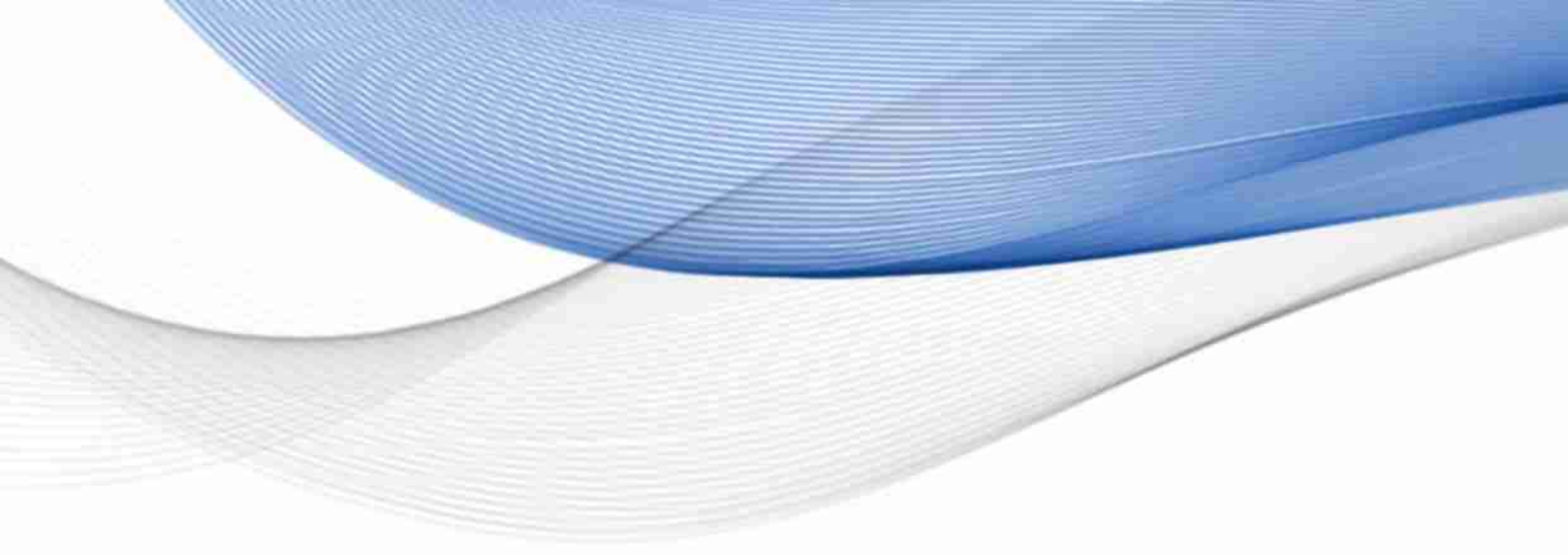




Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Wkład pracy

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

[REDACTED] przegląd systematyczny analiz ekonomicznych,

[REDACTED] koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów,

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Metody	10
2.1 Strategia i technika analityczna.....	10
2.2 Perspektywa analizy	11
2.3 Horyzont czasowy	11
2.4 Populacja	11
2.5 Model.....	12
2.6 Komparator.....	14
2.7 Parametry kliniczne.....	15
2.7.1 Przejścia ze stanu PF	16
2.7.1.1 Pozostanie przy życiu i bez progresji (PFS)	16
2.7.1.2 Doświadczenie pierwszej progresji (TTP).....	18
2.7.2 Przejście ze stanów PD	21
2.7.2.1 Doświadczenie drugiej progresji (TTP2)	21
2.7.2.1.1 Doświadczenie drugiej progresji (TTP2 - sc. podstawowy)	21
2.7.2.1.2 Doświadczenie drugiej progresji (TTP2 - an. wrażliwości)	23
2.7.2.2 Zgon w stanie PD1 (PPS).....	26
2.7.2.2.1 Zgon w stanie PD1 (sc. podstawowy)	26
2.7.2.2.2 Zgon w stanie PD1 (an. wrażliwości)	28
2.7.3 Zgon w stanie PD2	31
2.7.4 Czas trwania leczenia	33
2.7.5 Zdarzenia niepożądane	33
2.7.6 Ryzyko zgonu	34
2.8 Koszty	34
2.8.1 Koszty Keytruda®	34
2.8.2 Koszty chemioradioterapii.....	36
2.8.3 Koszty podania	40
2.8.3.1 Koszty podania pembrolizumabu z chemioradioterapią	40
2.8.3.2 Koszty podania chemioradioterapii.....	40
2.8.4 Koszty monitorowania leczenia.....	40
2.8.4.1 Diagnostyka i monitorowania w PL	41
2.8.4.2 Monitorowanie leczenia chemioradioterapią.....	41
2.8.4.3 Podsumowanie kosztów monitorowania przed progresją.....	42

2.8.4.4	Monitorowanie po progresji	42
2.8.5	Koszty kolejnych linii leczenia	43
2.8.5.1	Koszty leczenia po pierwszej progresji (PD1)	43
2.8.5.2	Koszty leczenia po drugiej progresji (PD2)	45
2.8.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	45
2.8.7	Koszty opieki terminalnej	46
2.9	Użyteczności stanu zdrowia	47
2.10	Zestawienie parametrów modelu	48
2.11	Analiza progowa	50
2.12	Analiza wrażliwości	50
2.13	Analiza probabilistyczna	50
2.14	Dyskontowanie	51
2.15	Walidacja	51
2.15.1	Walidacja wewnętrzna	51
2.15.2	Walidacja konwergencji	51
2.15.3	Walidacja zewnętrzna	52
3	Wyniki	54
3.1	Scenariusz podstawowy	54
3.2	Analiza wrażliwości	57
3.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	57
3.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	62
3.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	65
4	Ograniczenia	67
5	Dyskusja	68
6	Wnioski	71
7	Aneks	72
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	72
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	78
7.3	Tablice trwania życia	82
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	83
Spis rycin		86
Spis tabel		88
Bibliografia		91

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	Kryterium informacyjne Akaike’go
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BIA	Analiza wpływu na budżet
BIC	Kryterium informacyjne Bayesa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPI	Wskaźnik zmiany cen towarów i usług konsumpcyjnych (<i>ang. consumer price index</i>)
CRT	Chemioradioterapia
CUA	Analiza użyteczności kosztów (<i>ang. cost-utility analysis</i>)
EBRT	Radioterapia z użyciem wiązek zewnętrznych (<i>ang. external beam radiotherapy</i>)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (<i>fr. Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IA2	Czas analizy pośredniej (<i>ang. interim analysis 2</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>ang. incremental cost-utility ratio</i>)
KN-826	Skrót akronimu badania KEYNOTE-826
KN-A18	Skrót akronimu badania KEYNOTE-A18
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
PD1	Postępująca choroba po dokładnie 1 zdarzeniu progresji (stan zdrowia modelu)
PD2	Postępująca choroba po 2 lub więcej zdarzeniach progresji (stan zdrowia modelu)
PF	Bez progresji (stan zdrowia modelu)
PFS	Przeżycie bez progresji (<i>ang. progression free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (<i>ang. population, intervention, comparison, outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program Lekowy
PPS	Przeżycie po progresji (<i>ang. post progression survival</i>)
PPS2	Przeżycie do drugiej progresji
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (<i>ang. quality adjusted life year</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (<i>ang. risk sharing scheme</i>)
TTP	Czas do progresji (<i>ang. time to progression</i>)
TTP2	Czas między pierwszą a drugą progresją

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego terapię pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią porównano z zastosowaniem samej chemioradioterapii (z wykorzystaniem platyny).

Metody

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

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, kohortowy model przejść między stanami z zależnymi od czasu prawdopodobieństwami przejścia. Model składa się z czterech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia: stan bez progresji (PF), choroba postępująca po jednym zdarzeniu progresji (oznaczona jako PD1), choroba postępująca po dwóch lub więcej zdarzeniach progresji (oznaczona jako PD2) oraz zgon. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty w kolejnych liniach leczenia i koszty działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności zależne od statusu progresji.

