tab. 9. Koszty za mg chemioterapii (DGL 2024).

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średnia intensywność dawki [%]	Liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.		6	0,22 zł	DGL 2024
paklitaksel	175 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.		6	0,36 zł	DGL 2024

2.8.2 Koszty chemioterapii

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z chemioterapią. Zgodnie z protokołem badania NRG-GY018 w skład chemioterapii wchodzi karboplatyna w dawce 5 mg/ml x min oraz paklitaksel w dawce 175 mg/m² powierzchni ciała podawane raz na 3 tygodnie przez 6 cykli terapii. Charakterystyka chemioradioterapii nie różni się w zależności od terapii interwencją czy komparatorem.

Koszt za mg substancji czynnych oszacowano na podstawie dostępnych danych refundacyjnych z ostatniego roku (DGL 2024, dane refundacyjne do sierpnia 2024 r., Tab. 9). Wartość średniej powierzchni ciała, niezbędna do oszacowania potrzebnej dawki podania leku, uwzględniono w modelu ekonomicznym na podstawie wyników z badania NRG-GY018, opisanym w Rozdz. 2.4.

W modelu ekonomicznym założono średnią intensywność dawek na poziomie: 98% paklitaksel, 99% karboplatyna. Średnią intensywność dawki określono jako stosunek liczby rzeczywistych cykli leczenia do liczby spodziewanych cykli w badaniu NRG-GY018. Pacjenci stosujący chemioterapię (karboplatyna + paklitaksel) będą ją stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej TTD z badania NRG-GY018 (por. Ryc. 25).

2.8.3 Koszty podania

2.8.3.1 Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią

Podanie leku Keytruda® razem z chemioterapią będzie odbywać się w 1. dniu cyklu leczenia (21 dni) i rozliczane będzie w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 10.

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

Tab. 10. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 114/2024/DGL ujedn.

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

2.8.3.2 Koszty podania chemioradioterapii

W ramach oszacowania kosztów podania chemioterapii nie związanej z leczeniem w PL zdecydowano się uwzględnić „Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków”, ponieważ obie substancje czynne (karboplatyna, paklitaksel) znajdują się w części A katalogu leków (Zarządzenie 108/2024/DGL ujedn). Zgodnie z opisanym dawkowaniem podanie chemioterapii odbywa się w ciągu jednego dnia. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 11.

Tab. 11. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 108/2024/DGL ujedn.

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

2.8.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnią się w zależności od stanu przed progresją i po progresji. Przed progresją wyróżniamy koszty monitorowania związane z leczeniem w ramach PL pembrolizumabem z chemioterapią oraz w ramach leczenia samą chemioterapią. Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnej linii leczenia, a częstota monitorowania będzie u nich taka sama jak przy leczeniu chemioterapią przed progresją.

2.8.4.1 Diagnostyka i monitorowania w PL

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego B.148: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” w modelu ekonomicznym założono, że koszty monitorowania chorych zakwalifikowanych do leczenia w PL będą równe ryczałtowi za diagnostykę w PL B.148. Oszacowanie tego kosztu przedstawiono w Tab. 12. W sc. analizy wrażliwości przetestowano różniące się wyceny kosztów w zakresie +/- 20% wartości w sc. podstawowym.

Z uwagi na fakt, że w rozliczeniach świadczeń PL B.148 nie uwzględnia się kwalifikacji do PL i weryfikacji jego skuteczności, również dla szacowania kosztów terapii lekiem Keytruda® nie uwzględniano kosztów kwalifikacji do PL.

Tab. 12. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.148 (Zarządzenie 114/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000255	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium - 1 rok terapii	3 302,80
5.08.08.0000256	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium - 2 i kolejny rok terapii	1 622,40
Średnia		2 462,60

2.8.4.2 Monitorowanie leczenia chemioterapią

Monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (Tab. 13). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że monitorowanie to odbywać się będzie przy każdorazowym podaniu dawki.

Tab. 13. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 108/2024/DGL ujedn.).

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

Po zakończeniu leczenia, ale jeszcze przed progresją, przyjęto założenie o monitorowaniu stanu pacjenta w ramach wizyt specjalistycznych. Założono, że wizyty będą odbywały się co 3 miesiące (12 tygodni). Koszt wizyty specjalistycznej oszacowano na podstawie wyceny świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (Tab. 14).

Tab. 14. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn.).

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

2.8.4.3 Monitorowanie po progresji

Koszty monitorowania leczenia w kolejnej linii po pierwszej progresji nie różniły się w zależności od wcześniejszego leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią czy samą chemioterapią. W ramach leczenia chemioterapią w kolejnych liniach uwzględniano koszty monitorowania wynikające ze świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (por. Tab. 13). Po zakończeniu leczenia chemioterapią w ramach kolejnych linii uwzględniano z kolei koszty monitorowania związane z odbywaniem wizyt specjalistycznych (por. Tab. 14Tab. 14).

2.8.5 Koszty kolejnej linii leczenia

Koszty leczenia w kolejnej linii po progresji choroby obejmowały koszty zastosowania dostarlimabu lub pembrolizumabu w ramach PL B.148 lub schematów chemioterapii. [REDACTED]

Tab. 15. Udziały procentowe schematów leczenia w ramach kolejnej linii po pembrolizumabie w skojarzeniu z chemioterapią - przyszła praktyka kliniczna w ankiecie.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

Tab. 16. Udziały procentowe schematów leczenia w ramach kolejnej linii po chemioterapii - obecna praktyka kliniczna w ankiecie.

Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2024 z danymi do sierpnia 2024 r. (Tab. 18, DGL 2024). Koszty dostarlimabu w PL oszacowano na podstawie zużycia leku w pierwszej połowie 2024 r. i danych o kwocie refundacji w pierwszym półroczu 2024 r. (Uchwała Rady NFZ 2024, Raport refundacyjny 2024).

2.8.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania leczenia skojarzonego pembrolizumabu z chemioterapią oraz podczas leczenia samą chemioterapią odnotowane w badaniu NRG-GY018. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które w badaniu NRG-GY018 występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion badania (NRG-GY018, por. Rozdz. 2.7.4). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP 2023) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 17).

Tab. 17. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (JGP 2023).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80 zł
Zmniejszona liczba limfocytów	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Zmniejszona liczba neutrofili	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Zmniejszona liczba białych krwinek	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Biegunka	Średnia wartość hospitalizacji w grupie K26	2 789,33 zł
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	10 883,80 zł
Zapalenie płuc	Średnia ważona wartość grupy D46, D47, D48	4 531,55 zł

Tab. 18. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii w ramach kolejnej linii leczenia po progresji (DGL 2024, Uchwała Rady NFZ 2024, Raport refundacyjny 2024).

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
Dostarlimab mono PL B.148	Dostarlimab	500 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	27,25 zł	Uchwała Rady NFZ 2024, Raport refundacyjny 2024
		0 mg				
		1000 mg		1 x na 6 tyg.		
Pembrolizumab mono PL B.148	Pembrolizumab	200 mg	dożylnie		[REDACTED]	[REDACTED]
		0 mg				
		400 mg				
Karboplatyna + doksorubicyna liposomalna	Doksorubicyna liposomalna	40 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	25,55 zł	DGL 2024
	Karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,22 zł	DGL 2024
Karboplatyna + gemcytabina	Gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	1. i 8. dzień 3 tyg. cyklu	0,05 zł	DGL 2024
	Karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,22 zł	DGL 2024
Karboplatyna + doksorubicyna	Doksorubicyna	60 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,64 zł	DGL 2024
	Karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,22 zł	DGL 2024
Cisplatyna + doksorubicyna	Cisplatyna	20 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,52 zł	DGL 2024
	Doksorubicyna	60 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,64 zł	DGL 2024
Doksorubicyna liposomalna	Doksorubicyna liposomalna	40 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	25,55 zł	DGL 2024
Doksorubicyna	Doksorubicyna	60 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,64 zł	DGL 2024
Karboplatyna	Karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,22 zł	DGL 2024
Cisplatyna	Cisplatyna	50 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,52 zł	DGL 2024
Paklitaksel	Paklitaksel	80 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,36 zł	DGL 2024

2.8.7 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 19) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2020 roku (Hospicjum 2020). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominęto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz taryfikacji świadczeń wg AOTMiT (Tab. 20).

Tab. 19. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2020	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2020 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	59 567	818	73	89%	4 101,87
Opieka stacjonarna	7 455	257	29	11%	9 940,04
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					4 751,26

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia

Tab. 20. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn.).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktu	Koszt [zł]
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	6,10 zł	342,76
5.15.00.0000149	Osobodzień w hospicjum domowym	osobodzień	1,00 zł	56,19

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

Użyteczności w modelu ekonomicznym zostały zaimplementowane według dwóch podejść: 1) według czasu do zgonu, 2) według statusu progresji. W analizie podstawowej źródłem danych o użytecznościach stanów zdrowia było badanie KN-158, którego wyniki zostały zaimplementowane przez autorów modelu ekonomicznego.

