

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

Odpowiedź na pismo
nr OT.423.1.16.2025.4.KG

Warszawa, 2025

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga 1.	4
Uwaga 2.	6
Uwaga 3.	13
Uwaga 4.	19
Uwaga 5.	24
Uwaga 6.	45
Uwaga 7.	46
Bibliografia	57

Uwaga 1.

„Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych wszystkich zapisów dotyczących pembrolizumabu pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczących populacji kwalifikowanej do leczenia jak, czasu leczenia i badań wykonywanych w ramach programu.

Ponadto proszę o uwzględnienie komparatorów zgodnych z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Od 1 kwietnia br. w ramach programu B.148 w pierwszej linii leczenia dostępny jest dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii. Biorąc pod uwagę aktualnie obowiązujący program B.148 dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem stanowi technologię opcjonalną dla wnioskowanego skojarzenia w populacji pacjentek z zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu.

Jednocześnie zwracam się z prośbą o uwzględnienie jako komparatora dodatkowego terapii durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem lub bez olaparybu, która obecnie jest przedmiotem oceny Agencji (BIP 31/2025).”

Odpowiedź:

Wszystkie analizy farmakoekonomiczne zostały zaktualizowane o wskazane zapisy dotyczące pembrolizumabu, pochodzące z uzgodnionej przez Ministra Zdrowia wersji projektu programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Wpływ wprowadzonych zmian w zapisach programu lekowego, zgodnie z poszczególnymi (kolejnymi) Uwagami AOTMiT, lub brak takiego wpływu na wyniki analiz, zostały szczegółowo przedstawione i wyjaśnione w dalszej części niniejszego pisma.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, (...) wskazują, że informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku.

Wniosek refundacyjny wraz z kompletem analiz HTA zostały złożone 20 grudnia 2024 roku. Na dzień 20 grudnia 2024 roku obowiązywało Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. W obowiązującym na tamten moment Obwieszczeniu MZ finansowane ze środków publicznych w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w Polsce były następujące chemioterapie (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 w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (u pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowiczym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub

amplifikacją genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub z nawrotowym rakiem bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopniem sprawności 0-2 według ECOG). Szczegółowe uzasadnienie dot. wyboru terapii opcjonalnych spośród wymienionych powyżej zostało przedstawione w Rozdz. 4.1. Analizy Problemu Decyzyjnego.

Zarówno dostarlimab (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie w terapii podtrzymującej w monoterapii w pierwszej linii leczenia subpopulacji z niesprawnie działającym systemem naprawy niesparowanych zasad (dMMR)), jak również durwalumab (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem lub bez olaparybu), nie znajdowały się we wnioskowanym wskazaniu na wykazie leków refundowanych obowiązującym w dniu złożenia wniosku, a zatem nie stanowiły na tamten moment refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, niezależnie od statusu MMR.

Zatem z uwagi na fakt, że w momencie składania wniosku standard postępowania w leczeniu raka endometrium w Polsce obejmował wyłącznie chemioterapię, wybór technologii opcjonalnej dla wnioskowanej terapii w postaci chemioterapii paklitaksem i karboplatiną jest w ocenie Wnioskodawcy uzasadniony.

Uwaga 2.

„W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia)

Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 20.12.2024 r. W AKL data przeszukiwania baz danych to 15.11.2024, w APD 13.11.2024 r. Proszę o aktualizację analiz.

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu wytycznych klinicznych (w tym NCCN 2025.32), rekomendacji refundacyjnych (w tym IQWiG 20253 i G-BA 20254), a także dowodów naukowych (w tym Eskander 2025) opublikowanych po dacie złożenia wniosku. Proszę o odniesienie się do zaktualizowanych wyników badania NRG GY018 w publikacji Eskander 2025 również w ramach analizy ekonomicznej.”

Odpowiedź:

W odniesieniu do APD, w dniu 07.05.2025 r. dokonano aktualizacji przeglądu rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pierwszej linii pierwotnie zaawansowanego raka endometrium oraz nawrotowego raka endometrium, a także przeglądu rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w analizowanym wskazaniu.

W trakcie aktualizacji odnaleziono nowsze wersje rekomendacji następujących organizacji towarzystw naukowych:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2025 roku w wersji 3.2025,
- National Cancer Institute (NCI) z 2025 roku.

NCCN rekomenduje stosowanie chemioterapii złożonej z karboplatyny i paklitakselu w skojarzeniu z pembrolizumabem (z wyjątkiem mięsakoraków) lub dostarlimabem w leczeniu pierwszej linii choroby zaawansowanej oraz w pierwszej linii leczenia choroby nawrotowej. W przypadku pacjentek z zaburzeniami mechanizmu naprawy DNA (dMMR), zalecane jest stosowanie karboplatyny i paklitakselu w połączeniu z durwalumabem. Pełne rekomendacje NCCN w leczeniu zaawansowanego raka endometrium lub nawrotowego raka endometrium przedstawiono w Tab. 1.

Wytyczne NCI zostały zaktualizowane o dane z randomizowanego badania fazy III KEYNOTE-B21 (NCT04634877), dotyczącego pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem endometrium wysokiego ryzyka w stadium I do IVA (w tym z mięsakorakiem), bez dowodów na obecność choroby po operacji.