Analizę przeprowadzono dla 50-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć. Horyzont utożsamiany z dożywoć jest właściwy z uwagi na przewlekły charakter choroby, a także wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak współpłacenia przez pacjentów za leki, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest sama chemioradioterapia (z wykorzystaniem platyny). Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji radioterapii wiązką zewnętrzną (ang. *external beam radiotherapy*, EBRT) w obrębie miednicy z chemioterapią opartą na związkach platyny oraz brachyterapii w I linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (APD 2024). W najnowszych wytycznych klinicznych na 2024 rok opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej preferowaną opcją leczenia raka szyjki macicy u pacjentek wysokiego ryzyka (z dwoma lub więcej węzłami przerzutowymi* lub kliniczno-radiologicznym FIGO IIIA, IIIB, IVA niezależnie od węzłów) jest pembrolizumab w połączeniu z chemioradioterapią i terapią podtrzymującą (PTGO 2024).

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorosłe pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania KEYNOTE-A18 (KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).

Badanie KEYNOTE-A18 jest randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, w którym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem stosowanym początkowo w skojarzeniu z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioradioterapią, przeprowadzone w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, lokalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (stopień III-IVA wg FIGO 2014 i stopień IB2-IIIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi), które nie zostały wcześniej poddane terapii systemowej, immunoterapii, radykalnej operacji czy radioterapii. Badanie

KEYNOTE-A18 razem z badaniem KEYNOTE-826, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, stanowiły źródło najważniejszych parametrów klinicznych w modelu. Parametry związane z oszacowaniem prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu opierały się na parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do krzywych z badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826 odpowiednio dla każdego ramienia w badaniu. Ekstrapolacje przeżycia bez progresji (PFS), czasu do progresji (TTP), czasu między pierwszą a drugą progresją (TTP2), przeżycia po progresji (PPS) oraz przeżycia po drugiej progresji (PPS2) zostały przeprowadzone w celu oszacowania wyników klinicznych poza czasem obserwacji z badania klinicznego. Analiza podstawowa uwzględniała zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się w badaniu KEYNOTE-A18 z częstotliwością co najmniej 5%.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Oszacowanie kosztów chemioterapii w kolejnych liniach leczenia przeprowadzono w oparciu o wyniki badania klinicznego KEYNOTE-826 oraz wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych na potrzeby analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego pembrolizumabu we wskazaniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy. Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów chemioterapii zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-A18 z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. W scenariuszu podstawowym wykorzystano podejście do modelowania użyteczności oparte o status progresji. W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3-go stopnia. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy. Nie odnaleziono pełnotekstowych publikacji oceniających efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu, natomiast w ramach walidacji konwergencji przytoczono wyniki odnalezionego abstraktu Liu 2024, w którym porównywano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią z efektywnością kosztową samej chemioradioterapii w populacjach trzech państw: USA, Włochy, Chiny. Wyniki pokazują, że zastosowanie pembrolizumabu jest efektywne kosztowo względem obowiązujących w tych krajach progów w USA oraz w Chinach, a nie jest we Włoszech.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy wysokiego ryzyka (w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014) u osób dorosłych wiąże się z [REDACTED] W porównaniu z zastosowaniem samej chemioradioterapii [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła [REDACTED]

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

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

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

Wnioski

Zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia, wiąże się z [REDACTED]

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

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna dla zastosowania preparatu Keytruda® zapewni chorym dostęp do skutecznej i innowacyjnej terapii w leczeniu raka szyjki macicy w Polsce, która stosowana jest z intencją całkowitego wyleczenia nowotworu.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie terapii pembrolizumabem (Keytruda®) stosowanym początkowo w skojarzeniu z chemioradioterapią (5 cykli), a następnie w monoterapii, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL, aktualną na dzień 08. listopada 2024 r.), w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Szczegółowe informacje dotyczące pembrolizumabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024). Należy podkreślić, że terapia pembrolizumabem w przedmiotowym wskazaniu rozpoczynana jest z intencją całkowitego wyleczenia nowotworu.

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

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, kohortowego modelu przejść między stanami z zależnymi od czasu prawdopodobieństwami przejścia. Model składa się z czterech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia: stan bez progresji (PF), choroba postępująca po jednym zdarzeniu progresji (oznaczona jako PD1), choroba postępująca po dwóch lub więcej zdarzeniach progresji (oznaczona jako PD2) oraz zgon. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty w kolejnych liniach leczenia i koszty działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności zależne od statusu progresji. Źródłem parametrów klinicznych w modelu było randomizowane badanie III fazy KEYNOTE-A18, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu do zastosowania samej chemioradioterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014. W analizie wykorzystano również dane kliniczne z badania KEYNOTE-826 pembrolizumabu stosowanego w leczeniu przetrwałego i nawrotowego raka szyjki macicy.

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia
Interwencja	Keytruda® (pembrolizumab) stosowana zgodnie z zapisami ChPL (początkowo w skojarzeniu z chemioradioterapią* (5 cykli), a następnie w monoterapii)
Komparator	Chemioradioterapia (z wykorzystaniem platyny)
Wyniki	- Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) - Koszt leczenia - Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy KEYNOTE-A18. W badaniu tym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem stosowanym początkowo w skojarzeniu z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioradioterapią, przeprowadzone w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, lokalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (stopień III-IVA wg FIGO 2014 i stopień IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajęтыми węzłami chłonnymi), które nie zostały wcześniej poddane terapii systemowej, immunoterapii, radykalnej operacji czy radioterapii (KEYNOTE-A18). W przygotowanej analizie klinicznej przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie dostępnych wyników 2. analizy pośredniej (data odcięcia: 08.01.2024 r.), w której mediana okresu obserwacji wyniosła 29,9 miesięcy (IQR: 23,3; 34,3) w obu ramionach leczenia. Skuteczność oceniano w podgrupie pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA (N=598), z kolei bezpieczeństwo terapii w populacji *as-treated* (N=1058) tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

W czasie mediany obserwacji (29,9 miesięcy) terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby wg oceny badacza o 43% (HR=0,57; 95%CI: 0,43; 0,76; p<0,0001), zmniejszeniem ryzyka zgonu o 43% (HR=0,57; 95%CI: 0,39; 0,83; p=0,0016), większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) wg kryteriów RECIST 1.1 (RR=1,17; 95%CI: 1,02; 1,34; p=0,021). Mediana PFS i OS nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup (AK 2024).

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioradioterapii pod względem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dowolnego stopnia i związanych z leczeniem, występujących zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem z chemioradioterapią, jak i samą chemioradioterapią należały: anemia, nudności i biegunka. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: anemia, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby neutrofili. Nie odnotowano istotnej różnicy między grupą z pembrolizumabem i chemioradioterapią a grupą z samą chemioradioterapią w zakresie większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia czy związanych z leczeniem, które wystąpiły u ≥20% w którejkolwiek z analizowanych grup.

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

2.2 Perspektywa analizy

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

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 50-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywnotnym (z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej wynosił 50 lat). Oceniana technologia wpływa na przeżycie pacjentów stąd też rozpatrywano horyzont dożywnotni, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci. Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 7 dni (tydzień).

2.4 Populacja

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorosłe pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentek z badania KEYNOTE-A18 (Tab. 2). W ramach charakterystyki populacji określono średni wiek, średnią masę ciała oraz wartość średniej powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA), oszacowaną na potrzeby określenia dawek leków (badanie KEYNOTE-A18: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). Wiek wejściowy modelowanej kohorty pochodzi z danych charakterystyki populacji dla badania KEYNOTE-A18, natomiast rozkład masy ciała oraz BSA (obliczone jako funkcja masy ciała i wzrostu) zostały oszacowane w modelu ekonomicznym. Zestawienie parametrów umieszczono w Tab. 3.