W scenariuszu podstawowym wykorzystano podejście do modelowania użyteczności oparte o czas do zgonu. Podejście to odzwierciedla jakość życia pacjentów w czasie, co jest odpowiednie z klinicznego punktu widzenia, ponieważ przedziały czasowe bliższe zgonu prawdopodobnie wiążą się z gorszą jakością życia i niższą wartością użyteczności. Zastosowanie tego podejścia może wyeliminować zależność od subiektywnej oceny klinicznej stanu progresji.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym użyteczności zaimplementowano według statusu progresji (przed i po progresji). Podejście oparte na progresji przypisuje wartość do każdego stanu zdrowia przy użyciu danych zebranych przed i po zdarzeniach progresji w badaniu klinicznym.

W badaniu NRG-GY018 do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem wykorzystano kwestionariusz FACT-En-TOI (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - Endometrial Trial Outcome Index*), którego wyniki zostały następnie zmapowane do wyników kwestionariusza EQ-5D-5L (przy zastosowaniu brytyjskiego *value set*). Zgodnie z protokołem badania pomiarów jakości życia dokonywano przed rozpoczęciem leczenia, po 6 tygodniach, po 18 tygodniach, po 30 tygodniach i po 54 tygodniach leczenia.

Z uwagi na fakt, że kwestionariusz wykorzystany w badaniu klinicznym NRG-GY018 jest dość specyficzny chorobowo, mniej powszechnie stosowany, stąd algorytmy służące mapowaniu wyników do wyników kwestionariuszy generycznych w tym przypadku nie są dostatecznie zwalidowane. Autorzy modelu wskazali na kilka ograniczeń niniejszego algorytmu mapowania, w tym m.in. na zmniejszenie rozpiętości wyników uzyskanych po mapowaniu, co jest swoistym ograniczeniem niemal każdego algorytmu mapowania, ale także na znaczące rozbieżności w charakterystyce populacji pomiędzy populacją z badania klinicznego a populacją wykorzystaną w procesie przygotowywania algorytmu. Analiza parametrów wydajności mapowania również wskazała na znaczne ograniczenia niniejszego algorytmu względem innych algorytmów służących do mapowania kwestionariuszy z rodziny FACT-G. Biorąc pod uwagę znaczne ryzyko błędu procesu mapowania w niniejszej analizie ekonomicznej odstąpiono od wykorzystania wyników użyteczności uzyskanych z badania NRG-GY018.

W następstwie powyższego zdecydowano się w sc. podstawowym wykorzystać wyniki użyteczności uzyskane z badania KEYNOTE-158. Badanie KN-158 to nierandomizowane, otwarte, wielokohortowe badanie II fazy pembrolizumabu w wielu typach zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) rzadkich nowotworów, w tym raka endometrium (kohorta D i K, N=47). Dane dotyczące oceny jakości życia (styczeń 2022) uzyskano w badaniu KN-158 w populacji chorych z rakiem endometrium o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H). Następnie na podstawie tych danych i polskiego zestawu *value set* uzyskano wartości użyteczności dostosowane do zaimplementowania w modelu ekonomicznym, tj. w wariancie czasu do zgonu oraz statusu progresji. Pomimo iż, subpopulacja badania KN-158 jest stosunkowo nieduża (kohorta D i K) oraz biorąc pod uwagę fakt, że subpopulacja dotyczy nowotworu endometrium sprecyzowanego względem niestabilności mikrosatelitarnej, to jednak w badaniu tym wykorzystano do oceny jakości życia kwestionariusz generyczny EQ-5D-3L oraz zaimplementowano polski zestaw *value set* pozwalający dzięki temu uzyskać najdokładniejsze wyniki użyteczności dla raka endometrium względem polskiej populacji. Wartości użyteczności na podstawie badania KN-158 zaimplementowane w modelu zestawiono w Tab. 21.

W modelu ekonomicznym uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3-go stopnia oraz zmniejszenie użyteczności związane z wiekiem.

Tab. 21. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Category	Sub-category	Value	Value
Category 1	Sub-category 1.1	Value 1.1	Value 1.1
	Sub-category 1.2	Value 1.2	Value 1.2
	Sub-category 1.3	Value 1.3	Value 1.3
	Sub-category 1.4	Value 1.4	Value 1.4
Category 2	Sub-category 2.1	Value 2.1	Value 2.1
	Sub-category 2.2	Value 2.2	Value 2.2

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 22).

Tab. 22. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		40 lat (utożsamiany z horyzontem dożywotnym)
Długość cyklu w modelu		7 dni (tydzień)
Charakterystyka populacji		
Średni wiek (lata)		65,4 lat
Średni masa ciała (kg)		[REDACTED]
Średnia powierzchnia ciała (BSA)		[REDACTED]
Parametry kliniczne		
Przeżycie wolne od progresji (PEM + PBC)		[REDACTED]
Przeżycie wolne od progresji (PBC)		[REDACTED]
Przeżycie całkowite (PEM + PBC)		[REDACTED]
Przeżycie całkowite (PBC)		[REDACTED]
Czas trwania leczenia (PEM + PBC)		[REDACTED]
Czas trwania leczenia (PBC)		[REDACTED]

Parametr		Założenie/Wartość
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia (GUS 2024)
Zdarzenia niepożądane		NRG-GY018 (Tab. 7)
Parametry kosztowe		
Cena hurtowa brutto leku Keytruda® (za opak.)	Z RSS	██████
	Bez RSS	██████
Koszty za mg karboplatyny, paklitaksel		Tab. 9
Koszt podania pembrolizumabu z chemioterapią		486,72 zł (Tab. 10)
Koszt podania chemioterapii		390,00 zł (Tab. 11)
Koszt roczny diagnostyki i monitorowania w PL		2 462,60 zł (Tab. 12)
Monitorowanie leczenia chemioterapią		270,40 zł (Tab. 13)
Monitorowanie po zakończeniu leczenia i po progresji (koszt wizyty)		44,00 zł (Tab. 14)
Koszty kolejnej linii leczenia		Tab. 15, Tab. 16, Tab. 18
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		Tab. 17
Koszty opieki terminalnej		Tab. 19
Użyteczności		
0 - 30 dni		██████
30 - 180 dni		██████
180 - <360 dni		██████
≥ 360 dni		██████

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 72 547 zł (GUS 2024b). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 217 641 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki eksport” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

2.12 Analiza wrażliwości

Wykonano jednokierunkową oraz scenariuszową analizę wrażliwości. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (zmieniając parametry w zakresie zmienności wyniku klinicznego (95% CI) lub w zakresie zmienności $\pm 20\%$). W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości wykonano scenariusze, które dotyczyły parametrów o największej niepewności, tj. dyskontowanie, parametry rozkładów związane z oszacowaniem prawdopodobieństwa przejść między stanami, koszty związane z leczeniem i monitorowaniem choroby, użyteczności stanów zdrowia. Szczegółowy opis jednokierunkowej analizy wrażliwości znajduje się w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości (por. Rozdz. 3.2.1) oraz w modelu

ekonomicznym (arkusz „*DSA Results*”). Opis dodatkowych wykonanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli poniżej (Tab. 23).

Tab. 23. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).
Ekstrapolacja krzywej PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ekstrapolacja krzywej OS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Skorygowane OS („Clinical scenario”)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Implementacja użyteczności	Wg czasu do zgonu	Wg statusu progresji	Sprawdzenie efektywności kosztowej przy innym wariancie implementacji użyteczności w modelu
Udział pembrolizumabu w II linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1000 powtórzeń. Górne i dolne zakresy ograniczeń wartości parametrów zostały obliczone z wykorzystaniem danych o rodzaju przypisanego rozkładu lub, jeśli nie oznaczono takowego, przedziały wartości parametru mieściły się w zakresie $\pm 20\%$ wartości średniej. Opis rozkładów przypisanych do parametrów zamieszczono w Tab. 24, a szczegółowe informacje zawarto w arkuszu „References” modelu ekonomicznego.

Tab. 24. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry charakterystyki populacji	Log-normalny
Koszty (leki, monitorowanie, podanie, leczenie działań niepożądanych)	Gamma
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	Beta
Użyteczności stanów zdrowia	Normalny, Beta
Czas trwania zdarzeń niepożądanych	Log-normalny
Udziały procentowe w kolejnych liniach leczenia	Beta

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono jedną pełnotekstową publikację i jeden abstrakt oceniające efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego. W ramach oceny walidacji konwergencji przytoczono wyniki odnalezionej publikacji Huo 2024 oraz abstraktu konferencyjnego Francoeur 2024, w których oceniano efektywność kosztową pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią we wnioskowanej populacji docelowej. Opis metodyki analiz zestawiono w Tab. 25, a podsumowanie wyników w Tab. 26.