Tab. 1. Przegląd rekomendowanych interwencji w I linii leczenia zaawansowanego raka endometrium wg wytycznych praktyki klinicznej - aktualizacja.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025.v3 (Stany Zjednoczone)	Pierwsza linia leczenia lub leczenie adjuwantowe (stadium zaawansowania I-IV) <u>Terapia systemowa (preferowane schematy leczenia):</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (stadia zaawansowania III-IV, za wyjątkiem mięsakoraka) (kategoria 1)^{a,b,c}, • karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab (stadia zaawansowania III-IV) (kategoria 1)^{b,c,d}, • karboplatyna/paklitaksel/durwalumab (stadia zaawansowania III-IV, tylko pacjentki z dMMR) (kategoria 1)^{c,d,e}, • karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (stadia zaawansowania III-IV, pacjentki z HER2-dodatnim surowiczym rakiem macicy lub mięsakorakiem macicy)^{c,f}, • karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab (stadia zaawansowania III-IV z mierzalną chorobą)^c, • karboplatyna/paklitaksel. ^aW przypadku stadium III lub IVA z mierzalną chorobą po operacji lub stadium IVB z mierzalną chorobą lub bez niej. Dla pacjentek niespełniających kryteriów kwalifikacji do badania NRG-GY018 należy rozważyć karboplatinę/paklitaksel + pembrolizumab w przypadku guzów dMMR w stadium III-IV (Van Gorp T, et al. Ann Oncol. Published online August 23, 2024). ^bhttps://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf ^cInhibitory punktów kontrolnych i/lub przeciwciała monoklonalne zawarte w tym schemacie mogą być kontynuowane jako terapia podtrzymująca. ^dDla dorosłych pacjentek z pierwotnym zaawansowanym rakiem endometrium: stadium IIIA, IIIB lub IIIC1 z mierzalną chorobą po operacji; stadium IIIC1 z mięsakorakiem, histologią jasnokomórkową, surowiczą lub mieszaną – niezależnie od obecności mierzalnej choroby; oraz stadium IIIC2 lub IV – niezależnie od obecności mierzalnej choroby. ^eDla stadium III z mierzalną chorobą po operacji i stadium IV z mierzalną chorobą lub bez niej. ^fDla pacjentek, które nie otrzymały wcześniejszej terapii trastuzumabem. Uwaga: Wszystkie rekomendacje należą do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej. Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiej jakości (≥1 randomizowane badanie fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy) istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. Kategoria 3: Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje istotny brak zgody w NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa. Pierwsza linia leczenia nawrotowego raka endometrium Preferowane schematy leczenia: • karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (za wyjątkiem mięsakoraka) (kategoria 1)^{1,2,3}, • karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab (kategoria 1)^{1,2,3}, • karboplatyna/paklitaksel/durwalumab (tylko pacjentki z dMMR) (kategoria 1)^{1,2,3}, • karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (pacjentki z HER2-dodatnim surowiczym rakiem macicy lub mięsakorakiem macicy)^{2,4}, • karboplatyna/paklitaksel (kategoria 1 dla mięsakoraka)⁵. Inne rekomendowane schematy leczenia: • karboplatyna/docetaksel⁶, • karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab². Przydatne w pewnych okolicznościach (terapia ukierunkowana na biomarkery: po wcześniejszej terapii opartej na platynie, w tym neoadjuwantowej i adjuwantowej): • pacjentki z pMMR: ◦ lenwatynib/pembrolizumab (kategoria 1)¹; • pacjentki z TMB-H⁷:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ pembrolizumab¹; • pacjentki z dMMR⁸: ○ pembrolizumab¹; ○ dostarlimab¹. ¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf ² Inhibitory punktów kontrolnych i/lub przeciwciała monoklonalne zawarte w tym schemacie mogą być kontynuowane jako terapia podtrzymująca. Należy odnieść się do oryginalnego protokołu badania w celu uzyskania informacji o schematach dawkowania w terapii podtrzymującej. ³ Dla dorosłych pacjentek z nawrotowym rakiem endometrium, niezależnie od obecności mierzalnej choroby. ⁴ Dla pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej terapii trastuzumabem. ⁵ Karboplatyna/paklitaksel jest preferowana wyłącznie u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej żadnej ogólnoustrojowej terapii. Może być rozważana jako opcja w ramach listy „Inne zalecane schematy leczenia”, jeśli ponowne zastosowanie będzie odpowiednie w leczeniu nawrotu choroby w pierwszej linii. ⁶ Docetaksel może być rozważany u pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania paklitakselu. ⁷ NCCN zaleca wykonanie badania TMB-H, jeśli nie zostało ono wcześniej przeprowadzone. Pembrolizumab jest wskazany u pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi nowotworami o wysokim obciążeniu mutacyjnym (TMB-H [≥10 mutacji/megabazę (mut/Mb)]), u których choroba postępowała po wcześniejszym leczeniu i którzy nie mają zadowalających opcji terapeutycznych. ⁸ W przypadku nawrotowego raka endometrium, NCCN zaleca wykonanie badania MSI-H lub dMMR, jeśli nie zostało ono wcześniej przeprowadzone.
NCI 2025 (Stany Zjednoczone)	Opcje leczenia raka endometrium w stadium III, IV i nawrotowym Opcje leczenia pacjentów z rakiem endometrium w stadium III, IV i nawrotowym obejmują następujące opcje: • Chirurgia, a następnie chemioterapia lub radioterapia. • Chemioterapia i radioterapia. • Terapia hormonalna. • Terapia biologiczna. • Immunoterapia. • Badania kliniczne. Leczenie pacjentek z rakiem endometrium w stadium IV zależy od lokalizacji przerzutów i objawów związanych z lokalizacją choroby. <u>Chirurgia, a następnie chemioterapia lub radioterapia</u> - Pacjenci z rakiem endometrium w stadium III lub IV są leczeni chirurgicznie, a następnie chemioterapią, radioterapią lub oboma metodami. Badania obserwacyjne wspierają maksymalną operację cytoredukcyjną u pacjentek z chorobą w stadium IV, chociaż wnioski te należy interpretować ostrożnie ze względu na niewielką liczbę przypadków i prawdopodobny błąd selekcji. - Przez wiele lat radioterapia była standardowym leczeniem uzupełniającym u pacjentek z rakiem endometrium. Jednak kilka randomizowanych badań potwierdziło poprawę przeżywalności w przypadku zastosowania chemioterapii uzupełniającej zamiast radioterapii. - Doksorubicyna była historycznie najbardziej skutecznym stosowanym lekiem przeciwnowotworowym, z użytecznymi, ale tymczasowymi odpowiedziami uzyskanymi aż u 33% pacjentek z nawracającą chorobą. Paklitaksel, w połączeniu z chemioterapią platyną lub jako pojedynczy środek, również wykazuje znaczącą aktywność przeciwnowotworową. <u>Chemioterapia i radioterapia</u> - Pacjenci z nieoperacyjną chorobą spowodowaną przez nowotwór, który rozciąga się na ścianę miednicy, mogą być leczeni kombinacją chemioterapii i radioterapii.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- W przypadku pacjentów ze zlokalizowanymi nawrotami (węzły chłonne miednicy i okołoaortalne) lub odległymi przerzutami w wybranych miejscach, radioterapia może być skuteczną terapią paliatywną. Radioterapia miednicy może być lecząca w przypadku czystego nawrotu w pochwie, jeśli wcześniej nie stosowano radioterapii. <u>Terapia hormonalna</u> - Receptory hormonów progesteronu i estrogeny są powszechnie spotykane w tkankach raka endometrium. Odpowiedź na terapię hormonalną jest skorelowana z obecnością i poziomem receptorów hormonalnych oraz stopniem zróżnicowania guza. Pacjentki z guzami, które są pozytywne dla receptorów estrogenowych i progesteronowych, najlepiej reagują na terapię progestagenową. - W przypadku obecności przerzutów odległych, zwłaszcza płucnych, wskazana jest terapia hormonalna. Pacjentki, które nie kwalifikują się ani do zabiegu chirurgicznego, ani do radioterapii, mogą być leczone środkami progestagenowymi, najczęściej stosowanymi w terapii hormonalnej. Środki progestagenowe dają dobrą odpowiedź przeciwnowotworową u 15% do 30% pacjentek. Odpowiedzi te wiążą się ze znaczną poprawą przeżywalności. Standardowe leki progestagenowe obejmują: • hydroksyprogesteron. • medroksyprogesteron. • megestrol. - Inne leki hormonalne wykazały korzyści w leczeniu raka endometrium. Tamoksyfen (20 mg dwa razy na dobę) daje wskaźnik odpowiedzi na poziomie 20% u pacjentek, które nie reagują na standardową terapię progesteronem. - Inhibitory aromatazy zostały również ocenione pod kątem leczenia zaawansowanego i nawrotowego raka endometrium, chociaż dają one niższy odsetek odpowiedzi niż leki progestagenowe. <u>Terapia biologiczna</u> W leczeniu raka endometrium oceniano kilka leków biologicznych. • Inhibitory ssaczego celu rapamycyny (mTOR) Nowotwory endometrium często wykazują zmiany w szlaku AKT-PI3K, co czyni inhibitory mTOR atrakcyjnym wyborem do badań klinicznych u pacjentek z przerzutami lub nawracającą chorobą. Badania II fazy nad ewerolimusem i ridaforolimusem wykazały głównie stabilizację choroby. Badanie fazy II dotyczące połączenia ewerolimusu i letrozolu wykazało odsetek odpowiedzi na poziomie 32%. • Bewacyzumab Bewacyzumab był stosowany jako pojedynczy lek w badaniu fazy II. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 13,5%. Stosowano bewacyzumab w połączeniu z temsirolimusem. <u>Immunoterapia</u> Wraz z opublikowaniem wyników <i>The Cancer Genome Atlas</i> i w miarę zdobywania wiedzy na temat molekularnych czynników raka endometrium, zastosowanie immunoterapii zostało ocenione w leczeniu zaawansowanej i nawracającej choroby. • W badaniu 309/KEYNOTE-775 (NCT03517449) porównywano połączenie pembrolizumabu (200 mg dożylnie [IV] co 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli) i lenwatynibu (20 mg doustnie dziennie) z wybraną przez lekarza chemioterapią. • Badanie KEYNOTE-868 z podwójną ślepą próbą, kontrolowane placebo (NCT03914612), obejmowało 810 pacjentek z zaawansowanym (stadium III, stadium IVA lub stadium IVB) lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	nawrotowym rakiem endometrium. Pacjentki zostały losowo przydzielone do otrzymywania sześciu cykli paklitakselu i karboplatyny z pembrolizumabem lub placebo. Następnie pacjentki otrzymały do 14 cykli terapii podtrzymującej pembrolizumabem lub placebo. • Randomizowane badanie fazy III KEYNOTE-B21 (NCT04634877) obejmowało 1 095 pacjentek ze świeżo zdiagnozowanym rakiem endometrium wysokiego ryzyka w stadium I do stadium IVA (w tym mięsakorak) bez dowodów choroby po operacji. Wszystkie pacjentki otrzymały sześć cykli chemioterapii z opcjonalną EBRT lub cztery cykle chemioterapii, a następnie chemioradioterapię. Brachyterapia dopochwowa była dozwolona w obu grupach. Pacjentki zostały losowo przydzielone do otrzymywania adiuwantowego pembrolizumabu lub placebo co 3 tygodnie przez sześć cykli, a następnie co 6 tygodni przez sześć cykli. Łącznie 66% pacjentek miało chorobę w stadium III lub stadium IVA, 26% miało guzy dMMR, a 67% było leczonych radioterapią. • W badaniu RUBY (NCT03981796) udział wzięły kobiety z rakiem endometrium w stadium III, IV lub nawracającym rakiem endometrium wszystkich histologii, niepoddającym się leczeniu. W przeciwieństwie do badań 309/KEYNOTE-775 i NRG-GY018, niektóre pacjentki bez mierzalnej choroby kwalifikowały się do włączenia do badania. Kobiety zostały losowo przydzielone do otrzymywania karboplatyny i paklitakselu z lub bez dostarlimabu (500 mg dożylnie) co 3 tygodnie przez sześć cykli, a następnie dostarlimabu podtrzymującego (1 000 mg dożylnie co 6 tygodni) przez okres do 3 lat. <u>Badania kliniczne</u> Wszyscy pacjenci z zaawansowaną chorobą powinni rozważyć badania kliniczne oceniające terapię pojedynczym lekiem lub terapię skojarzoną. Badania schematów niepowodzenia leczenia wykazały wysoki wskaźnik odległych przerzutów w górnej części brzucha i w lokalizacjach pozabrzusznym. Z tego powodu pacjentki z chorobą w stadium III mogą być kandydatkami do innowacyjnych badań klinicznych. Oceniane klinicznie opcje leczenia raka endometrium w stadium IV obejmują następujące leki: • paklitaksel i karboplatyna z metforminą lub bez w stadiach III, IV i nawrotowym raku endometrium (GOG-0286B [NCT02065687]), • inhibitor PI3K/mTOR w nawrotowym lub przetrwałym raku endometrium (15-079 [NCT02549989]), • ewerolimus i letrozol lub terapia hormonalna w nawracającym lub przetrwałym raku endometrium (GOG-3007 [NCT02228681]), • ewerolimus, letrozol i metformina w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium (2012-0543 [NCT01797523]).

W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w analizowanym wskazaniu, w dniu 07.05.2025 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych agencji HTA oraz instytucji ochrony zdrowia wskazanych w APD (str. 72).

Agencja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH 2025) rekomenduje, aby pembrolizumab w połączeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie kontynuowany jako monoterapia, był refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym

zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, jeśli zostaną spełnione warunki wymienione w (brak wskazania źródła - nie podano linku ani informacji, gdzie warunki te zostały opisane). W uzasadnieniu swojej rekomendacji agencja CADTH odniosła się do wyników badania NRG-GY018, w którym wykazano, że pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie jako monoterapia, znacząco wydłuża czas wolny od progresji choroby (PFS) u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w porównaniu do samej chemioterapii z placebo. Korzyść ta była obserwowana zarówno w grupie dMMR, jak i pMMR. Wstępne dane sugerują również możliwe korzyści w zakresie całkowitego przeżycia (OS), choć dane te nie są jeszcze dojrzałe. Pacjentki podkreślały potrzebę skuteczniejszych i lepiej tolerowanych terapii. Komitet ekspertów *pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee* uznał, że pembrolizumab z karboplatiną i paklitaksem częściowo spełnia te oczekiwania, oferując nową opcję leczenia pierwszego rzutu. Niemniej jednak, brak danych porównawczych z innymi terapiami ogranicza pewność co do przewagi tej terapii. Dodatkowo, przy obecnej cenie, terapia nie jest opłacalna ekonomicznie i wymaga obniżki ceny, by mieścić się w akceptowalnym progu kosztów.

Agencja *Scottish Medicines Consortium* prowadzi obecnie ocenę, czy pembrolizumab powinien zostać objęty refundacją w wskazaniu leczenia raka endometrium (SMC 2025). Podobnie irlandzka agencja *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE 2025) zarekomendowała przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej oraz efektywności kosztowej pembrolizumabu w tym wskazaniu, w porównaniu z obowiązującym standardem opieki, w celu wydania decyzji refundacyjnej dotyczącej wnioskowanej terapii.