Tab. 2. Populacja docelowa w modelu ekonomicznym.

Populacja	Liczba pacjentów w badaniu KEYNOTE-A18
Zaawansowany rak szyjki macicy (w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014)	Pembrolizumab + CRT: 296 Placebo + CRT: 305

Tab. 3. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Odchylenie standardowe	Referencja
Średni wiek (lata)	████	█	█	██████████
Średnia masa ciała (kg)	████	████	████	

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Odchylenie standardowe	Referencja
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	■	■	■	■

2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel® zaimplementowano kohortowy model przejść między stanami z zależnymi od czasu prawdopodobieństwami przejścia. W przeciwieństwie do modeli wykorzystujących bezpośrednio krzywe przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM), które to modele są często używane do analizowania zaawansowanych nowotworów, ten typ modelu jest bardziej odpowiedni dla wskazań dotyczących nowotworów na wczesnym etapie zaawansowania, w których dane z badań dotyczące przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) mogą być niedostępne lub niedojrzałe, aby bezpośrednio modelować OS lub ekstrapolować za pomocą równań predykcyjnych (Woods 2020).

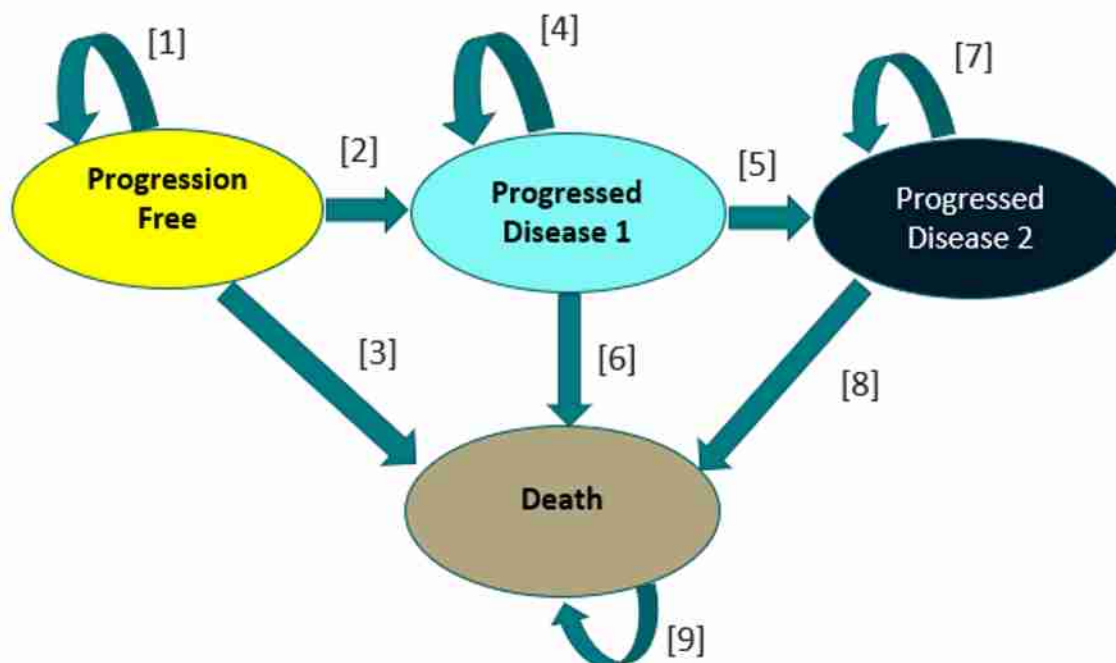
Model składa się z czterech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia: stan bez progresji (PF), choroba postępująca po jednym zdarzeniu progresji (oznaczona jako PD1), choroba postępująca po dwóch lub więcej zdarzeniach progresji (oznaczona jako PD2), zgon. Choroba postępująca jest modelowana jako dwa oddzielne stany zdrowia, ponieważ oczekuje się, że przeżycie całkowite, jakość życia i koszty będą różne po jednej progresji w porównaniu do dwóch lub więcej progresji. Struktura modelu jest zgodna z wynikami klinicznymi typowo stosowanymi w badaniach onkologicznych i tymi zgłaszanymi w KEYNOTE-A18 (KEYNOTE-A18).

Modelowana kohorta wchodzi do modelu w stanie zdrowia bez progresji (PF), gdzie zakłada się, że pacjenci otrzymują leczenie skojarzone pembrolizumabem i chemioradioterapią lub samą chemioradioterapią. Odsetek kohorty, który nie doświadczy progresji choroby lub zgonu, pozostaje w stanie zdrowia PF i dla tego stanu są mu przypisane koszty i użyteczności. W stanie PF odsetek populacji ponosi koszty interwencji lub komparatora, koszty monitorowania leczenia i koszty zdarzeń niepożądanych oraz przypisane są mu właściwe dla stanu zdrowia wartości użyteczności oraz zmniejszenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

W stanie zdrowia PD1 pacjenci ponoszą koszty związane z monitorowaniem choroby po progresji oraz koszty kolejnej linii leczenia. Przypisane są im wartości użyteczności dla stanu zdrowia po progresji. W stanie zdrowia PD2 pacjenci podobnie ponoszą koszty monitorowania choroby po progresji oraz koszty zastosowania kolejnej (po drugiej progresji) linii leczenia, a także mogą być im przypisane wartości użyteczności zmniejszone względem stanu zdrowia po pierwszej progresji (PD1).

Pacjenci mogą przejść do stanu zgonu z dowolnego innego stanu. W każdym cyklu proporcja kohorty, która przechodzi do stanu zgonu ponosi koszty końca życia. Ogólną charakterystykę modelu zaprezentowano na Ryc. 1. Opis oszacowania poszczególnych przejść oznaczonych numerami jak na Ryc. 1 i zestawiono w Tab. 4.

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.



Tab. 4. Równania dla oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami.

Numer	Nazwa przejścia	Prawdopodobieństwo przejścia w czasie od t do t+1
1.	Pozostanie w stanie wolnym od progresji	$PFS(t+1, \text{ramię})/PFS(t, \text{ramię})$
2.	Wystąpienie pierwszej progresji	$1-TTP(t+1, \text{ramię})/TTP(t, \text{ramię})$
3.	Zgon przed pierwszą progresją	$1-[1]-[2]$
4.	Pozostanie w stanie pierwszej progresji*	KN-A18: $1-[5]-[6]$ KN-826: $PFS(t+1, \text{ramię})/PFS(t, \text{ramię})$
5a.	Wystąpienie drugiej progresji*	KN-A18: $1-TTP2(t+1, \text{ramię})/TTP2(t, \text{ramię})$
5b.		KN-826: $1-TTP(t+1, \text{ramię})/TTP(t, \text{ramię})$
6a.	Zgon po pierwszej progresji i przed drugą progresją*	KN-A18: $1-PPS(t+1, \text{ramię})/PPS(t, \text{ramię})$
6b.		KN-826: $1-[4]-[5]$
7.	Pozostanie w stanie po drugiej progresji	$1-[8]$
8.	Zgon po drugiej progresji	KN-826: $1-PPS(t+1, \text{ramię})/PPS(t, \text{ramię})$
9.	Zgon (stan absorbujący)	1

PFS: przeżycie bez progresji; PPS: przeżycie po progresji; TTP: czas do progresji; TTP2: czas do drugiej progresji;

*Modelowanie przejść zależy od wybranego źródła, którym może być KN-826 (scenariusz podstawowy) lub KN-A18 (sc. analizy wrażliwości).

Wystąpienie progresji ze stanu zdrowia PD1 ([5]) można wyprowadzić używając danych o przeżyciu z badania KEYNOTE-A18 lub KEYNOTE-826, przy czym jako scenariusz podstawowy wybrano dane o przeżyciu z badania KEYNOTE-826. Przejście [8] również jest wyprowadzone z danych z badania KEYNOTE-826.