Tab. 25. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie
Huo 2024	USA	China anti-cancer association HER2 target Chinese research fund	Model Markova (trójstanowy)	Chemioterapia	Dożywotni	3% dla kosztów i efektów
Francoeur 2024	USA	bd	Model Markova (trójstanowy)	Chemioterapia Dostarlimab + chemioterapia	bd	bd

bd: brak danych;

W analizie Hou 2024 porównywano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu z chemioterapią z efektywnością kosztową samej chemioterapii osobno w populacjach dMMR i pMMR raka trzonu macicy. W Tab. 26 przytoczono wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika w USA. Wyniki pokazują, że zastosowanie pembrolizumabu jest efektywne kosztowo względem obowiązującego progu efektywności kosztowej równego \$150,000/QALY, zarówno w subpopulacji dMMR, jak i pMMR, przy czym warto zaznaczyć, że uwzględniono w tej analizie ograniczenie leczenia pembrolizumabem maksymalnie do 20 cykli. Biorąc to pod uwagę nie można bezpośrednio porównać wyników analizy Hou 2024 z niniejszą analizą, w której ograniczeniem leczenia pembrolizumabem są zgon lub progresja.

W abstrakcie Francoeur 2024 porównywano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu z chemioterapią z efektywnością kosztową samej chemioterapii oraz dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią. W Tab. 26 przytoczono wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika w USA dla porównania pembrolizumabu z chemioterapią.

Tab. 26. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	ICUR (zł*/QALY)
Hou 2024	Płatnika	dMMR EC: \$41,305.09/QALY (169 120 zł/QALY) pMMR EC: \$90,284.80/QALY (369 662 zł/QALY)
Francoeur 2024	Płatnika	dMMR EC**: \$148,198/QALY (606 782 zł/QALY) pMMR EC**: \$522,711 (2 140 188)
* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 4,0944 zł) w dniu 19.12.2024 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego https://nbp.pl/ ; wyniki dla porównania z chemioterapią;		

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych prognozujących parametry kliniczne (por. Rozdz. 2.7).

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego, wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym.

[REDACTED]

[REDACTED]

W wariantcie z RSS terapia pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła [REDACTED]

W wariantcie bez RSS terapia pembrolizumabem (Keytruda®) wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła 890 133 zł/QALY.

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

W Tab. 29 zamieszczono wyniki analizy progowej.

Tab. 27. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.

	Keytruda® + PBC	PBC	Różnica
Koszt nabycia leków [zł]			
Koszty podania [zł]			
Koszt monitorowania leczenia [zł]			
Koszty kolejnej linii leczenia [zł]			
Koszt działań niepożądanych [zł]			
Koszty opieki paliatywnej [zł]			
Koszt całkowity [zł]			
LYG			
QALY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 28. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.

	Keytruda® + PBC	PBC	Różnica
Koszt nabycia leków [zł]			
Koszty podania [zł]			
Koszt monitorowania leczenia [zł]			
Koszty kolejnej linii leczenia [zł]			
Koszt działań niepożądanych [zł]			
Koszty opieki paliatywnej [zł]			
Koszt całkowity [zł]			
LYG			
QALY			
ICUR [zł/QALY]			890 133

Tab. 29. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Koszt NFZ za mg [zł]	Dawka pembrolizumu w opakowaniu [mg]	Limit [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml						

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowe analizy wrażliwości zostały przeprowadzone poprzez zastąpienie każdego parametru wejściowego jego dolną i górną granicą, jedno po drugim, podczas gdy wszystkie inne parametry pozostały niezmienniczone na względem scenariusza podstawowego. Parametry, które nie mogły być pojedynczo zmienione, jak np. parametry krzywych przeżycia, zostały wykluczone z jednokierunkowej analizy wrażliwości. Dla każdego wariantu analizy przeprowadzono również analizę progową. Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 30 i Tab. 31.

Tab. 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

		Warianty			Warianty		Warianty	
		Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
Warianty		Warianty			Warianty		Warianty	
Warianty		Warianty			Warianty		Warianty	
Warianty	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 2	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
Warianty	Wariant 4	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 5	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 6	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 7	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 8	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 9	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 10	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 11	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
Warianty	Wariant 12	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 13	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 14	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
Warianty	Wariant 15	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
	Wariant 16	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7

Tab. 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

		Warianty			Warianty		Warianty	
		Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
Warianty		Warianty			Warianty		Warianty	
Warianty		Warianty			Warianty		Warianty	
Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty
	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty	Warianty

		Koszt całkowity			Koszt całkowity		Koszt całkowity	
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości możliwe są zmiany kilku parametrów w ramach jednego, testowanego scenariusza. W Tab. 32 i Tab. 33 przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej, a w Tab. 34 wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości.

Tab. 32. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana*
	Keytruda® + chemioterapia	Chemioterapia	Różnica	Keytruda® + chemioterapia	Chemioterapia	Różnica		
Scenariusz bazowy	1 000 000	800 000	200 000	10 000	8 000	2 000	50 000	0
Scenariusz 1: Zmiana kosztu Keytruda®	1 200 000	800 000	400 000	10 000	8 000	2 000	60 000	10 000
Scenariusz 2: Zmiana kosztu chemioterapii	1 000 000	700 000	300 000	10 000	7 000	3 000	40 000	-10 000
Scenariusz 3: Zmiana kosztu Keytruda® i chemioterapii	1 100 000	750 000	350 000	10 000	7 500	2 500	45 000	-5 000
Scenariusz 4: Zmiana kosztu Keytruda® i chemioterapii (inny)	1 050 000	780 000	270 000	10 000	7 800	2 200	42 000	-8 000
Scenariusz 5: Zmiana kosztu Keytruda® i chemioterapii (inny)	1 020 000	760 000	240 000	10 000	7 600	2 400	44 000	-6 000
Scenariusz 6: Zmiana kosztu Keytruda® i chemioterapii (inny)	1 010 000	750 000	260 000	10 000	7 500	2 500	43 000	-7 000

Tab. 33. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana*
	Keytruda® + chemioterapia	Chemioterapia	Różnica	Keytruda® + chemioterapia	Chemioterapia	Różnica		
Scenariusz 1	1 234 567	1 000 000	234 567	1.234	1.000	0.234	1 234 567	0.234
Scenariusz 2	1 234 567	1 000 000	234 567	1.234	1.000	0.234	1 234 567	0.234
Scenariusz 3	1 234 567	1 000 000	234 567	1.234	1.000	0.234	1 234 567	0.234
Scenariusz 4	1 234 567	1 000 000	234 567	1.234	1.000	0.234	1 234 567	0.234
Scenariusz 5	1 234 567	1 000 000	234 567	1.234	1.000	0.234	1 234 567	0.234
Scenariusz 6	1 234 567	1 000 000	234 567	1.234	1.000	0.234	1 234 567	0.234
Scenariusz 7	1 234 567	1 000 000	234 567	1.234	1.000	0.234	1 234 567	0.234

Tab. 34. Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Koszt progowy NFZ za mg [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]

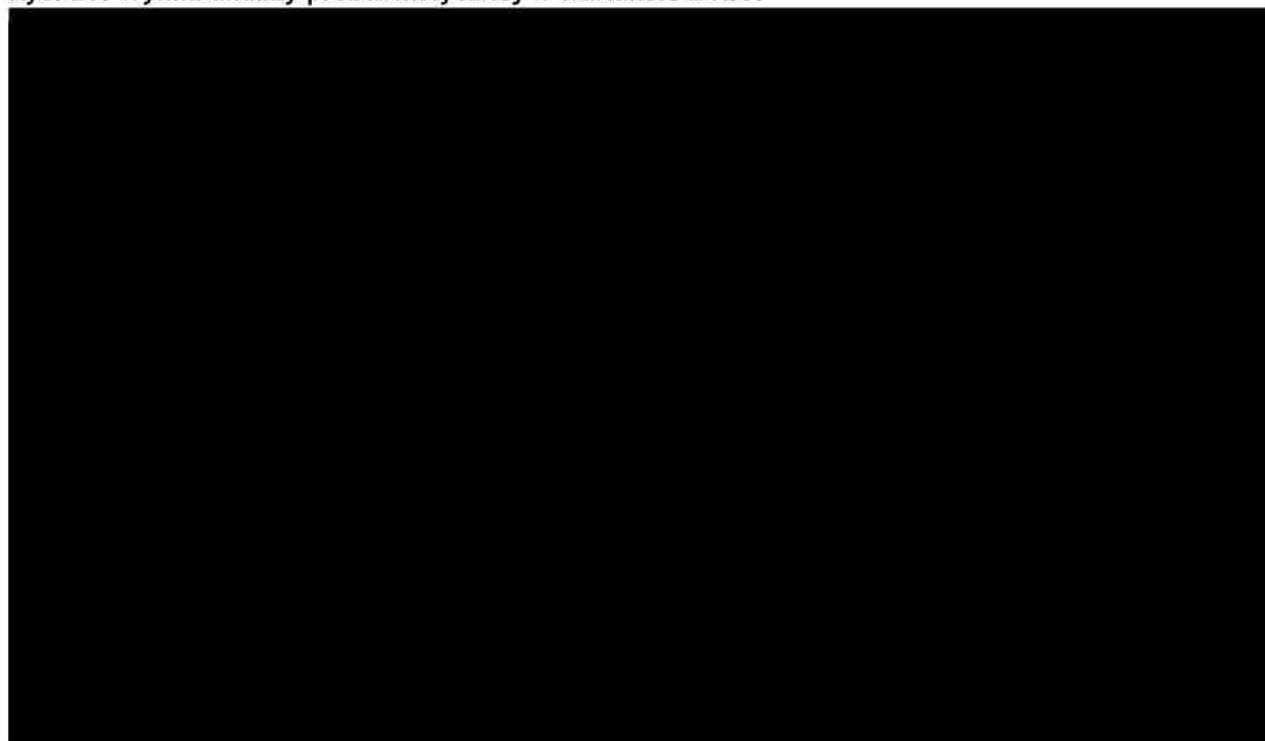
3.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na Ryc. 26 i Ryc. 27.