Agencja *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA 2025) jest aktualnie w trakcie oceny korzyści płynących ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu pierwszej linii pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Decyzja refundacyjna jest w przygotowaniu i powinna zostać ogłoszona w połowie maja 2025 r. G-BA zleciła agencji *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG 2025) ocenę korzyści stosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Ocena ta miała na celu określenie dodatkowej korzyści terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których możliwe jest zastosowanie terapii systemowej. Po złożeniu dokumentacji (26.11.2024 r.) G-BA zaktualizował terapię porównawczą dla pembrolizumabu (wcześniejsze ustalenie z 2022 r. przewidywało chemioterapię systemową według uznania lekarza). Nie odnaleziono badań, które porównywałyby pembrolizumab z terapiami porównawczymi wskazanymi przez G-BA, w związku z IQWiG uznało, że nie można wykazać dodatkowej korzyści stosowania pembrolizumabu z karboplatiną i paklitaksem.

W toku aktualizacji przeglądu rekomendacji refundacyjnych odnaleziono również projekt dokumentu NICE (2025), który zawiera wstępną rekomendację dotyczącą stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Na dzień złożenia dokumentu, NICE nie rekomenduje stosowania pembrolizumabu w tej kombinacji u dorosłych pacjentek z wcześniej nieleczonym pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Wśród powodów tej decyzji NICE podaje, że dane z badań klinicznych wskazują, że

skojarzenie pembrolizumabu z karboplatiną i paklitaksem wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią. NICE ma wątpliwości co do danych dotyczących wpływu tej terapii na całkowity czas przeżycia, ponieważ badanie kliniczne nie trwało jeszcze wystarczająco długo i wciąż jest w toku. Dodatkowo, w modelu ekonomicznym występują niepewności, wynikające z połączenia w jedną populację różnych podgrup pacjentek, co utrudnia oszacowanie najbardziej prawdopodobnych wskaźników efektywności kosztowej. W związku z tym NICE uważa, że wnioskowana terapia nie powinna być refundowana. Należy jednak podkreślić, że dokument nadal znajduje się w fazie projektowej, a ostateczna treść rekomendacji nie została jeszcze ogłoszona.

Wyniki z analizy *ah hoc* opisane w publikacji Eskander 2025 oraz zaktualizowany przegląd baz danych (data aktualizacji 06.05.2025 r.) zostały przedstawione w zaktualizowanej analizie klinicznej w rozdziałach 4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 6.

W publikacji Eskander 2025 zamieszczono wyniki z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oraz analizy eksploracyjne badania III fazy NRG GY018 (głównego badania z analizy ekonomicznej będącego źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu ekonomicznego). Ekstrapolacja krzywych przeżycia (PFS, OS) oraz czasu do zakończenia leczenia (TTD) w modelu ekonomicznym została zaimplementowana na podstawie wyników analizy badania NRG GY018 z datą odcięcia: 18 sierpnia 2023 r. Wyniki dla tej samej daty odcięcia zamieszczone zostały również w publikacji Eskander 2025, zatem estymacja parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym opiera się na najbardziej aktualnych, opublikowanych również w Eskander 2025 danych z badania NRG GY018.

Uwaga 3.

„W ramach analizy klinicznej:

2. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

W APD niewystarczająco uzasadniono to, że w warunkach polskich radioterapia nie będzie komparatorem dla ocenianej interwencji. Proszę o szersze uzasadnienie.

3. Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy o refundacji, nie zawiera wystarczającego wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b. (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

Ocenę przeglądów systematycznych w analizie przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR, zamiast zaktualizowanego narzędzia AMSTAR 2.

4. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).
 - a. Zgodnie z AKL (s. 89) we włączonym do przeglądu badaniu NRG-GY018 „Populację stanowiły dorosłe pacjentki z rakiem trzonu macicy o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego”. W AKL nie doprecyzowano w jakim stopniu populacja z badania odpowiada populacji definiowanej przez kryteria uzgodnionego programu lekowego, m.in. w zakresie kwalifikowania się do operacji, w tym: obecności choroby resztkowej, nawrotu choroby, progresji choroby po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji.
 - b. Kryteria kwalifikacji do programu obejmują pacjentów ze stanem sprawności 0-1 według skali ECOG. W badaniu NRG-GY018 niewielki odsetek pacjentów miał stan sprawności ECOG=2. Proszę o szersze opisanie w AKL, czy wyniki skuteczności i bezpieczeństwa otrzymane dla populacji ogólnej ECOG=0-2 przekładają się na wnioskowaną populację ECOG=0-1.
5. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

W analizie nie podano informacji o istotności klinicznej wyników dla skróconego formularza podskali neurotoksyczności FACT-GOG, skróconego formularza Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Fatigue, skróconego formularza PROMIS-Physical Function oraz jednoelementowej ankiety mierzącej poziom niepokoju spowodowanego skutkami ubocznymi terapii przeciwnowotworowej.”

Odpowiedź:

Ad. 2. Radioterapia stanowi jedną z opcji leczenia raka endometrium, jednak nie powinna być traktowana jako potencjalny komparator dla wnioskowanej terapii, ponieważ jest stosowana na innym etapie leczenia. Radioterapia jest rekomendowana jako opcja leczenia raka endometrium ale we wczesnych stadiach zaawansowania, gdzie rak jest ograniczony miejscowo. Zgodnie z proponowanym programem lekowym, do terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem kwalifikują się pacjentki:

- a) po leczeniu operacyjnym raka endometrium w stopniu III-IV, u których stwierdzono obecność choroby resztkowej;
- b) w stopniu III-IV, niekwalifikujące się do leczenia operacyjnego;
- c) z nawrotem choroby, niekwalifikujące się do leczenia radykalnego, wcześniej nieleczone chemioterapią;
- d) po terapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej, u których doszło do progresji choroby co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii.

Wytyczne ESGO/ESTRO/ESP (2021) wskazują, że u pacjentek z chorobą zaawansowaną, które nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego lub gdy operacja nie jest akceptowalna, należy zastosować pierwotne leczenie systemowe, a nie radioterapię. W przypadku choroby resztkowej w obrębie węzłów chłonnych miednicy lub okołoaortalnych po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym można zaproponować skojarzenie chemio- i radioterapii lub jedynie chemioterapię. Zastosowanie chemioterapii zmniejsza ryzyko przerzutów odległych. W przypadku choroby resztkowej w obrębie miednicy (dodatkowo marginesy chirurgiczne, zmiana w obrębie pochwy lub ściany miednicy) obserwuje się znaczne ryzyko nawrotów zarówno miejscowych, jak i odległych. Takim pacjentkom należy zaproponować leczenie uzupełniające. Schemat leczenia powinien być indywidualizowany po ocenie dokonanej przez konsylium wielospecjalistyczne. Dopuszczalne są schematy chemioradioterapii sekwencyjnej z następową chemioterapią lub radioterapią poprzedzoną chemioterapią. W stadium III-IV leczenie wymaga interwencji systemowej (Piątek 2021). Radioterapia może być stosowana jako terapia uzupełniająca lub paliatywna, ale nie zastępuje leczenia systemowego, takiego jak chemioterapia czy immunoterapia, które działają ogólnoustrojowo. Radioterapia, jako metoda miejscowa, nie jest wystarczająco skuteczna w przypadku obecności przerzutów.

Wytyczne ESMO (2022) nie rekomendują radioterapii jako opcji terapeutycznej w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium. W rekomendacjach ESMO wskazuje się na chemioterapię jako standard leczenia pierwszego rzutu oraz - w przypadku guzów o niskim stopniu złośliwości - na hormonoterapię.'

Warto również zaznaczyć, że pacjentki biorące udział w badaniu rejestracyjnym NRG-GY018 mogły wcześniej być poddane radioterapii - łącznie 41,5% z nich otrzymało takie leczenie przed włączeniem do badania. Co istotne, zgodnie z zapisami programu lekowego, wcześniejsze leczenie radioterapią nie wyklucza możliwości terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem.

Ad. 3. Analiza kliniczna została zaktualizowana. W nowej wersji AK badania wtórne zostały ocenione za pomocą skali AMSTAR 2 (aneks 7.2).

Ad. 4.

a) W momencie złożenia wniosku refundacyjnego założenia analizy klinicznej były zgodne z kryteriami programu lekowego, załączonego do wniosku refundacyjnego. Pragniemy wyjaśnić, że po złożeniu wniosku zapisy programu lekowego uległy zmianie w efekcie procesu uzgadniania projektu programu lekowego przez Ministra Zdrowia.

W odniesieniu do jednego z nowo sformułowanych na etapie uzgodnień kryteriów, opartych o kwalifikację do leczenia operacyjnego -warto podkreślić, że pierwotna wersja programu lekowego proponowana przez Wnioskodawcę, nie różnicowała pacjentek ze względu na kryterium wcześniejszego zabiegu operacyjnego co wynika z protokołu badania rejestracyjnego NRG-GY018. Zgodnie z danymi pochodzącymi z badania klinicznego, wcześniejszą operację przeszło łącznie 87,2% pacjentek, natomiast pozostałe 12,8% nie zostało jej poddanych. Stanowi to potwierdzenie, że w protokole badania rejestracyjnego, a zatem również w wynikach przedstawionej analizy klinicznej zawierają się zarówno pacjentki poddane wcześniej zabiegowi chirurgicznemu, jak i bez tej procedury, co jest zgodne również z nowymi kryteriami programu zaproponowanymi przez Ministra Zdrowia.