Wszystkie krzywe przeżycia są dostosowane do śmiertelności w populacji ogólnej, tak aby uniknąć nieprawdopodobnych wyników, w których przewidywana śmiertelność u pacjentek

z rakiem szyjki macicy byłaby niższa niż w ogólnej populacji w tym samym wieku. Dostosowanie przeprowadzono uwzględniając ryzyko zgonu w populacji ogólnej w Polsce na podstawie tablic trwania życia w 2023 r. opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2023). Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3.

2.6 Komparator

Komparatorem w niniejszej analizie ekonomicznej jest sama chemioradioterapia (z wykorzystaniem platyny). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

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

- programu lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.159 należy: przeciwciało monoklonalne przeciwko PD-1 - pembrolizumab (Keytruda®);
- chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C53: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina, bewacyzumab.

W programie lekowym B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” pembrolizumab refundowany jest wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji radioterapii wiązką zewnętrzną (ang. *external beam radiotherapy*, EBRT) w obrębie miednicy z chemioterapią opartą na związkach platyny oraz brachyterapii w I linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (NCCN 2024, SGO 2023, BGCS 2021, ACI 2019). W niektórych przypadkach rekomendowane jest stosowanie EBRT o rozszerzonym polu (NCCN 2024). W najnowszych wytycznych klinicznych na 2024 rok opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej preferowaną opcją leczenia raka szyjki macicy u pacjentek wysokiego ryzyka (z dwoma lub więcej węzłami przerzutowymi lub kliniczno-radiologicznym FIGO IIIA, IIIB, IVA niezależnie od węzłów) jest pembrolizumab w połączeniu z chemioradioterapią i terapią podtrzymującą (PTGO 2024). Według wytycznych *American Society of Clinical Oncology* z 2022 roku, podstawą pierwotnego leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy jest jednoczesna chemioradioterapia. W badaniu Coutinho 2024 mającym na celu scharakteryzowanie schematów leczenia stosowanych w leczeniu miejscowego zaawansowanego raka szyjki macicy wysokiego ryzyka na świecie wskazano, że najczęściej stosowanym schematem była chemioradioterapia z zastosowaniem cisplatyny (Coutinho 2024).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, że najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji (pembrolizumab w skojarzeniu z radioterapią wiązkami zewnętrznymi z jednoczesną chemioterapią opartą na związkach platyny z następczą brachyterapią), będzie leczenie radioterapią wiązkami zewnętrznymi z jednoczesną chemioterapią opartą na związkach platyny z następczą brachyterapią.

2.7 Parametry kliniczne

W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym oszacowano parametry związane z prawdopodobieństwem przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu. Parametryczne krzywe przeżycia zostały dopasowane do krzywych z badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826 odpowiednio dla każdego ramienia w badaniu. Ekstrapolacje przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS), czasu do progresji (ang. *time to progression*, TTP), czasu między pierwszą a drugą progresją (oznaczonego jako TTP2), przeżycia po progresji (ang. *post progression survival*, PPS) oraz przeżycia po drugiej progresji (PPS2) zostały przeprowadzone w celu oszacowania wyników klinicznych poza czasem obserwacji z badania klinicznego. Ekstrapolacje zostały przeprowadzone poprzez dopasowanie do danych klinicznych standardowych rozkładów przeżycia (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, gamma i uogólniony gamma). Krzywe zostały dopasowane oddzielnie do poszczególnych ramion analizy (interwencja, komparator), ponieważ uważa się, że wobec dostępnych danych klinicznych na poziomie pacjenta nie jest konieczne poleganie na założeniu proporcjonalnych hazardów (NICE DSU).

Dopasowanie funkcji parametrycznych zostało przeprowadzone w oparciu o następujące kryteria:

- wizualne dopasowanie do zaobserwowanych krzywych Kaplana-Meiera (KM) z badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826,
- kliniczna wiarygodność długoterminowych ekstrapolacji,
- ocena podstawowych funkcji hazardu,
- statystyczna dobroć dopasowania wskazana przez wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i kryterium informacyjnego Bayesa (BIC),
- walidacja kliniczna ekstrapolowanych krzywych w oparciu o opinie ekspertów klinicznych i, jeśli dostępne, w oparciu o dane rzeczywiste opisane w literaturze.

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

Skuteczność leczenia była modelowana poprzez zastosowanie różnych zestawów prawdopodobieństw przejść dla pembrolizumabu z chemioradioterapią oraz dla samej chemioradioterapii. Definicje klinicznych punktów końcowych z badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826, zastosowane w modelu ekonomicznym, opisano w Tab. 5. Wyniki przeżycia całkowitego OS z KEYNOTE-A18 nie były dojrzałe na czas analizy pośredniej (*interim analysis 2*, IA2), dlatego zamiast OS KM z badania model przewidywał OS jako sumę PFS i PPS.

Tab. 5. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w modelu.

Modelowany punkt końcowy	Punkt końcowy badania (źródło)	Początek	Koniec	Cenzurowanie
Czas do pierwszej progresji	TTP (KN-A18)	Randomizacja	Pierwsza progresja	Śmierć, koniec obserwacji

Modelowany punkt końcowy	Punkt końcowy badania (źródło)	Początek	Koniec	Cenzurowanie
Przeżycie wolne od progresji	PFS (KN-A18)	Randomizacja	Wcześniejsza z pierwszej progresji lub śmierci	Koniec obserwacji
Czas między pierwszą a drugą progresją	TTP2* (KN-A18)	Pierwsza progresja	Druga progresja	Śmierć, koniec obserwacji
	TTP (KN-826)	Randomizacja	Pierwsza progresja	
Przeżycie przed drugą progresją	PFS (KN-826)	Randomizacja	Wcześniejsza z pierwszej progresji lub śmierci	Koniec obserwacji
Przeżycie po pierwszej progresji	PPS (KN-A18)	Pierwsza progresja	Śmierć	Koniec obserwacji
Przeżycie po drugiej progresji	PPS (KN-826)	Pierwsza progresja	Śmierć	Koniec obserwacji
Całkowite przeżycie [^]	OS (KN-A18)	Randomizacja	Śmierć	Koniec obserwacji

*Nie jest to wcześniej określony punkt końcowy. [^]Uwzględnione tylko do walidacji, nie używane bezpośrednio do wyznaczania prawdopodobieństw przejścia.

2.7.1 Przejścia ze stanu PF

W modelu ekonomicznym określone zostały prawdopodobieństwa przejść ze stanu PF:

- do stanu wystąpienia pierwszej progresji (PD1),
- do zgonu.

W każdym cyklu modelu pacjenci w stanie PF mogą pozostać żywi i bez progresji, mogą doświadczyć pierwszej progresji lub umrzeć (por. Ryc. 1).