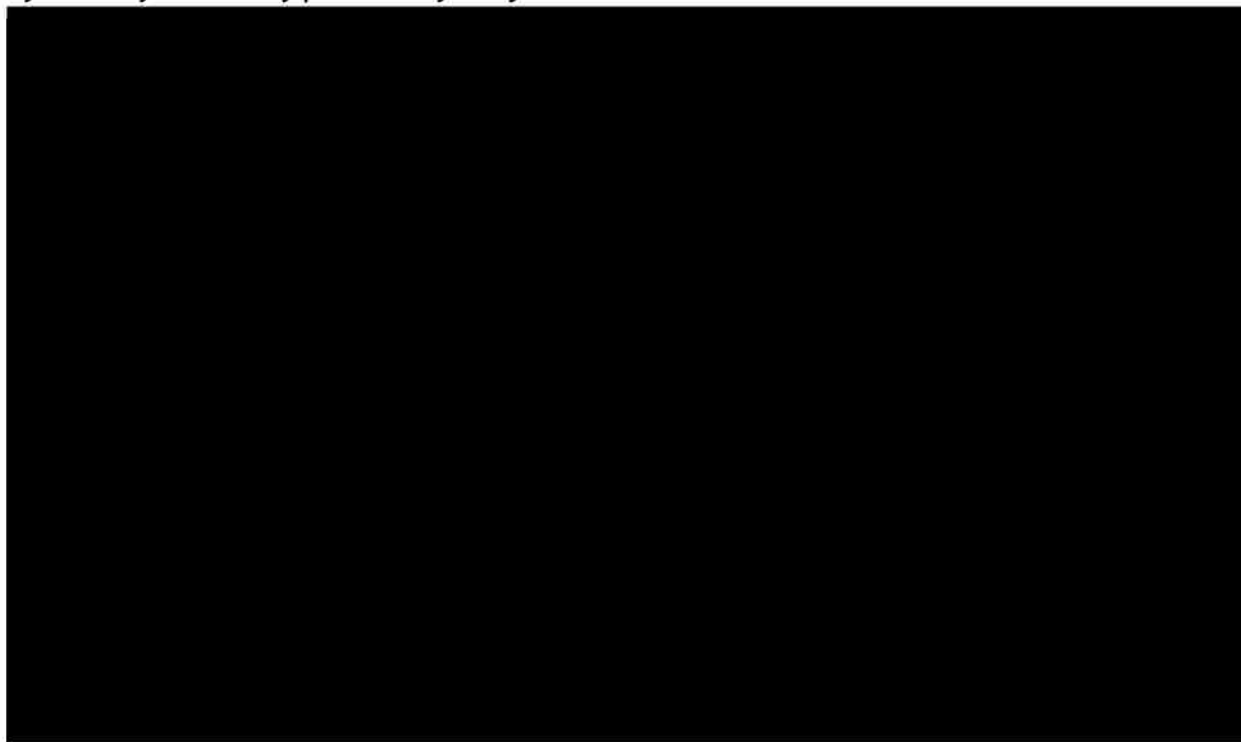
Tab. 35. Wyniki analizy probabilistycznej.

Średnia różnica QALY	Różnica w kosztach całkowitych [zł]	ICUR [zł/QALY]
Z RSS		
■	■	■
Bez RSS		
■	■	■

Ryc. 26. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS.



Ryc. 27. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS.



4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (PFS, OS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie NRG-GY018). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania oraz z uwagi na fakt, że część danych w badaniu klinicznym jest niedojrzała względem momentu zakończenia zbierania danych. Ze względu na tę niedojrzałość długoterminowe ekstrapolacje przeżycia były obarczone niepewnością. W modelu ekonomicznym jednak ekstrapolacji dokonano z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej oraz po konsultacji z ekspertami klinicznymi. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również alternatywne sposoby oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia.

Innym ograniczeniem analizy ekonomicznej może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach kolejnych linii leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Wydaje się zatem, że przeprowadzone na tej podstawie oszacowania kosztów będą jak najbardziej zbliżone do realnej praktyki klinicznej w Polsce.

5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią porównano z efektywnością kosztową zastosowania samej chemioradioterapii.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano model bazujący na modelowaniu z krzywych przeżycia (ang. *Partitioned Survival Model*, PSM). Model składa się z trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia, w których członkostwo w stanie jest zdefiniowane przez status choroby (wolny od progresji [PF] vs. choroba postępująca [PD]) i status śmiertelności (stan zgonu). W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty w kolejnych liniach leczenia i koszty działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności.

Analizę przeprowadzono dla 40-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć. Horyzont utożsamiany z dożywoć jest właściwy z uwagi na przewlekły charakter choroby, a także wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak współpłacenia przez pacjentów za leki, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest sama chemioterapia (karboplatyna + paklitaksel). Wytyczne kliniczne (PTGO, ESMO, ESGO/ESTRO/ESP, NCCN) dotyczące leczenia zaawansowanego raka endometrium w pierwszej linii leczenia rekomendują zastosowanie chemioterapii według schematu karboplatyna + paklitaksel. Wytyczne PTGO z 2023 roku rekomendują, aby w przypadku pacjentek z wysokim stadiem zaawansowania oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak) zastosować chemioterapię składającą się z karboplatyny w skojarzeniu z paklitakselem.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorosłe pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium, kwalifikujące się do leczenia ogólnoustrojowego. Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania NRG-GY018 (NRG-GY018, cała populacja).

Badanie NRG-GY018 jest randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, w którym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem stosowanym początkowo w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel), a następnie w monoterapii w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią, przeprowadzone w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikowały się do leczenia układowego. Badanie NRG-GY018 stanowiło źródło najważniejszych parametrów klinicznych w modelu. Parametry związane z oszacowaniem prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu opierały się na parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do krzywych z badania NRG-GY018 odpowiednio dla każdego ramienia w badaniu. Ekstrapolacje przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) zostały przeprowadzone w celu oszacowania wyników klinicznych poza czasem obserwacji z badania klinicznego. Analiza podstawowa uwzględniała zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się w badaniu NRG-GY018 z częstotliwością co najmniej 5%.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Oszacowanie kosztów chemioterapii w kolejnych liniach leczenia przeprowadzono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród trzech ekspertów klinicznych. Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów chemioterapii zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-158 (w subpopulacji z rakiem endometrium) z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L. W scenariuszu podstawowym wykorzystano podejście do modelowania użyteczności oparte o czas do zgonu. W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3-go stopnia oraz zmniejszenie użyteczności związane z wiekiem. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka endometrium. W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono jedną pełnotekstową publikację i jeden abstrakt oceniające efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®). W ramach oceny walidacji konwergencji przytoczono wyniki odnalezionej publikacji Huo 2024 oraz abstraktu konferencyjnego Francoeur 2024, w których oceniano efektywność kosztową pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią we wnioskowanej populacji docelowej. Wyniki analizy Hou 2024 wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu jest efektywne kosztowo względem obowiązującego progu (USA), przy czym warto zaznaczyć, że uwzględniono w tej analizie ograniczenie leczenia pembrolizumabem maksymalnie do 20 cykli. Biorąc to pod uwagę nie można bezpośrednio porównać wyników analizy Hou 2024 z niniejszą analizą, w której ograniczeniem leczenia pembrolizumabem są zgon lub progresja. W abstrakcie Francoeur 2024 oceniono z kolei, że biorąc pod uwagę różnice w projektach badań klinicznych pembrolizumabu i dostarlimabu, to pembrolizumab może być bardziej opłacalny kosztowo niż dostarlimab.