Brakuje danych na temat odsetka pacjentek, u których po operacji stwierdzono chorobę resztkową. Wiadomo jednak, że nawrót choroby odnotowano u 57,5% uczestniczek badania. Biorąc pod uwagę, że większość pacjentek przeszła operację, można przypuszczać, że u części z nich występowała choroba resztkowa, która doprowadziła do nawrotu choroby, co również odpowiada nowym kryteriom programu lekowego.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji, w badaniu mogły uczestniczyć także pacjentki, które wcześniej otrzymały chemioterapię w leczeniu uzupełniającym - zarówno neoadjuwantowym, jak i adjuwantowym - pod warunkiem, że od zakończenia leczenia upłynęło co najmniej 12 miesięcy (zapis programu lekowego w momencie składania wniosku). Łącznie w badaniu NRG-GY018 były 162 (19,9%) pacjentki, które wcześniej otrzymały chemioterapię uzupełniającą (wcześniejsza chemioterapia systemowa była niedozwolona). Zgodnie z odnalezionymi danymi epidemiologicznymi, zmiana kryterium kwalifikacji przesuwająca minimalny czas od zakończenia chemioterapii do wystąpienia nawrotu z 12 miesięcy do 6 miesięcy (zapis programu lekowego w wersji uzgodnionej przez Ministra Zdrowia) wydaje się mieć w praktyce marginalny wpływ na liczebność populacji docelowej. Jak wynika ze zidentyfikowanego retrospektywnego, jednoośrodkowego badania przeprowadzonego w Polsce, które poddawało analizie chore leczone w jednym ośrodku w latach 1997-2007, wśród pacjentek poddanych wcześniej zabiegowi chirurgicznemu, średnia czasu do wykrycia wznowy wynosi od 17,3 miesięcy w przypadku wznowy miejscowej, do 27 miesięcy w przypadku wznowy odległej (w badaniu brak jest informacji o wcześniejszym leczeniu okołoperacyjnym, co powoduje że podane dane mają charakter konserwatywny) (Zalewski 2009). Odnaleziono również jedno retrospektywne badanie analizujące chore poddane leczeniu operacyjnemu latach 2004 - 2015 w dwóch ośrodkach: w Szwecji oraz w Szwajcarii, gdzie spośród 594 pacjentek, 68% otrzymało leczenie adjuwantowe (Siegenthaler 2022). Mediana czasu bez nawrotu wyniosła w całej badanej populacji 16 miesięcy (95%CI: 12-20), niezależnie od statusu molekularnego.

b) Początkowo program lekowy zakładał, że do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem kwalifikowane będą pacjentki ze stanem sprawności ECOG=0-2 zgodnie z badaniem rejestracyjnym. W związku z tym wyniki przedstawione w analizie klinicznej na dzień złożenia wniosku były zgodne z proponowanym programem lekowym. Dopiero po złożeniu wniosku zapisy programu lekowego zostały zmienione i aktualnie do leczenia włączane będą pacjentki ze stanem sprawności ECOG=0-1.

W badaniu NRG-GY018 łącznie 24 (4,6%) pacjentki wykazywały stan sprawności ECOG=2. W kohorcie pMMR takich pacjentek było 18 (3,1%), a w dMMR -6 (2,7%). Zgodnie z informacją zawartą w suplemencie do publikacji Eskander 2023, podczas oceny przeżycia wolnego od progresji (PFS) w kohorcie pMMR, pacjentki z ECOG=2 (N= 18) zostały wykluczone z analizy. Oznacza to, że przedstawione w analizie klinicznej wyniki skuteczności dotyczące PFS w kohorcie pMMR - będącego pierwszorzędnym punktem końcowym badania NRG-GY018 - odnoszą się wyłącznie do pacjentek z ECOG=0 lub 1. Analogiczną zależność można zauważyć w kohorcie dMMR - również w tym przypadku wyniki PFS zostały zaprezentowane wyłącznie dla pacjentek ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1, podobnie jak w kohorcie pMMR. Można przypuszczać, że z uwagi na niewielką liczebność grupy pacjentek z ECOG=2, nie została ona uwzględniona w analizach skuteczności, co tłumaczy brak osobnych wyników PFS dla tej subpopulacji. Jest to jednak przypuszczenie, ponieważ autorzy publikacji Eskander 2023 nie podali informacji mówiącej o tym, że pacjentki z ECOG=2 zostały wykluczone z analizy PFS w kohorcie dMMR. Niemniej jednak, pacjentki te stanowiły 2,7% całej kohorty. Ta mała podgrupa pacjentek, która stanowi niewielki odsetek całkowitej populacji w kohorcie dMMR, nie powinna znacząco wpływać na ogólne wnioski dotyczące skuteczności szczególnie, że nie są dostępne dowody wskazujące na istotne różnice w odpowiedzi na leczenie w tej podgrupie. Wyniki skuteczności uzyskane w populacji ECOG 0-2 można uznać za reprezentatywne dla populacji ECOG 0-1.

W odniesieniu do bezpieczeństwa analizowanej terapii, w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla pacjentów ze stanem sprawności ECOG=0 lub 1 niezależnie od kohorty do której zostali przydzielani. Wyniki te przedstawiono w Tab. 2.

Istotne statystycznie różnice między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a grupą placebo odnotowano wyłącznie w subpopulacji ze statusem sprawności ECOG=0. Zdarzenia niepożądane, w których wystąpiły istotne statystycznie różnice, to: toksyczność o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,41; 95%CI: 1,17; 1,69; p<0,001), toksyczność o stopniu nasilenia 3.-5., którą powiązano ze stosowanym leczeniem (RR=1,68; 95%CI: 1,31; 2,14; p<0,001), ciężkie zdarzenia niepożądane (RR=1,82; 95%CI: 1,33; 2,51; p<0,001) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RR=2,24; 95%CI: 1,43; 3,50; p<0,001). Dla subpopulacji ze statusem sprawności ECOG=1 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa. W analizie klinicznej te same zdarzenia niepożądane wykazywały istotność statystyczną co wskazuje, że wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla populacji ogólnej (ECOG=0-2) przekładają się na wnioskowaną populację (ECOG=0-1).

Tab. 2. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych dla pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0 lub 1 (populacja *as treated*).

Parametr	Pembrolizumab + chemioterapia		Placebo + chemioterapia		ECOG 0			ECOG 1		
	ECOG 0, n (%)	ECOG 1, n (%)	ECOG 0, n (%)	ECOG 1, n (%)	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
≥1 AE	253 (98,1)	115 (99,1)	251 (99,6)	112 (99,1)	0,98 (0,97; 1,00) p=0,105	-	-	1,00 (0,98; 1,02) p=0,985	-	-
Brak AE	5 (1,9)	1 (0,9)	1 (0,4)	1 (0,9)	4,88 (0,57; 41,51) p=0,146	-	-	0,97 (0,06; 15,39) p=0,985	-	-
AE związane z podanym leczeniem	245 (95,0)	112 (96,6)	237 (94,0)	109 (96,5)	1,01 (0,97; 1,05) p=0,651	-	-	1,00 (0,95; 1,05) p=0,970	-	-
Toksyczność stopnia 3-5	147 (57,0)	71 (61,2)	102 (40,5)	66 (58,4)	1,41 (1,17; 1,69) p<0,001	0,17 (0,08; 0,25) p<0,001	6,06 NNT (3,99; 12,59) NNT	1,05 (0,85; 1,30) p=0,666	-	-
Toksyczność stopnia 3-5 związana z podanym leczeniem	115 (44,6)	52 (44,8)	67 (26,6)	48 (42,5)	1,68 (1,31; 2,14) p<0,001	0,18 (0,10; 0,26) p<0,001	5,56 NNT (3,83; 10,17) NNT	1,06 (0,79; 1,42) p=0,720	-	-
AE	251 (97,3)	114 (98,3)	247 (98,0)	112 (99,1)	0,99 (0,97; 1,02) p=0,587	-	-	0,99 (0,96; 1,02) p=0,575	-	-
Ciężkie AE	84 (32,6)	42 (36,2)	45 (17,9)	25 (22,1)	1,82 (1,33; 2,47) p<0,001	0,15 (0,07; 0,23) p<0,001	6,80 NNT (4,52; 10,57) NNT	1,64 (1,07; 2,47) p=0,021	-	-

Parametr	Pembrolizumab + chemioterapia		Placebo + chemioterapia		ECOG 0			ECOG 1		
	ECOG 0, n (%)	ECOG 1, n (%)	ECOG 0, n (%)	ECOG 1, n (%)	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
					2,51) p<0,001	0,22) p<0,001	13,73) NNT	2,50) p=0,022		
Ciężkie AE związane z podanym leczeniem	55 (21,3)	22 (19,0)	24 (9,5)	17 (15,0)	2,24 (1,43; 3,50) p<0,001	0,12 (0,06; 0,18) p<0,001	8,48 NNT (5,57; 17,79) NNT	1,26 (0,71; 2,25) p=0,432	-	-
Zgon	3 (1,2)	2 (1,7)	3 (1,2)	1 (0,9)	0,98 (0,20; 4,79) p=0,977	-	-	1,95 (0,18; 21,19) p=0,584	-	-
Zgon związany z podanym leczeniem	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,4)	1 (0,9)	0,33 (0,01; 7,96) p=0,491	-	-	0,97 (0,06; 15,39) p=0,985	-	-

Ad. 5. W rozdziale „4.3.1.3 Jakość życia” uzupełniono informacje o istotności klinicznej zaobserwowanych różnic pomiędzy średnimi zmianami jakości życia według kwestionariuszy stosowanych w badaniu. Do każdej tabeli wynikowej dodano przypis pod tabelą komentujący odnaleziony wartości MID (*minimal important difference*) dla danego kwestionariusza oraz próbę interpretacji wyniku uzyskanego w badaniu w kontekście odnalezionej wartości MID.

Uwaga 4.