2.7.1.1 Pozostanie przy życiu i bez progresji (PFS)

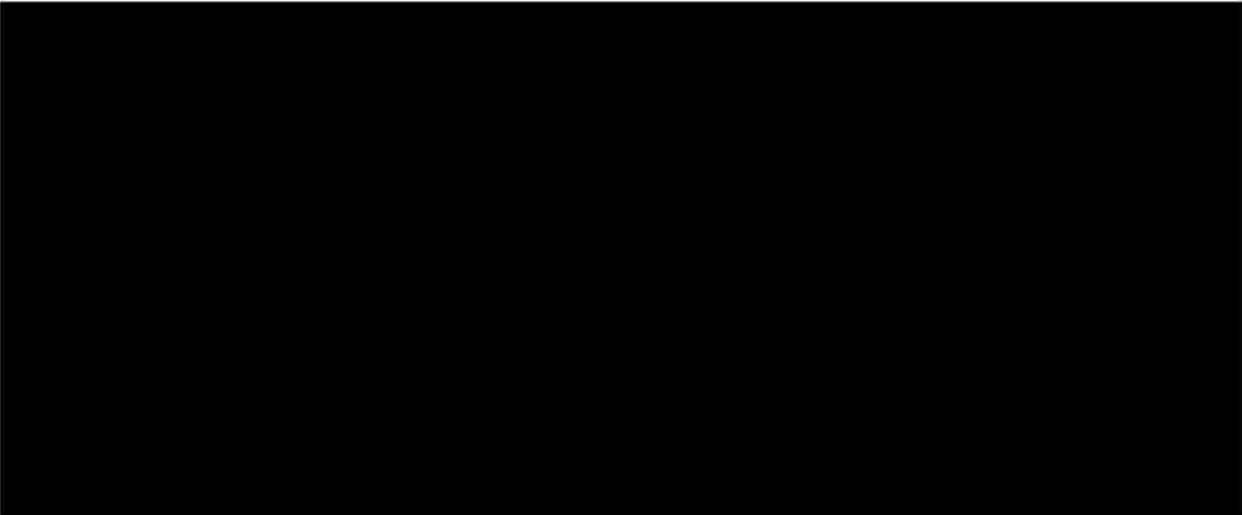
Rozkłady parametryczne dopasowane do przebiegów PFS z badania KEYNOTE-A18 zostały dopasowane niezależnie dla obu rodzajów terapii (interwencja, komparator). Punkt końcowy PFS w badaniu klinicznym opiera się na kryteriach RECIST 1.1 ocenianych przez badacza i histopatologicznym potwierdzeniu podejrzanego progresji choroby.

W Tab. 6 zestawiono wyniki statystyk AIC i BIC dla testowanych rozkładów w grupie interwencji (pembrolizumab + chemioradioterapia) i komparatora (chemioradioterapia).

Na Ryc. 2 i Ryc. 3 przedstawiono wyniki ekstrapolacji PFS, a w Tab. 7 zestawiono odsetki pacjentów żyjących (PFS) w wybranych punktach czasowych na podstawie dopasowanych modeli dla każdego ramienia.

[illegible][illegible]

Ryc. 3. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PFS (KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2) w ramieniu chemioradioterapii.



Tab. 7. Przeżycie wolne od progresji (KEYNOTE-A18) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.

*Mediana obserwacji dla IA2: 26,6 miesiąca.

2.7.1.2 Doświadczenie pierwszej progresji (TTP)

Rozkłady parametryczne dopasowane do przebiegów TTP z badania KEYNOTE-A18 zostały dopasowane niezależnie dla obu rodzajów terapii (interwencja, komparator).

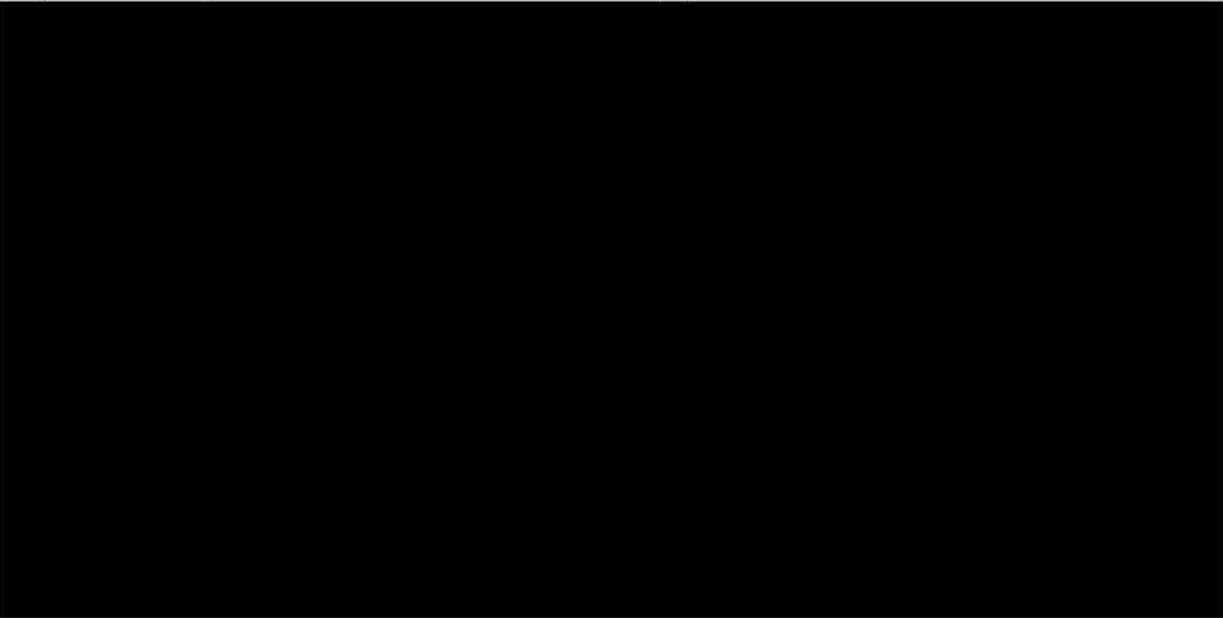
W Tab. 8 zestawiono wyniki statystyk AIC i BIC dla testowanych rozkładów w grupie interwencji (pembrolizumab + chemioradioterapia) i komparatora (chemioradioterapia).

--

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

[illegible]

Ryc. 4. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP (KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2) w ramieniu pembrolizumabu z chemioradioterapią.



Ryc. 5. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP (KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2) w ramieniu chemioradioterapii.



Tab. 9. Czas do pierwszej progresji (KEYNOTE-A18) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.

[illegible]

*Mediana obserwacji dla IA2: 26,6 miesiąca.

2.7.2 Przejście ze stanów PD

W każdym cyklu modelu pacjenci w stanie PD1 mogą albo pozostać w stanie PD1, doświadczyć drugiej progresji lub umrzeć. Z kolei pacjenci w stanie PD2 mogą pozostać w stanie PD2 lub umrzeć. W stanie PD1 lub PD2 prawdopodobieństwo pozostania w tym samym stanie zdrowia jest obliczane przez odjęcie sumy innych prawdopodobieństw przejścia z tego stanu od 1 (por. Ryc. 1, Tab. 4).

2.7.2.1 Doświadczenie drugiej progresji (TTP2)

2.7.2.1.1 Doświadczenie drugiej progresji (TTP2 - sc. podstawowy)

W stanie PD1 przyjęto założenie, zgodne z zapisami PL B.159, że pacjenci będą leczeni chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane o czasie do progresji z badania KEYNOTE-826 (ramię chemioterapii), które to badanie dotyczyło leczenia pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy (KEYNOTE-826). Rozkłady schematów leczenia opierały się na proporcji pacjentek z badania KEYNOTE-826, u których stosowano lub nie bewacyzumab (Tab. 10).

Tab. 10. Schematy leczenia uwzględnione w stanie PD1 na podstawie KEYNOTE-826.

Schemat leczenia	Pembrolizumab + CRT	CRT	Źródło
Platyna + paklitaksel	37,00%	37,00%	KEYNOTE-826 - 63% pacjentów otrzymuje bewacyzumab (średnia w grupach leczenia)
Platyna + paklitaksel + bewacyzumab	63,00%	63,00%	