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego, wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym.

W wariantcie z RSS terapia pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła [REDACTED]

W wariantcie bez RSS terapia pembrolizumabem (Keytruda®) wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła 890 133 zł/QALY.

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.



6 Wnioski

Zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego wiąże się z istotnym, dodatkowym efektem zdrowotnym

[REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna dla zastosowania preparatu Keytruda® zapewni jednak chorym dostęp do skutecznej i innowacyjnej terapii w leczeniu raka endometrium w Polsce.

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji docelowej:

- MEDLINE (PubMed): do 16.12.2024 r.;
- EMBASE: do 16.12.2024 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji ochrony technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez dwóch badaczy (), a następnie sprawdzona przez trzeciego (). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjne strategie (Tab. 36 i Tab. 37). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez trzy osoby (). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełnione o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji pracy Ryc. 28.

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	Analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	Dorośle pacjentki z pierwotnie zaawansowanym (w stopniu III - IV według klasyfikacji FIGO 2009) lub nawrotowym rakiem endometrium
<i>Rodzaj interwencji:</i>	Leczenie pembrolizumabem w I linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyną i paklitakselem, a następnie w monoterapii
<i>Ograniczenia językowe:</i>	Angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 2 publikacje zawierające analizę ekonomiczną pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (Tab. 39). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 38.

Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 16.12.2024.

1.	„Endometrial Neoplasms” [MeSH Terms]	27 695
2.	endometrial [tw]	80 982
3.	endometrium [tw]	47 659

4.	EC [tw]	116 531
5.	#2 OR #3 OR #4	208 681
6.	cancer* [tw]	2 500 109
7.	neoplasm* [tw]	3 453 010
8.	carcinoma* [tw]	1 070 662
9.	#6 OR #7 OR #8	4 340 717
10.	#5 AND #9	64 233
11.	#1 OR #10	65 419
12.	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	4 653
13.	pembrolizumab [tw]	11 111
14.	Keytruda [tw]	178
15.	lambrolizumab [tw]	23
16.	"MK-3475" [tw]	62
17.	"MK 3475" [tw]	62
18.	"MK3475" [tw]	54
19.	"SCH-900475" [tw]	2
20.	"SCH 900475" [tw]	2
21.	"SCH900475" [tw]	0
22.	#12 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	4 797
23.	#11 AND #22	121
24.	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 150
25.	„Quality of Life”[Mesh]	298 194
26.	„Value of Life”[Mesh]	5 834
27.	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	17 177
28.	„Models, Economic”[Mesh]	16 616
29.	„Markov Chains”[Mesh]	16 667
30.	„Monte Carlo Method”[Mesh]	33 602
31.	„Decision Trees”[Mesh]	13 017
32.	economic* [tw]	848 508
33.	cost* [tw]	982 099
34.	costing* [tw]	7 358
35.	costly [tw]	50 608
36.	costed [tw]	553
37.	price* [tw]	54 303
38.	pricing* [tw]	8 333
39.	pharmacoeconomic* [tw]	5 247
40.	„quality of life” [tw]	487 689
41.	qol* [tw]	59 958
42.	hrqol* [tw]	27 020

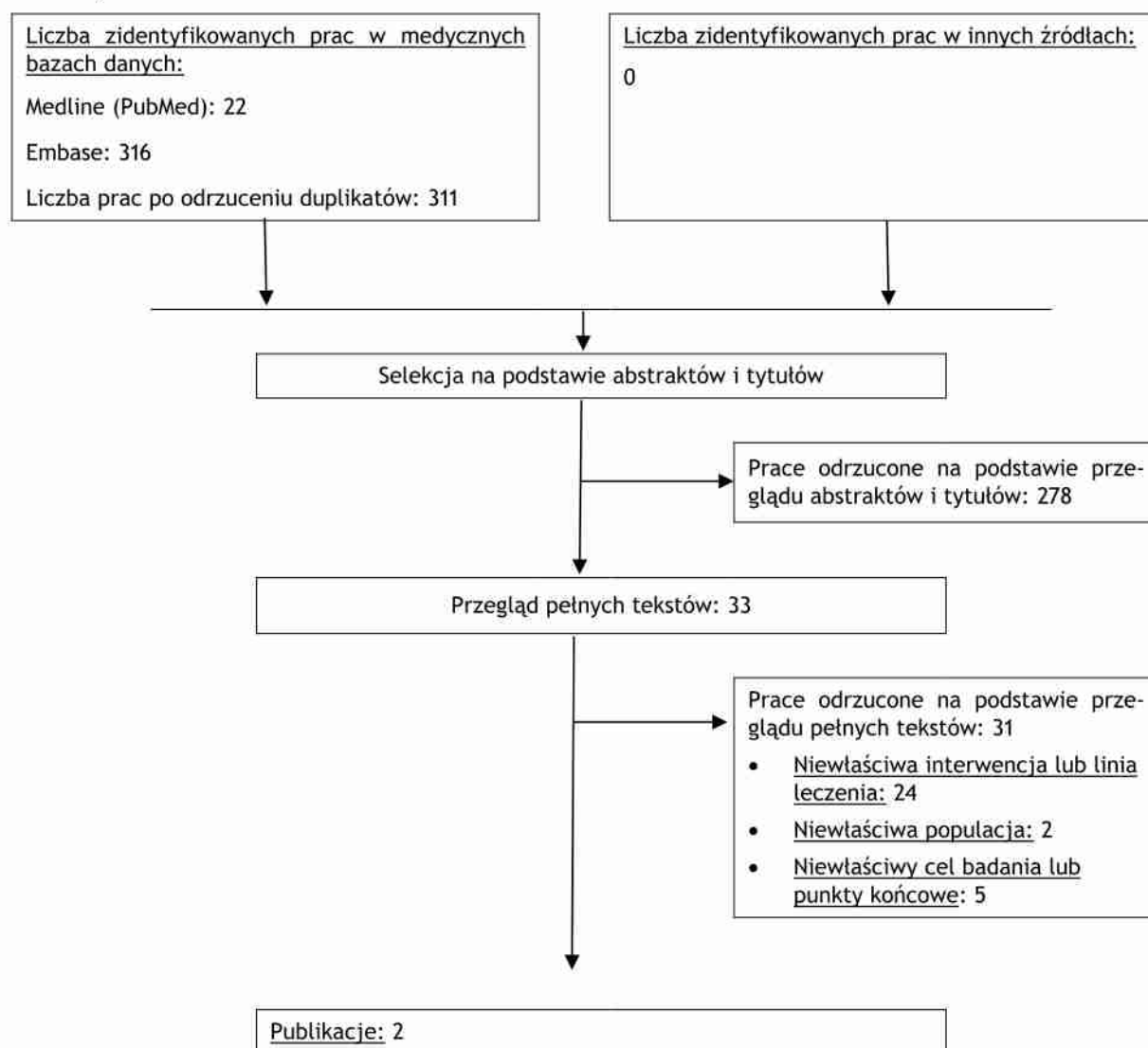
43.	“Quality adjusted life year*” [tw]	26 623
44.	qaly* [tw]	16 179
45.	cba [tw]	28 368
46.	cea [tw]	28 895
47.	cua [tw]	1 799
48.	utilit* [tw]	300 268
49.	markov* [tw]	39 687
50.	„monte carlo” [tw]	73 777
51.	„decision tree” [tw]	15 439
52.	„decision model” [tw]	2 451
53.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #45 OR #46 OR #47 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	2 416 814
54.	#23 AND #53	22

Tab. 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 16.12.2024.