„W ramach analizy ekonomicznej (AE):

1. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).
 - a. Zgodnie z AE wnioskodawcy (s. 49) „ograniczeniem leczenia pembrolizumabem są zgon lub progresja”. Jest to niezgodne z zapisami uzgodnionego programu lekowego, zgodnie z którymi „stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenia podtrzymującego, może trwać maksymalnie 20 cykli (6 cykli z chemioterapią, a następnie 14 cykli w monoterapii)”. Należy nadmienić, że w analizie ekonomicznej Hou 2024 również uwzględniono ograniczenie leczenia pembrolizumabem maksymalnie do 20 cykli.
 - b. 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. Proszę o wyjaśnienie przyczyny braku uwzględnienia zdarzeń o dowolnym nasileniu tj.: niedoczynność tarczycy, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi czy hiponatremia, które wymagają konsultacji lekarskiej.
 - c. W opisie założeń analizy nie wyszczególniono wartości zmniejszenia użyteczności wynikających z wystąpienia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3-go stopnia oraz zmniejszenia użyteczności związanych z wiekiem. W modelu ekonomicznym nie podano również źródła przyjętych wartości.
 - d. W modelu przyjęto wyższe użyteczności oparte o czas do zgonu ≥ 360 dni (0,917) niż użyteczności w stanie wolnym od progresji (0,838). Powyższe założenie budzi wątpliwości, w związku z powyższym proszę o szersze uzasadnienie przyjętych założeń, przyjęcie wartości alternatywnych w analizie podstawowej bądź przeprowadzenie analizy wrażliwości.
 - e. Zgodnie z APD (s. 82) „Poza hormonoterapią, wytyczne postępowania klinicznego dla raka endometrium wskazują na zasadność stosowania radioterapii oraz zabiegów chirurgicznych. Obie terapie stanowią opcje leczenia raka endometrium, jednak są one stosowane na innych etapach terapii”. Jednak w analizie nie uwzględniono kosztów hormonoterapii i radioterapii w kolejnej linii leczenia.
2. Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

W ramach analizy wrażliwości nie testowano scenariusza uwzględniającego krótszy niż 40-letni horyzont czasowy. Przeprowadzenie analizy wrażliwości dla krótszego horyzontu

czasowego wydaje się zasadne, biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby i średni wiek pacjentek włączanych do badania klinicznego (ponad 65 lat). ”

Odpowiedź:

Ad. a) W momencie złożenia wniosku refundacyjnego założenia analizy ekonomicznej były zgodne z kryteriami programu lekowego, załączonego do wniosku refundacyjnego. Pragniemy wyjaśnić, że po złożeniu wniosku zapisy programu lekowego uległy zmianie w efekcie procesu uzgadniania projektu programu lekowego przez Ministra Zdrowia. Uzgodnione zapisy programu lekowego uwzględniają ograniczenia czasu leczenia pembrolizumabem stosowanym początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii. Aktualny zapis programu lekowego wskazuje, że *„stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenia podtrzymującego, może trwać maksymalnie 20 cykli (6 cykli z chemioterapią, a następnie 14 cykli w monoterapii)”*. Opierając się na powyższym zapisie zaktualizowano model ekonomiczny tak, aby maksymalne leczenie pembrolizumabem nie przekraczało 20 cykli. Zaktualizowane wyniki modelu ekonomicznego zamieszczono w odpowiedzi na uwagę 7. dotycząca aktualizacji wyników analizy ekonomicznej uwzględniające najbardziej aktualne dane kosztowe.

Ad. b) Analiza bezpieczeństwa opisywana w analizie klinicznej ma swoje odzwierciedlenie w modelowaniu ekonomicznym w postaci uwzględnienia w modelu danych o częstości i nasileniu zdarzeń niepożądanych z głównego badania klinicznego. Najczęściej w modelach uwzględniane są zdarzenia występujące z częstością powyżej 5% o nasileniu co najmniej 3. stopnia, z uwagi na fakt, że mogą mieć znaczący wpływ na zużycie zasobów (i tym samym koszty leczenia) lub na jakość życia związaną ze zdrowiem. Analogicznie postąpiono zatem w niniejszym modelu ekonomicznym, w którym zaimplementowano najczęściej ($\geq 5\%$) występujące zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii lub placebo + chemioterapii z badania NRG-GY018 (anemia, zmniejszona liczba neutrofili, zmniejszona liczba białych krwinek). Dodatkowo jednak w tym 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. W analizie ekonomicznej, aby zaznaczyć fakt, że uwzględnione są zdarzenia o zwiększonym nasileniu, w ramach kosztów ich leczenia uwzględnia się koszty hospitalizacji, które są znacząco wyższe niż spodziewane dla innych zdarzeń niepożądanych koszty konsultacji lekarskiej. Warto również zaznaczyć, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych implementuje się w modelu w postaci zważonego (częstością występowania) kosztu leczenia w pierwszym cyklu modelu, a zatem wpływ tego kosztu w perspektywie dożywotniego horyzontu analizy nie jest bardzo duży. Oczywiście brak uwzględniania w modelowaniu wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu klinicznym jest pewnym ograniczeniem samego modelowania, dlatego też niepewność oceny kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych była testowana w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (+/- 20%).

Ad. c) W opisie założeń analizy wspomniano o przyjętym założeniu zmniejszenia użyteczności wynikających z wystąpienia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3-go stopnia oraz zmniejszenia użyteczności związanych z wiekiem (str. 43), jednak rzeczywiście nie sprecyzowano wartości tego zmniejszenia.

Zmniejszenie użyteczności związane z wiekiem zaimplementowano w modelu ekonomicznym w celu uwzględnienia zmniejszenia użyteczności wynikającego ze starzenia się kohorty pacjentek w czasie. W tym celu zastosowano algorytm opisany przez Ara & Brazier (Ara 2010). Algorytm ten jest modelem regresji liniowej przewidującym średnie wartości użyteczności dla populacji ogólnej, warunkowo zależnym od wieku (w latach), kwadratu wieku i płci. Szczegóły parametrów używanych w algorytmie przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Model regresji liniowej zaimplementowany w modelu ekonomicznym do uwzględnienia zmniejszenia użyteczności wynikającej z wieku (Ara 2010).

Parametr	Współczynnik
Wiek (lata)	-0,0002587
Wiek ²	-0,0000332
Udział mężczyzn	0,0212126
Stała	0,9508566

Z uwagi na ograniczenia w zakresie danych o użytecznościach stanów zdrowia z badania NRG-GY018 nie było możliwości wykorzystania tych danych także do oceny zmniejszenia użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia. Biorąc to pod uwagę, zmniejszenia użyteczności zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu pochodziły z różnych źródeł literaturowych (por. Tab. 4). Do oszacowania całkowitego zmniejszenia użyteczności zastosowano następujące obliczenia: Całkowite zmniejszenie użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych = Skumulowana częstość zdarzeń na pacjenta * Epizody zdarzeń niepożądanych na osobę z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym * (Czas trwania zdarzeń niepożądanych/365,25) * Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tab. 4. Zmniejszenie użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (na podstawie literatury).

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	SE	Referencja
Anemia	-0,119	0,024	Swinburn 2010
Zmniejszona liczba neutrofili	0	0	Założenie o braku wpływu na użyteczności
Zmniejszona liczba białych krwinek	0	0	
Biegunka	-0,09		Freeman 2015
Gorączka neutropeniczna	-0,09	0,018	Nafees 2008
Zapalenie płuc	-0,19		Brown 2013

Warto również nadmienić, że uwzględnienie zmniejszenia użyteczności zarówno związanej z wiekiem, jak i związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych było przedmiotem analizy wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano powyższe scenariusze z brakiem uwzględniania zmniejszania użyteczności. XXXXXXXXXX

[REDACTED]

[REDACTED].

Ad. d) W modelu ekonomicznym zaimplementowano dwa podejścia do zastosowania użyteczności stanów zdrowia, jedno w oparciu o czas do zgonu i drugie w oparciu o status progresji. Oba sposoby były wykorzystywane niezależnie od siebie, przy czym pierwszy z nich został wykorzystany w sc. podstawowym, a drugi był testowany w ramach scenariusza analizy wrażliwości. Wyższe użyteczności oparte o czas do zgonu ≥ 360 dni w porównaniu do użyteczności w stanie wolnym od progresji nie były wykorzystywane równocześnie, a różnice między tymi wartościami wynikają z metodologii oszacowań każdej z nich. [REDACTED]

[REDACTED]

Ad. e) Zapis w APD dotyczący zastosowania hormonoterapii i radioterapii dotyczy innych etapów leczenia, w tym rozumieniu wcześniejszych etapów niż wnioskowane wskazanie kliniczne, to znaczy nowotworów o niższym stopniu zaawansowania niż wnioskowane wskazanie dla raka endometrium, ale też jako uzupełniającego leczenie po leczeniu chirurgicznym. Z tego też powodu radioterapia nie jest rozpatrywana jako komparator dla niniejszego leczenia (por. Uwaga 3) i nie jest uwzględniana w kolejnej linii. Koszty kolejnej linii leczenia były szacowane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, którzy mogli określić udziały w leczeniu opisanych schematów chemioterapii, a także mogli samodzielnie dopisać niewymienione w tabeli sposoby leczenia. Eksperti nie wymienili odsetka pacjentów leczonych radioterapią czy hormonoterapią. Wobec powyższego żadna z wymienionych terapii nie była rozpatrywana w ramach kolejnej linii leczenia.

Ad. 2) W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano krótsze horyzonty czasowe (30 lat i 10 lat, por. Tab. 30 str. 54 AE oraz Tab. 31 str. 56 AE, a także Uwaga 7 i zaktualizowane wyniki modelu ekonomicznego, Tab. 20, Tab. 21). [REDACTED]

[REDACTED]

Warto jednak przy tym zaznaczyć, że biorąc pod uwagę średni wiek populacji i długoterminowe korzyści, w tym między innymi wydłużenia czasu przeżycia do progresji, zasadne jest zastosowanie dożywotniego horyzontu czasowego analizy.

Uwaga 5.

„W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

1. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).
 - a. W modelu nie uwzględniono zapisów uzgodnionego programu lekowego, zgodnie z którymi „stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenia podtrzymującego, może trwać maksymalnie 20 cykli (6 cykli z chemioterapią, a następnie 14 cykli w monoterapii)” (patrz też pkt 6a).
 - b. W analizie w oszacowaniach populacji docelowej przyjęto odsetek pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego. W założeniach nie odniesiono się do kwestii stosowania wcześniej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Należy zauważyć, że w pierwotnej wersji programu lekowego jedno z kryteriów kwalifikacji obejmowało „brak wcześniejszego leczenia raka endometrium za pomocą chemioterapii systemowej (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie chemioterapii w leczeniu uzupełniającym, o ile czas od zakończenia leczenia wynosi więcej niż 12 miesięcy). Obecna propozycja programu wskazuje na możliwość stosowania wnioskowanego skojarzenia po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. Proszę o odniesienie się w analizach do wskazanej populacji i ewentualnego wpływu jej uwzględnienia w oszacowaniach populacji.
 - c. Zgodnie z pierwotną propozycją programu lekowego do leczenia produktem Keytruda w skojarzeniu kwalifikować miały się pacjentki ze stanem sprawności wg ECOG 0-2. Tymczasem wiersze tabel 23 i 27 BIA sugerują odsetek pacjentów z ECOG 0-1. Proszę o aktualizację powyższych założeń adekwatnie do aktualnej propozycji programu lekowego.
2. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji nie zawiera wystarczającego uzasadnienia dla minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Scenariusz minimalny oparto na danych KRN dotyczących zapadalności na raka endometrium w Polsce. Proszę o szersze uzasadnienie dla przyjęcia powyższych danych, które są niedoszacowane lub przedstawienie wariantu minimalnego w oparciu o alternatywne wartości.”