CRT: chemioradioterapia

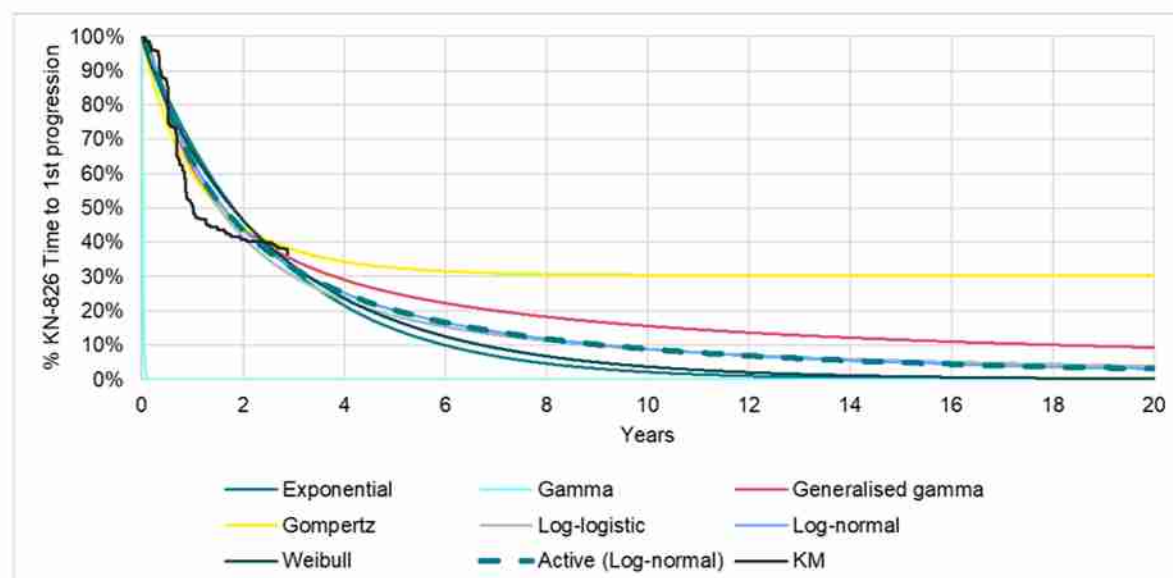
W Tab. 11 zestawiono wyniki statystyk AIC i BIC dla testowanych rozkładów w grupie interwencji (pembrolizumab + chemioradioterapia) i komparatora (chemioradioterapia). Najniższe wyniki statystyk są podobne dla obu ramion analizy i wskazują na najlepiej dopasowane rozkłady: uogólniony gamma oraz log-normalny. Na Ryc. 6 i Ryc. 7 przedstawiono wyniki ekstrapolacji TTP w badaniu KEYNOTE-826, a w Tab. 12 zestawiono odsetki pacjentów żyjących (TTP w badaniu KEYNOTE-826) w wybranych punktach czasowych na podstawie dopasowanych modeli dla każdego ramienia.

Na podstawie kryteriów diagnostycznych (dopasowanie statystyczne), klinicznej wiarygodności ekstrapolacji (trafność fasadowa) oraz projekcji opartych na wybranych rozkładach dla innych punktów końcowych (spójność wewnętrzna), krzywa **log-normalna** została wybrana do ekstrapolacji TTP2 w scenariuszu podstawowym dla obu ramion analizy.

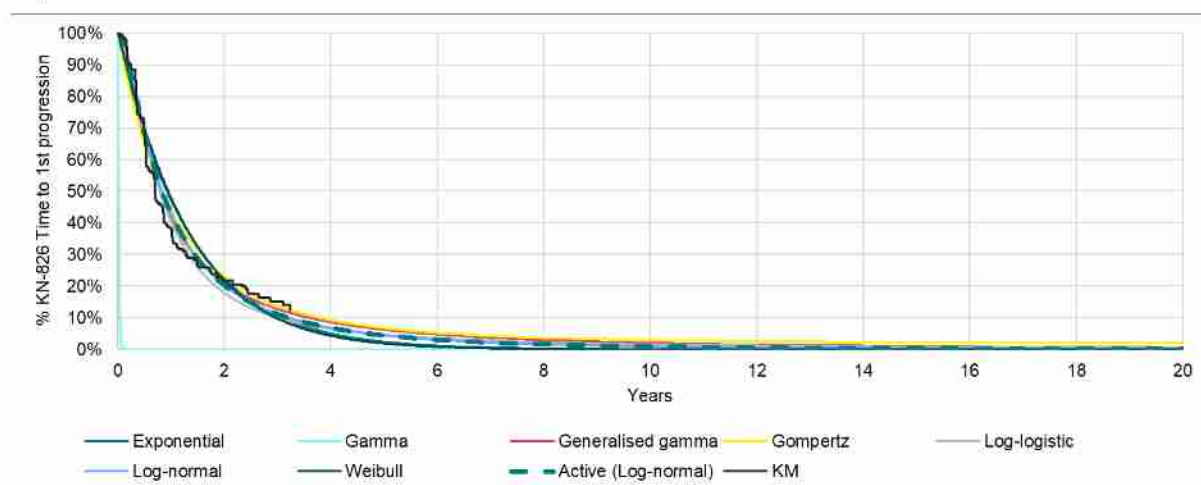
Tab. 11. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu TTP z badania KEYNOTE-826.

Rozkład	AIC	BIC	Ranking wg AIC	Ranking wg BIC
Pembrolizumab z chemioradioterapią				
Wykładniczy	1704,712	1708,322	6	5
Gamma	-	-	-	-
Uogólniony gamma	1661,551	1672,379	1	1
Gompertza	1676,554	1683,773	3	3
Log-Logistyczny	1676,745	1683,964	4	4
Log-Normalny	1670,111	1677,330	2	2
Weibulla	1704,568	1711,787	5	6
CRT				
Wykładniczy	2015,614	2019,231	5	5
Gamma	-	-	-	-
Uogólniony gamma	1974,351	1985,202	1	3
Gompertza	2011,055	2018,288	4	4
Log-Logistyczny	1976,137	1983,370	3	2
Log-Normalny	1976,049	1983,282	2	1
Weibulla	2016,874	2024,107	6	6

Ryc. 6. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP (KEYNOTE-826) w ramieniu pembrolizumabu z chemioradioterapią.



Ryc. 7. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP (KEYNOTE-826) w ramieniu chemioradioterapii.



Tab. 12. Czas do progresji (KEYNOTE-826) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.

Rozkład/Czas	12 miesięcy	26,6 miesiąca*	5 lat	10 lat	20 lat
Pembrolizumab + chemioradioterapia					
Wykładniczy	68%	43%	15%	2%	0%
Gamma	-	-	-	-	-
Uogólniony gamma	62%	42%	25%	16%	9%
Gompertza	60%	43%	33%	30%	30%
Log-Logistyczny	63%	39%	19%	9%	4%
Log-Normalny	64%	41%	20%	9%	3%
Weibulla	66%	43%	17%	4%	0%
Chemioradioterapia					
Wykładniczy	47%	19%	2%	0%	0%
Gamma	-	-	-	-	-
Uogólniony gamma	42%	19%	6%	2%	1%
Gompertza	44%	21%	7%	3%	2%
Log-Logistyczny	41%	16%	5%	2%	0%
Log-Normalny	43%	18%	4%	1%	0%
Weibulla	48%	19%	2%	0%	0%

2.7.2.1.2 Doświadczenie drugiej progresji (TTP2 - an. wrażliwości)

W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym wykorzystano dane z badania KEYNOTE-A18 o czasie od wystąpienia pierwszej progresji do wystąpienia drugiej progresji.

W Tab. 13 zestawiono wyniki statystyk AIC i BIC dla testowanych rozkładów w grupie interwencji (pembrolizumab + chemioradioterapia) i komparatora (chemioradioterapia).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Na Ryc. 8 i Ryc. 9 przedstawiono wyniki ekstrapolacji TTP2 na podstawie danych z badania KEYNOTE-A18, a w Tab. 14 zestawiono odsetki pacjentów żyjących, którzy nie doświadczyli drugiej progresji (TTP2 w badaniu KEYNOTE-A18) w wybranych punktach czasowych na podstawie dopasowanych modeli dla każdego ramienia.