1.	‘Endometrial Neoplasms’/exp	92 441
2.	endometrial:ab,kw,ti	115 377
3.	endometrium:ab,kw,ti	47 845
4.	EC:ab,kw,ti	156 263
5.	#2 OR #3 OR #4	280 415
6.	cancer*:ab,kw,ti	3 558 848
7.	neoplasm*:ab,kw,ti	384 035
8.	carcinoma*:ab,kw,ti	1 139 432
9.	#6 OR #7 OR #8	4 335 934
10.	#5 AND #9	82 676
11.	#1 OR #10	121 719
12.	‘pembrolizumab’/exp	46 246
13.	pembrolizumab:ab,kw,ti	23 687
14.	Keytruda:ab,kw,ti	385
15.	lambrolizumab:ab,kw,ti	36
16.	‘MK-3475’:ab,kw,ti	288
17.	‘MK 3475’:ab,kw,ti	288
18.	‘MK3475’:ab,kw,ti	303
19.	‘SCH-900475’:ab,kw,ti	1
20.	‘SCH 900475’:ab,kw,ti	1
21.	‘SCH900475’:ab,kw,ti	0
22.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	47 999
23.	#11 AND #22	1 499

24.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	882 004
25.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	771 479
26.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	339
27.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	36 791
28.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	25 830
29.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	370 325
30.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	900 121
31.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	60 591
32.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	9 194
33.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	77 944
34.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 973
35.	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	545 809
36.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	37 971
37.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	38 312
38.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	26 946
39.	cba:ab,ti AND [embase]/lim	13 181
40.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	38 838
41.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 623
42.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	349 617
43.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	31 721
44.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	44 481
45.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	227 070
46.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	100 457
47.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	9 222
48.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	2 913 274
49.	#23 AND #48	316

Ryc. 28. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 38. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Ackroyd SA, Huang ES, Kurnit KC i wsp. Pembrolizumab and lenvatinib versus carboplatin and paclitaxel as first-line therapy for advanced or recurrent endometrial cancer: A Markov analysis. Gynecol Oncol. 2021 Aug;162(2):249-255.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Barrington DA, Dilley SE, Smith HJ i wsp. Pembrolizumab in advanced recurrent endometrial cancer: A cost-effectiveness analysis. Gynecol Oncol. 2019 May;153(2):381-384.	Nieodpowiednia interwencja i linia leczenia (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią lub bewacyzumabem u wcześniej leczonych pacjentek z nawracającym rakiem endometrium)

Referencja	Powód odrzucenia
Barrington DA, Haight PJ, Calhoun C i wsp. Lenvatinib plus pembrolizumab in advanced recurrent endometrial cancer: A cost-effectiveness analysis. <i>Gynecol Oncol.</i> 2021 Sep;162(3):626-630.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Benjamin DJ, Padula WV, Hsu RC. Cost effectiveness of immunotherapy combination therapies for endometrial cancer. <i>Gynecol Oncol Rep.</i> 2024 Mar 1;52:101351.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią)
Chen Y, Martin P, Inoue LYT i wsp. Tackling Challenges in Assessing the Economic Value of Tumor-Agnostic Therapies: A Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as a Case Study. <i>Value Health.</i> 2024 Jul;27(7):926-935.	Nieodpowiednia linia leczenia (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią u wcześniej leczonych pacjentek z rakiem endometrium)
Chiang ST, Chueh CH, Ho PK i wsp. Cost-Effectiveness of Second-Line Treatment for Advanced Endometrial Carcinoma in Taiwan: Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Doxorubicin. <i>Value in Health</i> 2023, 26(12):S63.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Chueh CH, Ho PK, Chiang ST i wsp. Cost-Effectiveness of ESMO-Recommended Lenvatinib and Pembrolizumab Regimen as Second-Line Treatment for Advanced Endometrial Carcinoma in Taiwan: A Comparison With NCCN Recommendations. <i>Value in Health</i> 2023, 26(12):S60.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Diggs A, Dioun S, Chen L i wsp. Cost-effectiveness of lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy for recurrent mismatch repair-proficient endometrial cancer after platinum-based therapy (2204). <i>Gynecologic Oncology</i> 2023, 176: S259.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Dioun S, Chen L, De Meritens AB i wsp. Cost-effectiveness of lenvatinib plus pembrolizumab versus chemotherapy for recurrent mismatch repair-proficient endometrial cancer after platinum-based therapy. <i>Gynecol Oncol.</i> 2024 Mar;182:70-74.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Dioun S, Chen L, Gockley A i wsp. Cost-effectiveness of dostarlimab in advanced recurrent deficient mismatch repair endometrial cancer patients. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 2021, 31:SUPPL 4(A16).	Nieodpowiednia interwencja (dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu w II linii leczenia)
Dioun S, Chen L, Melamed A i wsp. Dostarlimab for recurrent mismatch repair-deficient endometrial cancer: A cost-effectiveness study. <i>BJOG.</i> 2023 Jan;130(2):214-221.	Nieodpowiednia interwencja (dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu w II linii leczenia)
Fabbro M, Cagnan L, Midy F i wsp. EE493 Cost-Effectiveness of Pembrolizumab+Lenvatinib for Treatment of Advanced Endometrial Carcinoma in Women Who Have Progressed Following Prior Systematic Therapy and Are Not Candidates for Curative Surgery or Radiation in France. <i>Value in Health</i> 2022, 25(12):S152-S153.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Feng M, Chen Y, Yang Y i wsp. Lenvatinib Plus Pembrolizumab vs. Chemotherapy in Pretreated Patients With Advanced Endometrial Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. <i>Front Public Health.</i> 2022 May 10;10:881034.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)

Referencja	Powód odrzucenia
Huo G, Song Y, Liu W i wsp. Cost-effectiveness of dostarlimab plus chemotherapy for primary advanced or recurrent endometrial cancer. <i>Front Pharmacol.</i> 2024 Jun 20;15:1391896.	Nieodpowiednia interwencja (dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu)
Kajimoto Y, Honda K, Suzuki S i wsp. Association between financial toxicity and health-related quality of life of patients with gynecologic cancer. <i>Int J Clin Oncol.</i> 2023 Mar;28(3):454-467.	Nieodpowiedni cel badania i punkty końcowe (związek między toksycznością finansową a jakością życia związaną ze zdrowiem)
Liao X, Wu Y, Lin D i wsp. Lenvatinib plus pembrolizumab in the patients with advanced previously treated endometrial cancer: A cost-effectiveness analysis in the United States and in China. <i>J Obstet Gynaecol Res.</i> 2024 May;50(5):881-889.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Liu J, Boklage S, Hurteau J i wsp. Budget impact analysis of dostarlimab for the treatment of adult patients with mismatch repair-deficient (dMMR) recurrent or advanced endometrial cancer from a us payer perspective. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> 2021, 27:10-B SUPP(S28).	Nieodpowiednia interwencja (dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu)
Liu K, Zhu Y, Zhou Y i wsp. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for patients with mismatch repair-proficient advanced endometrial cancer: A United States-based cost-effectiveness analysis. <i>Gynecol Oncol.</i> 2022 Sep;166(3):582-588.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Lubinga S, Walder L, Burton M i wsp. Budget impact of dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel for primary advanced (stage 3 or 4) or first recurrent endometrial cancer from a US payer perspective. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> 2023, 29(10a):S20.	Nieodpowiednia interwencja (dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu)
Lubinga SJ, Walder L, Burton M i wsp. Budget impact of dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel for primary advanced or recurrent endometrial cancer from a third-party US payer perspective. <i>J Med Econ.</i> 2024 Jan-Dec;27(1):1212-1221.	Nieodpowiednia interwencja (dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu)
O'Malley DM, Bariani GM, Cassier A i wsp. Health-related quality of life with pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced microsatellite instability high/mismatch repair deficient endometrial cancer in the KEYNOTE-158 study. <i>Gynecol Oncol</i> 166(2): 245-253.	Nieodpowiednia interwencja i linia leczenia (ocena jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentek z wcześniej leczonym rakiem endometrium)
Orellana T, Kim H, Berger J i wsp. Cost-effectiveness analysis of tumor molecular testing in stage III endometrial cancer (089). <i>Gynecologic Oncology</i> 2022, 166:S60.	Nieodpowiedni cel badania (ocena opłacalności badań molekularnych)
Orellana TJ, Kim H, Beriwal S i wsp. Cost-effectiveness analysis of tumor molecular testing in stage III endometrial cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2023 Jun;173:81-87.	Nieodpowiedni cel badania (ocena opłacalności badań molekularnych)
Ralph L, Young K, Upadhyay N i wsp. Cost effectiveness of pembrolizumab plus lenvatinib compared with chemotherapy for treating previously treated advanced endometrial	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)