Odpowiedź:

Ad 1.a) Pierwotne zapisy w BIA dotyczące czasu leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące, były zgodne z zapisami programu lekowego w momencie składania wniosku. Ograniczenie czasu leczenia

pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące, do maksymalnie 20 cykli (6 cykli z chemioterapią, a następnie 14 cykli w monoterapii) wynika ze zmiany wprowadzonej przez Ministerstwo Zdrowia. W związku z tym, że w BIA przyjęto 2-letni okres obserwacji, ograniczenie czasu leczenia do 20 cykli nie wpływa jednak na wyniki analizy. Według uzgodnionego programu lekowego leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią będzie stosowane co 3 tygodnie przez 6 pierwszych cykli, a następnie w monoterapii co 6 tygodni przez następne 14 cykli, co łącznie daje 102 tygodnie leczenia, czyli blisko 2 lata (2×52 tygodnie = 104 tygodnie). Hipotetyczne kolejne podanie pembrolizumabu przypadłoby na 108. tydzień leczenia (podanie co 6 tygodni), czyli 3. rok. W związku z powyższym zmiana zapisu programu lekowego dotycząca ograniczenia czasu leczenia pembrolizumabem do 20 cykli (stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią przez 6 pierwszych cykli, a następnie monoterapii), zamiast do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, nie wpływa na wyniki BIA, w którym analizowanym horyzontem czasowym jest okres 2 lat.

Ad. 1 b) Jednym z ograniczeń populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym, obok pierwotnie zaawansowanego (stadium III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium, czy wieku powyżej 18 roku życia, był brak wcześniejszego leczenia raka endometrium za pomocą chemioterapii systemowej, z zaznaczeniem, że dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie chemioterapii w leczeniu uzupełniającym tj. neoadjuwantowym lub adjuwantowym, o ile czas od zakończenia leczenia wynosi więcej niż 12 miesięcy (zapis programu lekowego w momencie składania wniosku). Odsetki pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego wyznaczono na podstawie [REDACTED]

Pierwotne zapisy w BIA w zakresie czasu od zakończenia leczenia uzupełniającego chemioterapią ustalonego na 12 miesięcy były zgodne z zapisami programu lekowego w momencie składania wniosku. Obecna propozycja programu lekowego wskazuje na możliwość stosowania wnioskowanego skojarzenia po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. Zmiana zapisu w zakresie określenia czasu od zakończenia leczenia uzupełniającego chemioterapią z 12 na 6 miesięcy została wprowadzona przez Ministerstwo

Zdrowia. Średni czas od zakończenia leczenia uzupełniającego chemioterapią do nawrotu choroby może się różnić w zależności od stadium choroby, typu histologicznego i odpowiedzi na leczenie. W jednym z badań obejmującym pacjentki z rakiem endometrium w stadiach I-IV, które przeszły leczenie chirurgiczne w latach 2004-2015, a następnie otrzymały leczenie adjuwantowe, wykazano że średni czas do pierwszego nawrotu wynosił 16 miesięcy, a najkrótsza mediana czasu do nawrotu choroby zaobserwowana została w jednej z subpopulacji pacjentek MMRd (defekt w mechanizmie naprawy DNA) i wyniosła 13 miesięcy (Siegenthaler 2022). Czas od zakończenia leczenia chemioterapią neoadjuwantową do progresji choroby u pacjentek z rakiem endometrium jest nieco krótszy w porównaniu do chemioterapii adjuwantowej, ponieważ neoadjuwantowa chemioterapia nie zawsze eliminuje wszystkie mikroskalowe przerzuty, a leczenie to jest stosowane w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. W przypadku chemioterapii adjuwantowej pacjentki mają już usunięty główny guz, co może poprawić odpowiedź na leczenie i zmniejszyć ryzyko nawrotu. W odnalezionym retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez zespół badawczy z *Massachusetts General Hospital* i *Brigham and Women's Hospital* w latach 2008-2015, obejmującym pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium (III-IV stadium), które otrzymały chemioterapię neoadjuwantową, średni czas PFS wynosił blisko 12 miesięcy (11,53 miesiąca) (Philp 2021). We wczesnych stadiach zaawansowania raka endometrium można zatem spodziewać się dłuższego czasu PFS po zakończeniu leczenia chemioterapią neoadjuwantową, analogicznie do leczenia adjuwantowego. Z uwagi na fakt, że mediana, czy średni czas bez nawrotu czy progresji choroby z przedstawionych badań jest bliski lub wyższy niż 12 miesięcy od momentu zakończenia chemioterapii adjuwantowej czy neoadjuwantowej wydaje się, że zmiana w zakresie określenia czasu leczenia od zakończenia leczenia uzupełniającego chemioterapią z 12 na 6 miesięcy nie ma znaczącego wpływu na oszacowaną populację docelową.

Ad. 1 c) Zgodnie z pierwotną propozycją programu lekowego do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią miały kwalifikować się pacjentki ze stanem sprawności 0-2 wg ECOG, zgodnie z badaniem klinicznym NRG-GY018. W wierszach tabel 23. i 27. BIA błędnie zasugerowano odsetek pacjentów z ECOG 0-1 - była to omyłka pisarska. Niemniej jednak aktualna propozycja programu lekowego obejmuje pacjentki ze stanem sprawności 0-1 wg ECOG. Z badania klinicznego NRG-GY018 wynika, że pacjentki w stanie sprawności 2 wg ECOG stanowiły blisko 3,0% całej populacji ($n=24/N=813$). W związku z powyższym w analizie wpływu na budżet konserwatywnie zakłada się, że pacjentki w stanie sprawności 0-1 wg ECOG będą stanowiły 100%. W analizie wrażliwości uwzględniony zostanie odsetek pacjentek w stanie sprawności 0-1 wg ECOG na podstawie badania klinicznego tj. na poziomie 97,0%. Zaktualizowane wyniki BIA, w tym wyniki analiz wrażliwości przedstawione zostały w Tab. 10 - Tab. 13 niniejszego pisma.

Ad. 2 W złożonej w ramach wniosku analizie wpływu na budżet scenariusz minimalny oparto na danych KRN dotyczących zapadalności na raka endometrium w Polsce. W scenariuszu podstawowym BIA liczebność populacji docelowej szacowano w oparciu o zapadalność na raka trzonu macicy według danych NFZ. Dane KRN wydają się niedoszacowane względem danych NFZ. Niedoszacowanie danych KRN względem danych NFZ w 2022 roku wyniosło 35,1%. Przychylając się do prośby Agencji przedstawiono nowe założenia wariantów BIA, w tym scenariusza minimalnego, w oparciu o alternatywne wartości, odstępując tym samym od uwzględnienia niedoszacowanych danych KRN w wariantcie minimalnym analizy (KRN, NFZ 2022).

W związku z tym, że przyjęcie niedoszacowanych danych KRN w wariancie minimalnym analizy zostało podważone, w zaktualizowanej wersji BIA konserwatywnie przyjęto, że dotychczasowy scenariusz podstawowy tzn. opierający się na danych dotyczących zachorowalności na raka endometrium na podstawie danych NFZ będzie stanowił obecnie scenariusz minimalny analizy. Oznacza to, że liczba zachorowań na raka endometrium w I i II roku horyzontu BIA przyjęto odpowiednio na poziomie 9510 i 9588, za danymi NFZ za lata 2015-2022, ekstrapolowanymi zgodnie ze wzrostem liczby zachorowań w latach 2017-2019 o średnio 78 pacjentów rocznie.

Scenariusz podstawowy będzie z kolei stanowił dotychczas przyjęty scenariusz maksymalny analizy tzn. ten, w którym zapadalność na raka endometrium przyjęto za danymi NFZ powiększonymi o różnicę między danymi NFZ a KRN tj. zapadalność powiększona o około 21% (n=1947) i 20% (n=1876), czyli łącznie 11 457 i 11 464 pacjentek z EC, odpowiednio w I i II roku horyzontu BIA.

W scenariuszu maksymalnym analizy zachorowalność na raka endometrium przyjęto w oparciu o scenariusz podstawowy, powiększony o różnicę między scenariuszem podstawowym a minimalnym w zakresie zapadalności na EC. Oznacza to, że liczba zachorowań na raka endometrium w I i II roku horyzontu BIA w scenariuszu maksymalnym będzie wynosić odpowiednio 13 404 i 13 340.

Szczegółowe dane dotyczące liczby pacjentek z rakiem endometrium przyjętych w scenariuszach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Liczebność pacjentek z rakiem endometrium w 1. i 2. roku horyzontu BIA (zaktualizowane).

Scenariusz	I. rok BIA	II. rok BIA	Źródło
Podstawowy	11 457	11 464	NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie) + różnica między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności (poprzednio scenariusz maksymalny BIA)
Minimalny	9 510	9 588	NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie) (poprzednio scenariusz podstawowy BIA)
Maksymalny	13 404	13 340	NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie) + różnica między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności + różnica między scenariuszem podstawowym i minimalnym w zakresie zapadalności (inaczej: 2x różnica między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności dodana do scenariusza minimalnego)

Kolejne kroki zawężania populacji tj.:

- odsetek pacjentek w I, II, III i IV stadium zaawansowania raka endometrium,
- odsetek pacjentek, u których nastąpił nawrót w I i II stadium zaawansowania,
- odsetek pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego,

- odsetek pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-1,

były identyczne z tymi przyjętymi w pierwotnej analizie wpływu na budżet, przy czym zmianie uległa definicja stanu sprawności określana w skali ECOG tj. w pierwotnej wersji przyjęto, iż pacjenci musieli wykazać stan sprawności ECOG 0-2 (zgodnie z obowiązującymi na moment składania wniosku zapisami programu lekowego), z kolei według obowiązujących zapisów pacjenci muszą wykazać stan sprawności 0-1 wg ECOG (niemniej w obu przypadkach założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia będą wykazywać sprawność 0-1 wg skali ECOG, a przyjęcie niższego odsetka będzie testowane w analizie wrażliwości, szczegóły wyżej w odpowiedzi na Ad. 1 c).

Podsumowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym analizy przedstawiono w Tab. 9.

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, która będzie stosowała pembrolizumab w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 6. Liczebności populacji leczonych pembrolizumabem w kolejnych latach refundacji w scenariuszach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym analizy (zaktualizowane).

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

W analizie założono stopniowe wchodzenie pacjentów do proponowanego programu lekowego. Szacowanie dynamiki osiągania populacji docelowej w kolejnych 2 latach trwania proponowanego programu lekowego opisane zostało w dokumencie BIA w podrozdziale 2.1.4.

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, uwzględniając wielkość populacji docelowej oraz udział populacji docelowej stosującej pembrolizumab (Keytruda®) w I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego (stadium III-IV) lub nawrotowego rak endometrium w ramach programu lekowego B.148 podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 7. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (zaktualizowane).

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

W ramach analizy wrażliwości założono zmienność następujących parametrów:

- odsetek pacjentek stosujących się do zaleceń medycznych, w tym systematycznego przyjmowania leków (ang. *treatment compliance*) (scenariusz A),
- liczebność populacji docelowej szacowana w oparciu odsetek pacjentek z nawrotem w I i II stadium zaawansowania raka endometrium (scenariusz B),
- liczebność populacji docelowej szacowana w oparciu odsetek pacjentek w stanie sprawności 0-1 wg ECOG (scenariusz C).

Scenariusze A i B analizy wrażliwości są tożsame w tymi, przyjętymi w analizie pierwotnej BIA (dokładny opis założeń w podrozdziale 2.7 BIA). Nowy scenariusz C odnosi się do odpowiedzi na uwagę Agencji z Ad. 1 c). W ramach scenariusza C analizy wrażliwości testowano odsetek pacjentek ze stanem sprawności 0-1 wg ECOG w oparciu o dane z badania klinicznego NRG-GY018. W analizie wrażliwości w szacowaniu populacji docelowej odsetek pacjentek w stanie sprawności 0-1 wg ECOG przyjęto na poziomie 97,0%.

Podsumowanie zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości (zaktualizowane).

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A	Postępowanie zgodnie z zaleceniami medycznymi, w tym systematyczne przyjmowanie leków (ang. <i>treatment compliance</i>)	<u>Ramię pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel:</u> 0,941; 0,981 i 0,980 (odpowiednio dla kolejnych komponentów schematu) <u>Ramię karboplatyna + paklitaksel:</u> 0,986 i 0,982 (odpowiednio dla kolejnych komponentów schematu)	1 (100%) dla wszystkich komponentów leczenia	Konserwatywne założenie o przestrzeganiu dawki i czasu przyjęcia leku przez pacjenta zgodnie ze zleconym schematem na poziomie 100%.
B	Odsetek pacjentek z nawrotem w I i II stadium zaawansowania raka endometrium	I stadium: 7,7% II stadium: 18,5% (jako średnia ważona liczbą populacji z odpowiednio 7 i 6 badaniach)	I stadium: 21,3% II stadium: 41,8% (dane z publikacji Michalak 2020, uwzględnione we wniosku refundacyjnym w BIA Keytruda 2024c)	Zastosowanie bardziej konserwatywnego podejścia uwzględniającego najwyższe odsetki pacjentek z nawrotami w I i II stadium raka endometrium.
C	Odsetek pacjentek ze stanem	100%	97,0% (NRG-GY018)	Zastosowanie mniej konserwatywnego podejścia

	sprawności 0-1 wg ECOG			uwzględniającego stan sprawności wg ECOG na podstawie badania klinicznego NRG- GY018
--	---------------------------	--	--	---

Analiza wpływu na budżet została zaktualizowana biorąc pod uwagę aktualny komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2025 r. oraz obowiązujące zarządzenia Prezesa NFZ. Zaktualizowane wyniki BIA przedstawiono poniżej. Zaktualizowany model BIA załączono do niniejszego pisma.

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym całkowite koszty dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [REDACTED]. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu zostały oszacowane w scenariuszu z RSS na [REDACTED] (Tab. 10). Zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza minimalnego i maksymalnego przedstawiono odpowiednio w Tab. 11 i Tab. 12.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana założenia dotyczącego odsetka pacjentek stosujących się do zaleceń medycznych, w tym systematycznego przyjmowania leków (ang. *treatment compliance*) i przyjęcie 100% stosowania się do zaleceń lekarza spowoduje wzrost wydatków budżetowych o ok. 7%, zarówno w I jak i II roku analizy. Zmiana założenia w zakresie liczebności populacji dotycząca odsetka nawrotów w I i II stadium raka endometrium, który przyjęto za danymi z publikacji Michalak 2020, spowoduje wzrost wydatków budżetowych o ok. 25% zarówno w I jak i II roku analizy. Z kolei zmiana założenia w zakresie liczebności populacji dotycząca odsetka pacjentek ze stanem sprawności 0-1 wg ECOG, który przyjęto za danymi z badania klinicznego NRG-GY018, spowoduje spadek wydatków budżetowych o ok. 3%, zarówno w I jak i II roku analizy. Szczegóły zamieszczono w Tab. 13.

Tab. 9. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w różnych wariantach analizy (zaktualizowane).

Krok	Parametr	Wariant analizy						Źródło
		Podstawowy		Minimalny		Maksymalny		
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
1.	Liczba nowych zachorowań z powodu EC	11 457	11 464	9 510	9 588	13 404	13 340	Wariant podst.: NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie) + różnica między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności (poprzednio scenariusz maksymalny BIA) Wariant min.: NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie) (poprzednio scenariusz podstawowy BIA) Wariant maks.: NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie) + różnica między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności + różnica między scenariuszem podstawowym i minimalnym w zakresie zapadalności (inaczej: 2x różnica między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności dodana do scenariusza minimalnego)
Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania FIGO								
2.	% pacjentek w stadium I	56,3%		56,3%		56,3%		przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmytko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023
	Liczba pacjentek	6 450	6 454	5 354	5 398	7 546	7 510	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% pacjentek w stadium II	24,2%		24,2%		24,2%		przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmytko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023
	Liczba pacjentek	2 773	2 774	2 301	2 320	3 244	3 228	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% pacjentek w stadium III	12,3%		12,3%		12,3%		przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmytko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023
	Liczba pacjentek	1 409	1 410	1 170	1 179	1 649	1 641	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% pacjentek w stadium IV	5,9%		5,9%		5,9%		przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmytko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023
	Liczba pacjentek	676	676	561	566	791	787	oszacowanie na podstawie powyższych założeń

Rozkład pacjentek, u których nastąpił nawrót w I i II stopniu zaawansowania								
3.	% w stadium I	7,7%		7,7%		7,7%		przegląd literatury, średnia ważona liczbą populacji z 7 badań: Chmytko 2010, Gottwald 2010, Michalak 2020, Serkies 2013, Karkia 2024, Bidziński 2007, Jeppesen 2016
	Liczba pacjentek	497	497	412	416	581	578	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% w stadium II	18,5%		18,5%		18,5%		przegląd literatury, średnia ważona liczbą populacji z 6 badań: Ozgul 2018, Chmytko 2010, Gottwald 2010, Michalak 2020, Karkia 2024, Jeppesen 2016
	Liczba pacjentek	513	513	426	429	600	597	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Rozkład pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego								
4.	% stadium I z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii)							
	Liczba pacjentek							
	% stadium II z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii)							
	Liczba pacjentek							
	% nowozdiagnozowanego stadium III							
	Liczba pacjentek							
	% stadium III z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii)							
	Liczba pacjentek							
	% nowozdiagnozowanego stadium IV							
	Liczba pacjentek							
	% stadium IV z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii)							
	Liczba pacjentek							

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

cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty przeżycia bez progresji choroby*				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty opieki terminalnej				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
w tym pembrolizumab [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				

Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty przeżycia bez progresji choroby*				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki terminalnej				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
Koszty inkrementalne				
Koszty leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
w tym pembrolizumab [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty podania leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty monitorowania leczenia				

pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty przeżycia bez progresji choroby*				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki terminalnej				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	59 589 782,99	187 928 637,57	██████	██████

*koszt wyodrębniony zgodnie ze strukturą modelu, obejmuje koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia

Tab. 11. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego (zaktualizowane).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				

Koszty leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
w tym pembrolizumab [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
Koszty podania leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
Koszty przeżycia bez progresji choroby*				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■
Koszty opieki terminalnej				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■	■	■	■

cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
w tym pembrolizumab [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty przeżycia bez progresji choroby*				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				

Koszty opieki terminalnej				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
w tym pembrolizumab [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty przeżycia bez progresji choroby*				

pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
cisplatyna + karboplatyna [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty opieki terminalnej				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
cisplatyna + karboplatyna [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	49 463 108,69	156 671 291,15	■■■■■	■■■■■

*koszt wyodrębniony zgodnie ze strukturą modelu, obejmuje koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia

Tab. 12. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego (zaktualizowane).

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■■	■■	■■	■■
w tym pembrolizumab [zł]	■■	■■	■■	■■
cisplatyna + karboplatyna [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty podania leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■■	■■	■■	■■
cisplatyna + karboplatyna [zł]	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	■■	■■	■■	■■

cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty przeżycia bez progresji choroby*				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty opieki terminalnej				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
w tym pembrolizumab [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]				
cisplatyna + karboplatyna [zł]				

Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty przeżycia bez progresji choroby*				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki terminalnej				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
Koszty inkrementalne				
Koszty leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
w tym pembrolizumab [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████

Koszty podania leków				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty przeżycia bez progresji choroby*				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki terminalnej				
pembrolizumab + cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
cisplatyna + karboplatyna [zł]	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	69 716 457,30	219 184 991,62	██████	██████

*koszt wyodrębniony zgodnie ze strukturą modelu, obejmuje koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia

Tab. 13. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ (zaktualizowane).