[REDACTED]

[REDACTED]

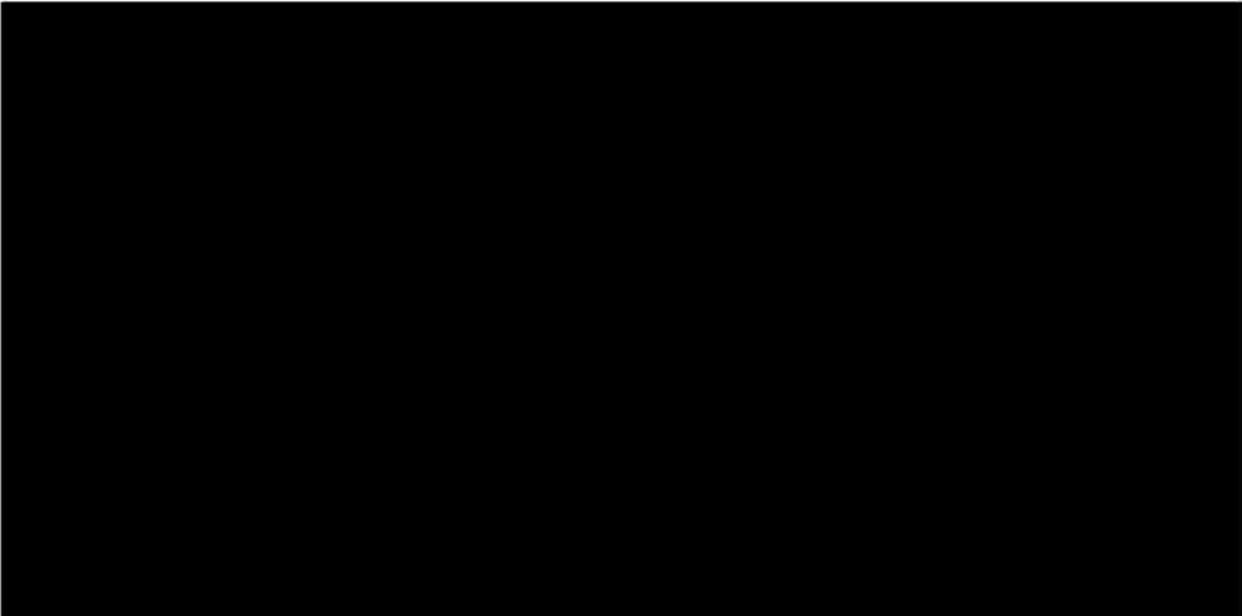
[REDACTED]

[REDACTED]

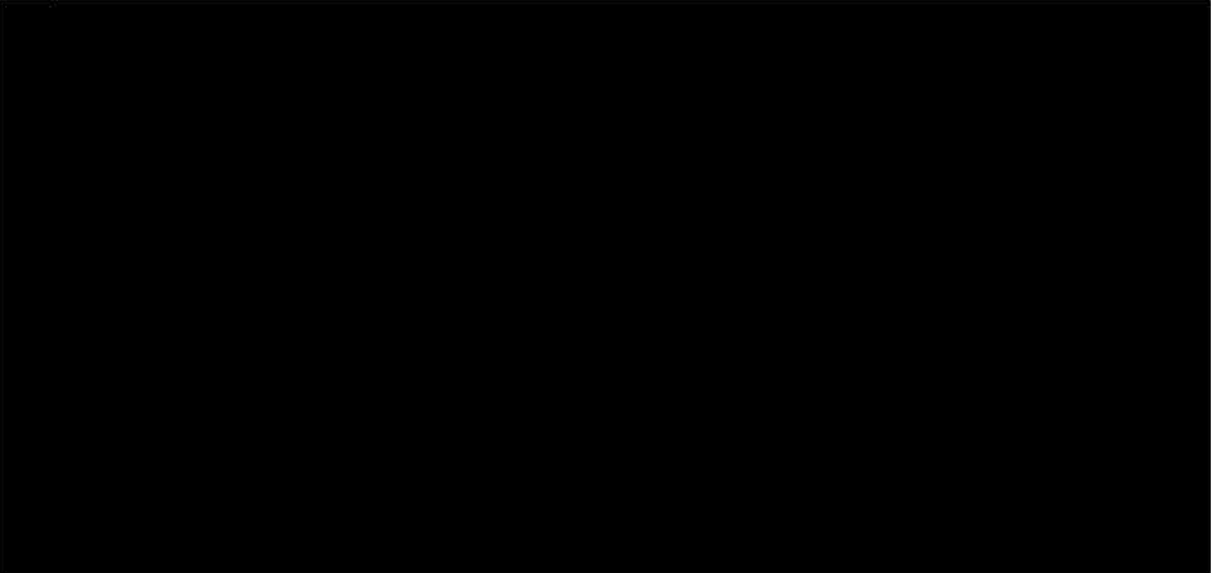
Tab. 13. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu TTP2 z badania KEYNOTE-A18.

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

Ryc. 8. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP2 (KEYNOTE-A18) w ramieniu pembrolizumu z chemioradioterapią.



Ryc. 9. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP2 (KEYNOTE-A18) w ramieniu chemioradioterapii.



Tab. 14. Czas do drugiej progresji (KEYNOTE-A18) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.

2.7.2.2 Zgon w stanie PD1 (PPS)

2.7.2.2.1 Zgon w stanie PD1 (sc. podstawowy)

Podobnie jak w przypadku czasu do drugiej progresji w scenariuszu podstawowym wykorzystano dane PFS z badania KEYNOTE-826, a następnie oszacowano prawdopodobieństwo zgonu poprzez odjęcie TTP od PFS.

W Tab. 15 zestawiono wyniki statystyk AIC i BIC dla testowanych rozkładów w grupie interwencji (pembrolizumab + chemioradioterapia) i komparatora (chemioradioterapia). Z wyłączeniem rozkładów uogólnionego gamma oraz Gompertza, które zostały uznane przez eksperta klinicznego za klinicznie nieprawdopodobne, najniższe wartości statystyk AIC/BIC wskazują rozkłady log-logistyczny i log-normalny (różnica w wynikach AIC/BIC między rozkładami wynosi mniej niż 5 punktów). Na Ryc. 10 i Ryc. 11 przedstawiono wyniki ekstrapolacji PFS w badaniu KEYNOTE-826, a w Tab. 16 zestawiono odsetki pacjentów żyjących (PFS w badaniu KEYNOTE-826) w wybranych punktach czasowych na podstawie dopasowanych modeli dla każdego ramienia.

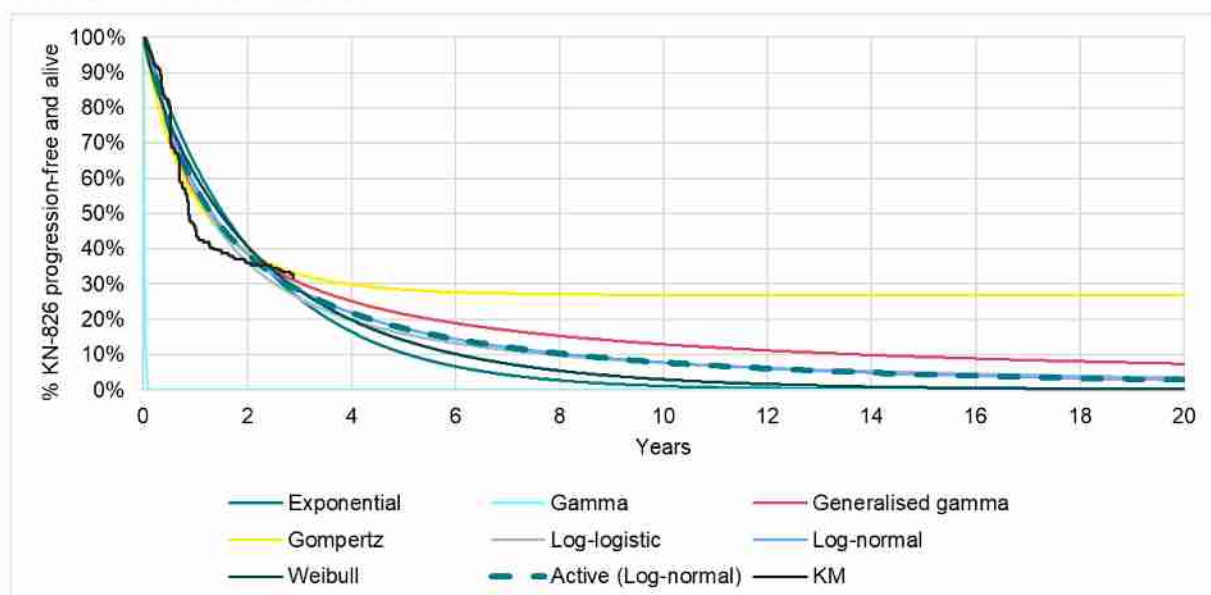
Na podstawie kryteriów diagnostycznych (dopasowanie statystyczne), klinicznej wiarygodności ekstrapolacji (trafność fasadowa) oraz projekcji opartych na wybranych rozkładach dla innych punktów końcowych (spójność wewnętrzna), krzywa **log-normalna** została wybrana do ekstrapolacji PPS w scenariuszu podstawowym dla obu ramion analizy.