Referencja	Powód odrzucenia
cancer in Sweden. J Med Econ. 2024 Jan-Dec;27(1):483-491.	
Thurgar E, Gouldson M, Matthijsse S i wsp. Cost-effectiveness of pembrolizumab compared with chemotherapy in the US for women with previously treated deficient mismatch repair or high microsatellite instability unresectable or metastatic endometrial cancer. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):675-688.	Nieodpowiednia populacja i linia leczenia (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem w porównaniu z chemioterapią u wcześniej leczonych pacjentek z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem endometrium)
Upadhyay N, Ralph L, Ljungcrantz C i wsp. Long-term clinical and economic value of pembrolizumab + lenvatinib compared with chemotherapy in previously treated advanced endometrial cancer patients in Sweden: A cost-effectiveness analysis. International Journal of Gynecological Cancer 2021, 31:SUPPL 4(A81).	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Zhao Q, Trueman D, Burn O i wsp. PCR283 Health-Related Quality of Life in Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Who Have Disease Progression on or Following Prior Treatment With a Platinum-Containing Therapy: Analysis of EQ-5D Utility Scores. Value in Health 25(12): S445.	Nieodpowiednia interwencja, cel badania I punkty końcowe (ocena jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentek z nawracającym rakiem endometrium, u których doszło do progresji choroby podczas lub po leczeniu)
Zheng Z, Yang L, Xu S i wsp. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib plus pembrolizumab compared with chemotherapy for patients with previously treated mismatch repair proficient advanced endometrial cancer in China. Front Pharmacol. 2022 Sep 30;13:944931.	Nieodpowiednia interwencja (pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia)
Kim J, Lim J, Lee SW, Park JY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim DY. Immune checkpoint inhibitors with chemotherapy for primary advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: A cost-effectiveness analysis. Gynecol Oncol. 2023 Dec;179:106-114.	Określenie opłacalności pembrolizumabu i dostarlimabu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią w przypadku pierwotnego zaawansowanego raka endometrium niedoborem naprawy niedopasowania (MMRd)
Monberg MJ, Keefe S, Karantza V i wsp. A Narrative Review of the Clinical, Humanistic, and Economic Value of Pembrolizumab-Based Immunotherapy for the Treatment of Breast and Gynecologic Cancers. Oncol Ther. 2024 Dec;12(4):701-734.	Celem przeglądu jest podsumowanie klinicznej, humanistycznej i ekonomicznej wartości pembrolizumabu. Uwzględniają interwencję wnioskowaną i wynik badania NRG-GY018
Zhu Y, Liu K, Zhu H. Immune checkpoint inhibitor combinations for patients with advanced endometrial cancer: a network meta-analysis and cost-utility analysis. Int J Gynecol Cancer. 2024 Oct 7;34(10):1570-1579.	Porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i opłacalności różnych kombinacji immunoterapii pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, uwzględniony pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią

Tab. 39. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
Francoeur 2024	Francoeur A, Richardson M, Johnson C i wsp. Cost-effectiveness analysis of immunotherapy regimens in advanced or recurrent endometrial cancer: An analysis of the NRG-GY018 and RUBY trials. Gynecologic Oncology, 2024, 190:S54
Hou 2024	Huo G, Song Y, Chen P. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced endometrial cancer. J Gynecol Oncol. 2024 Nov;35(6):e86.

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 17.12.2024;

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■■■■). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 40). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 29).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

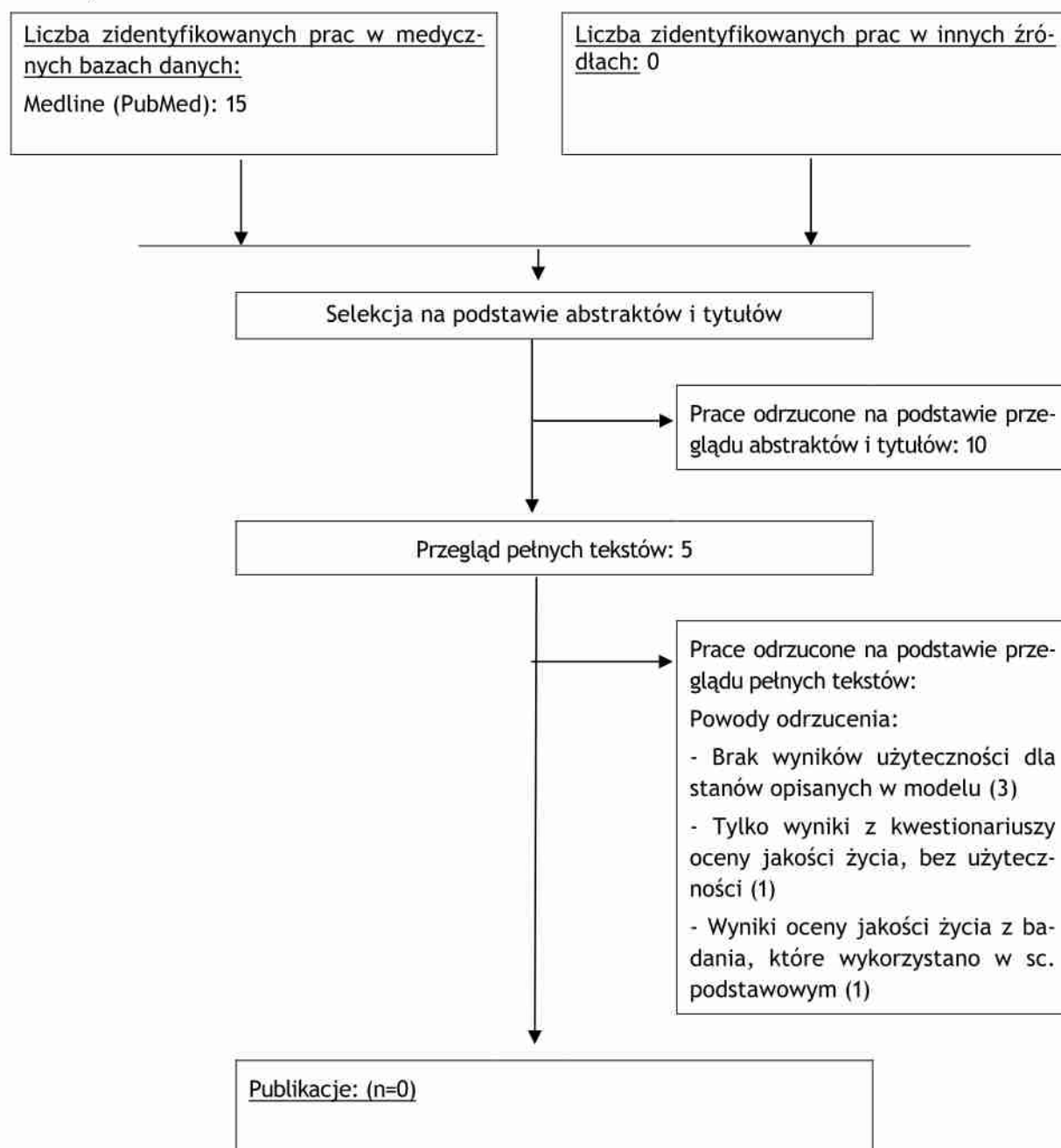
<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	Pacjenci z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujący się do leczenia ogólnoustrojowego (1. linia)
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających podane kryteria włączenia. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 41.

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 17.12.2024.

1.	"Endometrial Neoplasms"[MeSH Terms]	27 695
2.	"endometrial"[Text Word]	80 982
3.	"endometrium"[Text Word]	47 659
4.	#2 OR #3	97 279
5.	"cancer*"[Text Word]	2 500 109
6.	"neoplasm*"[Text Word]	3 453 010
7.	"carcinoma*"[Text Word]	1 070 662
8.	#5 OR #6 OR #7	4 340 717
9.	#4 AND #8	53 304
10.	#1 OR #9	54 528
11.	EQ 5D [tw]	14 524
12.	EQ5D [tw]	10 320
13.	EuroQoL [tw]	9 342
14.	EQ-5D-3L [tw]	1 979
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14	19 253
16.	#10 AND #15	23
17.	(#10 AND #15) Filters: from 2019 - 2024	15

Ryc. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 41. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Lorusso D, Colombo N, Herraes AC, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Advanced Endometrial Cancer Treated With Lenvatinib Plus Pembrolizumab or Treatment of Physician's Choice. Eur J Cancer. 2023 Jun;186:172-184.	Publikacja zawiera wyniki oceny jakości życia z badania KEYNOTE-775, nie zawiera jednak dokładnych oszacowań użyteczności związanych z opisywanymi w modelu stanami zdrowia.
Thurgar E, Gouldson M, Matthijsse S, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab compared with chemotherapy in the US for women with previously treated deficient	Wykorzystano wyniki z badania KN-158, ale zaimplementowano algorytm <i>value set</i> z USA.

Referencja	Powód odrzucenia
mismatch repair or high microsatellite instability unresectable or metastatic endometrial cancer. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):675-688.	
Sanjida S, Obermair A, Gebiski V, et al. Long-term quality of life outcomes of women treated for early-stage endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2021 Apr;31(4):530-536.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Konski A, Deshmukh S, Klopp AH, et al. Quality-adjusted survival in women with gynecologic malignancies receiving IMRT after surgery: A Patient Reported Outcome study of NRG oncology's RTOG 1203. Gynecol Oncol. 2023 Aug;175:176-181.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced microsatellite instability high/mismatch repair deficient endometrial cancer in the KEYNOTE-158 study. Gynecol Oncol. 2022 Aug;166(2):245-253.	Wykorzystano wyniki z badania KN-158, ale użyteczności nie pokrywają się ze stanami zdrowia opisanymi w modelu

7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2023 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2024a). Tablice trwania życia zamieszczono w Tab. 42.