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy				
A		wzrost dodatkowych wydatków o 7%		wzrost dodatkowych wydatków o 7%
B		wzrost dodatkowych wydatków o 25%		wzrost dodatkowych wydatków o 25%
C		spadek dodatkowych wydatków o 3%		spadek dodatkowych wydatków o 3%

Uwaga 6.

„W ramach źródeł informacji:

1. *Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

W BIA nie podano danych ekspertów klinicznych, wśród których przeprowadzono ankietę określoną w bibliografii jako „Ankieta 2024”. Nie została ona także załączona do analiz.”

Odpowiedź:

[REDACTED]

Uwaga 7.

„Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.”

Odpowiedź:

Analizy zostały zaktualizowane biorąc pod uwagę aktualny komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2025 r., obowiązujące zarządzenia Prezesa NFZ oraz Obwieszczenie MZ. Zaktualizowane wyniki analiz ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach. Zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w odpowiedzi na Uwagę 5. (Tab. 10 - Tab. 13.).

Tab. 14. 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]	I	I	██████████

Tab. 15. 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]	██████████	██████████	280 440

Tab. 16. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Koszt NFZ za mg [zł]	Dawka pembrolizumabu 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	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 17. 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		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 18. 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	987 654	246 913	0,876 543	0,765 432	0,111 111	10 500 000	100%
Scenariusz 2	1 234 567	987 654	246 913	0,876 543	0,765 432	0,111 111	10 500 000	100%
Scenariusz 3	1 234 567	987 654	246 913	0,876 543	0,765 432	0,111 111	10 500 000	100%
Scenariusz 4	1 234 567	987 654	246 913	0,876 543	0,765 432	0,111 111	10 500 000	100%
Scenariusz 5	1 234 567	987 654	246 913	0,876 543	0,765 432	0,111 111	10 500 000	100%
Scenariusz 6	1 234 567	987 654	246 913	0,876 543	0,765 432	0,111 111	10 500 000	100%
Scenariusz 7	1 234 567	987 654	246 913	0,876 543	0,765 432	0,111 111	10 500 000	100%

Tab. 19. Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości.

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

Tab. 20. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

		Warianty z RSS			Warianty z RSS		Warianty z RSS	
		Warianty z RSS			Warianty z RSS		Warianty z RSS	
		Warianty z RSS	Warianty z RSS	Warianty z RSS	Warianty z RSS	Warianty z RSS	Warianty z RSS	Warianty z RSS
C								
-								
-								
-								

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

Tab. 21. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

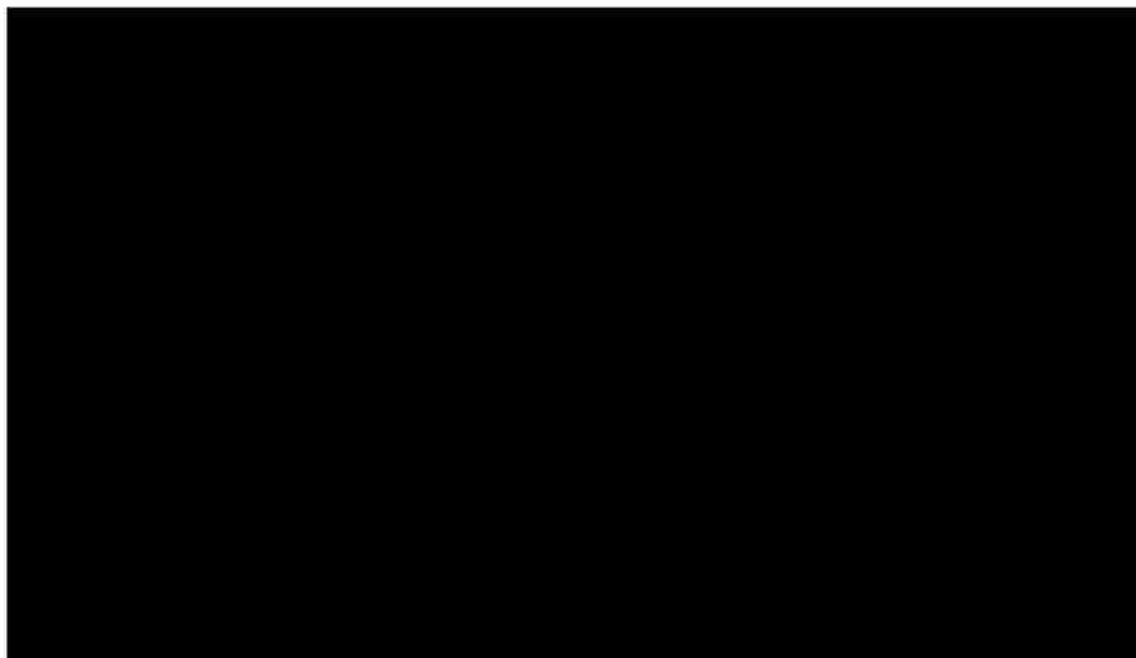
		[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

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

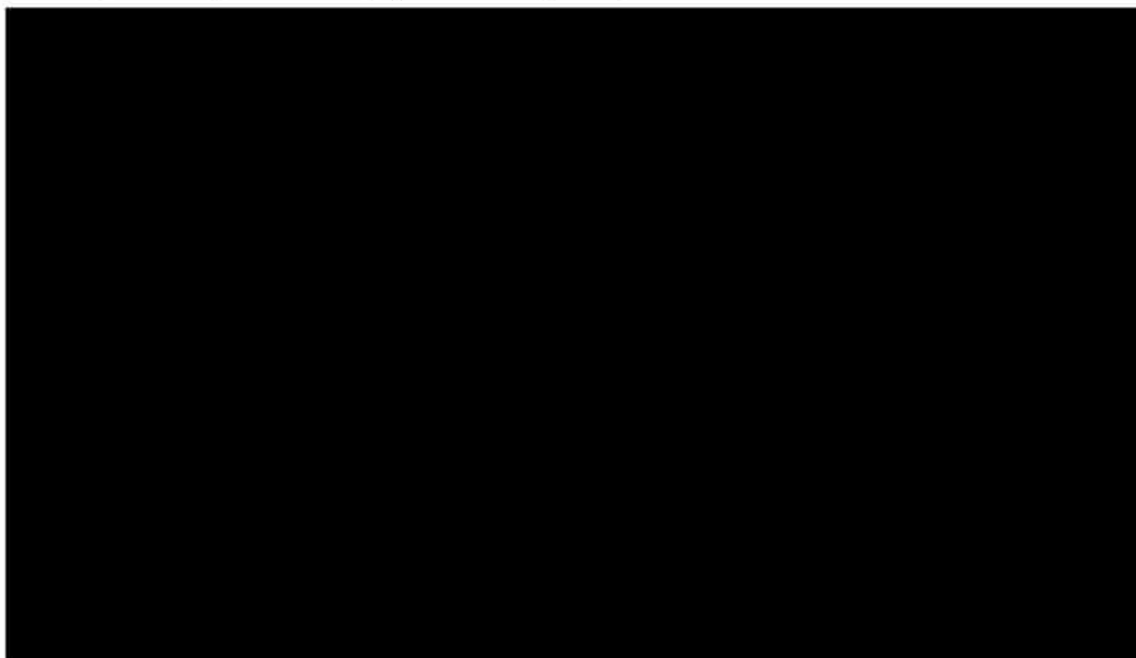
Tab. 22. Wyniki analizy probabilistycznej.

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

Ryc. 1. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS.



Ryc. 2. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS.



Bibliografia

- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. Aug 2010;13(5):509-18.
- Brown 2013** Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *The European Journal of Health Economics*. 2013;14(3):507-14.
- CADTH 2025** https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0383_Keytruda_Draft_Recommendation.pdf [dostęp: 07.05.2025]
- ESGO/ESTRO/ESP 2021** N. Concin, X. Matias-Guiu, I. Vergote, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230
- ESMO 2022** A. Oaknin, T. J. Bosse, C. L. Creutzberg, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, vol. 33, issue 9, 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009
- Freeman 2015** Freeman K, Connock M, Cummins E, Gurung T, Taylor-Phillips S, Court R, et al. Fluorouracil plasma monitoring: systematic review and economic evaluation of the My5-FU assay for guiding dose adjustment in patients receiving fluorouracil chemotherapy by continuous infusion. *Health Technol Assess*. 2015;19(91).
- G-BA 2025** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1150/#zweckmaessige-vergleichstherapie> [dostęp: 07.05.2025]
- IQWiG 2025** <https://www.iqwig.de/en/projects/a24-111.html> [dostęp: 07.05.2025]
- 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: 07.05.2025]
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 12.05.2025]
- Michalak 2020** Michalak M, Warenczak-Florczak Z, Staszewska-Nowak A, Roszak A. Adjuvant therapy for early endometrial cancer – who benefits the most from a radiation therapy? *Ginekologia Polska* 2020, vol. 91, no. 1, 6-12.
- Nafees 2008** Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
- NCCN 2025** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf [dostęp: 07.05.2025]
- NCI 2025** <https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq> [dostęp: 07.05.2025]
- NFZ 2022** https://dane.gov.pl/pl/dataset/2561?page=1&per_page=50&q=&sort=-data_date&model=resources [dostęp: 12.05.2025]
- NICE 2025** <https://www.nice.org.uk/consultations/2905/2/recommendations> [dostęp: 07.05.2025]
- NRG-GY018** Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *New England journal of medicine*. 2023;388(23):2159-70.
- Philp 2021** Philp L, Kanbergs A, Laurent J et al. The use of neoadjuvant chemotherapy in advanced endometrial cancer. *Gynecologic Oncology Reports* 2021;36:100725.
- Piątek 2021** S. Piątek, G. Szewczyk, K. Jalinik. Postępowanie w raku trzonu macicy z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej – zalecenia ESGO/ESTRO/ESP 2020. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2021, tom 6, nr 1

- Siegenthaler 2022** Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecologic Oncology* 2022;165:230-8.
- SMC 2025** <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2767/> [dostęp: 07.05.2025]
- Swinburn 2010** Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1091-6.
- Zalewski 2009** Zalewski K., Rzepka J., Mądry R., et al, Analiza czynników ryzyka nawrotu po leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy, *Ginekol Pol.* 2009, 80, 687-693