Tab. 42. Tablice trwania życia (GUS 2024a).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
	Kobiety		Kobiety
0	0,00314	51	0,00238
1	0,00019	52	0,00264
2	0,00016	53	0,00291
3	0,00014	54	0,00321
4	0,00012	55	0,00354
5	0,00011	56	0,00390
6	0,00010	57	0,00430
7	0,00010	58	0,00476
8	0,00010	59	0,00528
9	0,00010	60	0,00588
10	0,00011	61	0,00655
11	0,00012	62	0,00728
12	0,00013	63	0,00808
13	0,00014	64	0,00892
14	0,00016	65	0,00981
15	0,00018	66	0,01076

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
	Kobiety		Kobiety
16	0,00020	67	0,01178
17	0,00023	68	0,01291
18	0,00025	69	0,01417
19	0,00026	70	0,01557
20	0,00028	71	0,01715
21	0,00028	72	0,01891
22	0,00029	73	0,02087
23	0,00029	74	0,02303
24	0,00030	75	0,02541
25	0,00030	76	0,02807
26	0,00031	77	0,03109
27	0,00032	78	0,03451
28	0,00033	79	0,03846
29	0,00035	80	0,04309
30	0,00037	81	0,04853
31	0,00040	82	0,05486
32	0,00043	83	0,06231
33	0,00047	84	0,07089
34	0,00052	85	0,08058
35	0,00057	86	0,09130
36	0,00061	87	0,10303
37	0,00067	88	0,11554
38	0,00072	89	0,12884
39	0,00077	90	0,14294
40	0,00083	91	0,15788
41	0,00089	92	0,17364
42	0,00097	93	0,19025
43	0,00105	94	0,20761
44	0,00115	95	0,22563
45	0,00127	96	0,24417
46	0,00141	97	0,26308
47	0,00156	98	0,28220
48	0,00174	99	0,30138
49	0,00193	100	0,32044
50	0,00215	-	

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 43 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2024, Raport refundacyjny 2024, Uchwała Rady NFZ 2024) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 1 października 2024 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;	Nie dotyczy
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	Nie dotyczy
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.14
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użyskania oszacowań;	Rozdział 2.12
uzasadnienie zakresów zmienności;	
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 2.2
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2.
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego [a].	13
Ryc. 2. Charakterystyka modelu ekonomicznego [b].	13
Ryc. 3. Krzywe PFS (KM) z badania NRG-GY018 oraz residua Schoenfeld'a do graficznej oceny proporcjonalności hazardów (PFS dla obu ramion badania, cała populacja).	17
Ryc. 4. Przebiegi skumulowanego hazardu w PFS (oba ramiona badania, cała populacja).	17
Ryc. 5. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu krzywej PFS dla PEM + PBC z badania NRG-GY018 (cała populacja).	18
Ryc. 6. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu krzywej PFS dla PBC z badania NRG-GY018 (cała populacja).	18
Ryc. 7. Wygładzona funkcja hazardu i dopasowane rozkłady parametryczne dla ramienia PEM + PBC.	19
Ryc. 8. Wygładzona funkcja hazardu i dopasowane rozkłady parametryczne dla ramienia PBC.	20
Ryc. 9. Wyniki statystyk testu Chowa dla ramienia PFS PEM + PBC (cała populacja).	20
Ryc. 10. Wyniki statystyk testu Chowa dla ramienia PFS PBC (cała populacja).	21
	22
	22
	23
	24
Ryc. 15. Krzywe OS (KM) z badania NRG-GY018 oraz residua Schoenfeld'a do graficznej oceny proporcjonalności hazardów (OS dla obu ramion badania, cała populacja).	25
Ryc. 16. Przebiegi skumulowanego hazardu w OS (oba ramiona badania, cała populacja).	25
Ryc. 17. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu krzywej OS dla PEM + PBC z badania NRG-GY018 (cała populacja).	26
Ryc. 18. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu krzywej OS dla PBC z badania NRG-GY018 (cała populacja).	26
Ryc. 19. Wyniki statystyk testu Chowa dla ramienia OS PEM + PBC (cała populacja).	27
Ryc. 20. Wyniki statystyk testu Chowa dla ramienia OS PBC (cała populacja).	28
	28
	29
	30

	30
Ryc. 25. Przebieg krzywych TTD dla pembrolizumabu (względem krzywej PFS) oraz chemioterapii (KM z badania NRG-GY018) (model ekonomiczny).	33
Ryc. 26. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS.	62
Ryc. 27. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS.	63
Ryc. 28. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	73
Ryc. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).	79

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	8
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie NRG-GY018, cała populacja).	12
Tab. 3. Statystyczne wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegów PFS z badania NRG-GY018 (cała populacja).	18
	23
Tab. 5. Statystyczne wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegów OS z badania NRG-GY018 (cała populacja).	27
	29
Tab. 7. Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym (NRG-GY018, data odcięcia: sierpień 2023).	31
Tab. 8. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	34
Tab. 9. Koszty za mg chemioterapii (DGL 2024).	34
Tab. 10. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 114/2024/DGL ujedn.	35
Tab. 11. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 108/2024/DGL ujedn.	36
Tab. 12. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.148 (Zarządzenie 114/2024/DGL ujedn.).	36
Tab. 13. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 108/2024/DGL ujedn.).	37
Tab. 14. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn.).	37
Tab. 15. Udziały procentowe schematów leczenia w ramach kolejnej linii po pembrolizumabie w skojarzeniu z chemioterapią - przyszła praktyka kliniczna w ankiecie.	37
Tab. 16. Udziały procentowe schematów leczenia w ramach kolejnej linii po chemioterapii - obecna praktyka kliniczna w ankiecie.....	38
Tab. 17. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (JGP 2023).	39
Tab. 18. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii w ramach kolejnej linii leczenia po progresji (DGL 2024, Uchwała Rady NFZ 2024, Raport refundacyjny 2024).	40
Tab. 19. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).	41
Tab. 20. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn.). ..	41
Tab. 21. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu ekonomicznym.	43

Tab. 22. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	43
Tab. 23. Scenariusze analizy wrażliwości.	46
Tab. 24. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	47
Tab. 25. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.	48
Tab. 26. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.	49
Tab. 27. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.	51
Tab. 28. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.	52
Tab. 29. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy.	52
Tab. 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.	54
Tab. 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.	56
Tab. 32. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.	59
Tab. 33. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.	60
Tab. 34. Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości.	61
Tab. 35. Wyniki analizy probabilistycznej.	62
Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 16.12.2024.	69
Tab. 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 16.12.2024.	71
Tab. 38. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.	73
Tab. 39. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	77
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 17.12.2024.	78
Tab. 41. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	79
Tab. 42. Tablice trwania życia (GUS 2024a).	80
Tab. 43 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).	82

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
- APD 2024** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa 2024.
- BIA 2024** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa 2024.
- ChPL Keytruda®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 05.12.2024].
- DGL 2024** NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8694.html> [dostęp: 05.12.2024].
- GUS 2024a** Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2023 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html> [dostęp: 05.12.2024].
- GUS 2024b** <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html> [dostęp: 14.11.2024].
- Hospicjum 2020** Stowarzyszenie Hospicjum im. Św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2020. <http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/05/Sprawozdanie-Merytoryczne-i-Finansowe-Hospicjum-2020.pdf> [dostęp: 06.12.2024].
- Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024** https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0153-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 18.11.2024]
- Latimer 2014** Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Making*. 2014;34(3):387-402.
- Latimer 2016** Latimer NR, Bell H, Abrams KR, Amonkar MM, Casey M. Adjusting for treatment switching in the METRIC study shows further improved overall survival with trametinib compared with chemotherapy. *Cancer Med*. 2016;5(5):806-15.
- NICE DSU** Latimer N. NICE DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient level data. Updated 1 March 2013. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list> [dostęp: 08.12.2024].
Mark J Rutherford, Paul C Lambert, Michael J Sweeting, Becky Pennington, Michael J Crowther, Keith R Abrams, Latimer NR. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis. 2020.
- NRG-GY018** Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2159-2170.

	LBA43 Updated response data and analysis of progression free survival by mechanism of mismatch repair loss in endometrial cancer (EC) patients (pts) treated with pembrolizumab plus carboplatin/paclitaxel (CP) as compared to CP plus placebo (PBO) in the NRG GY018 trial. Eskander, R.N. et al. Annals of Oncology, Volume 34, S1284.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r [dostęp: 05.12.2024].
Raport refundacyjny 2024	NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-czerwiec 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html [dostęp: 06.12.2024].
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Uchwała Rady NFZ 2024	Uchwała Nr 29/2024/IV z dnia 17 października 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html [dostęp: 06.12.2024].
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).
Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ [dostęp: 06.12.2024].
Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 64/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43290/ [dostęp: 06.12.2024].
Zarządzenie nr 108/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 108/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43345/ [dostęp: 06.12.2024].
Zarządzenie nr 114/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 114/2024/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43337/ [dostęp: 06.12.2024].