Tab. 15. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu PFS z badania KEYNOTE-826.

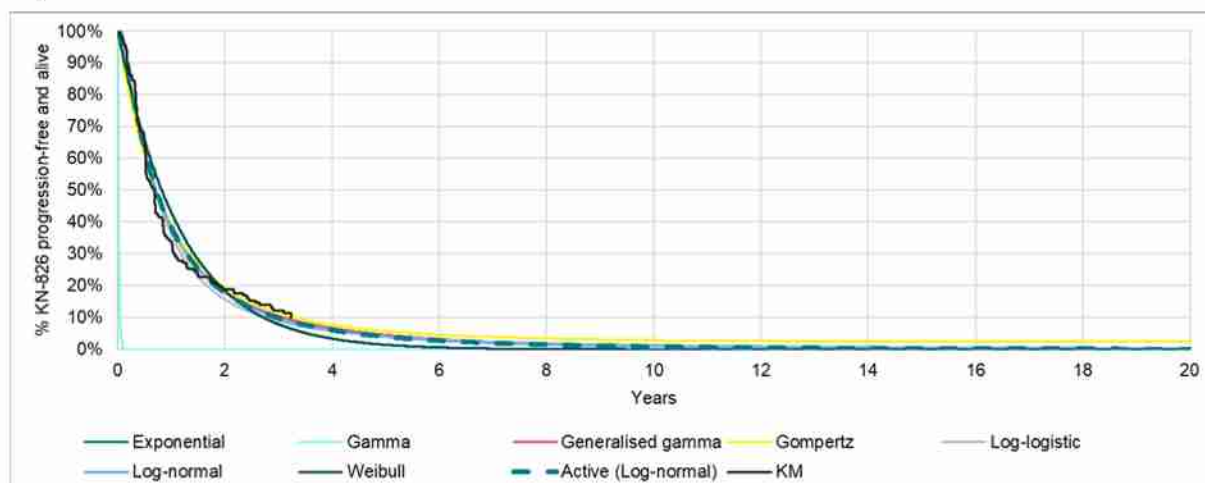
Rozkład	AIC	BIC	Ranking wg AIC	Ranking wg BIC
Pembrolizumab z chemioradioterapią				
Wykładniczy	1968,833	1972,442	6	6
Gamma	-	-	-	-
Uogólniony gamma	1922,658	1933,487	1	1

Rozkład	AIC	BIC	Ranking wg AIC	Ranking wg BIC
Gompertza	1927,467	1934,686	2	2
Log-Logistyczny	1932,133	1939,352	4	4
Log-Normalny	1928,404	1935,623	3	3
Weibulla	1963,836	1971,055	5	5
CRT				
Wykładniczy	2256,790	2260,407	5	5
Gamma	-	-	-	-
Uogólniony gamma	2223,245	2234,095	3	3
Gompertza	2248,235	2255,468	4	4
Log-Logistyczny	2217,334	2224,567	1	1
Log-Normalny	2221,784	2229,018	2	2
Weibulla	2258,784	2266,017	6	6

Ryc. 10. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PFS (KEYNOTE-826) w ramieniu pembrolizumu z chemioradioterapią.



Ryc. 11. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PFS (KEYNOTE-826) w ramieniu chemioradioterapii.



Tab. 16. Przeżycie wolne od progresji (KEYNOTE-826) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.

Rozkład/Czas	12 miesięcy	26,6 miesiąca*	5 lat	10 lat	20 lat
Pembrolizumab + chemioradioterapia					
Wykładniczy	64%	37%	11%	1%	0%
Gamma	-	-	-	-	-
Uogólniony gamma	56%	37%	22%	13%	7%
Gompertza	54%	37%	28%	27%	27%
Log-Logistyczny	57%	34%	16%	8%	4%
Log-Normalny	58%	36%	18%	8%	3%
Weibulla	61%	38%	14%	3%	0%
Chemioradioterapia					
Wykładniczy	43%	16%	1%	0%	0%
Gamma	-	-	-	-	-
Uogólniony gamma	38%	16%	5%	1%	0%
Gompertza	39%	17%	6%	3%	2%
Log-Logistyczny	36%	14%	4%	1%	0%
Log-Normalny	38%	16%	4%	1%	0%
Weibulla	43%	16%	1%	0%	0%

2.7.2.2.2 Zgon w stanie PD1 (an. wrażliwości)

W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym wykorzystano dane z badania KEYNOTE-A18 o czasie przeżycia po progresji.

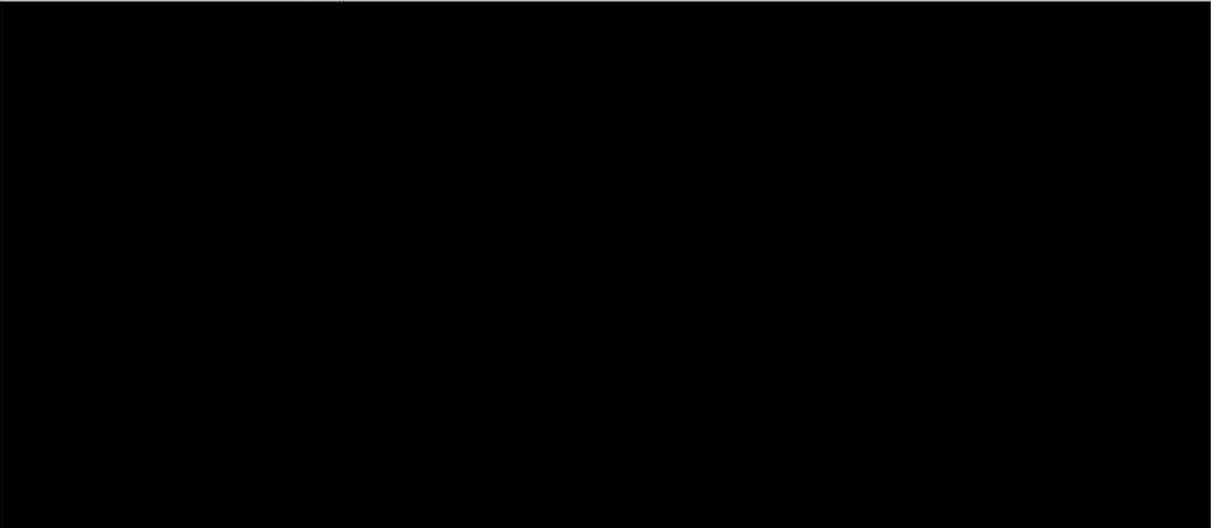
W Tab. 17 zestawiono wyniki statystyk AIC i BIC dla testowanych rozkładów w grupie interwencji (pembrolizumab + chemioradioterapia) i komparatora (chemioradioterapia). [REDACTED]

Na Ryc. 12 i Ryc. 13 przedstawiono wyniki ekstrapolacji PPS na podstawie danych z badania KEYNOTE-A18, a w Tab. 18 zestawiono odsetki pacjentów żyjących w PPS (PPS w badaniu KEYNOTE-A18) w wybranych punktach czasowych na podstawie dopasowanych modeli dla każdego ramienia.

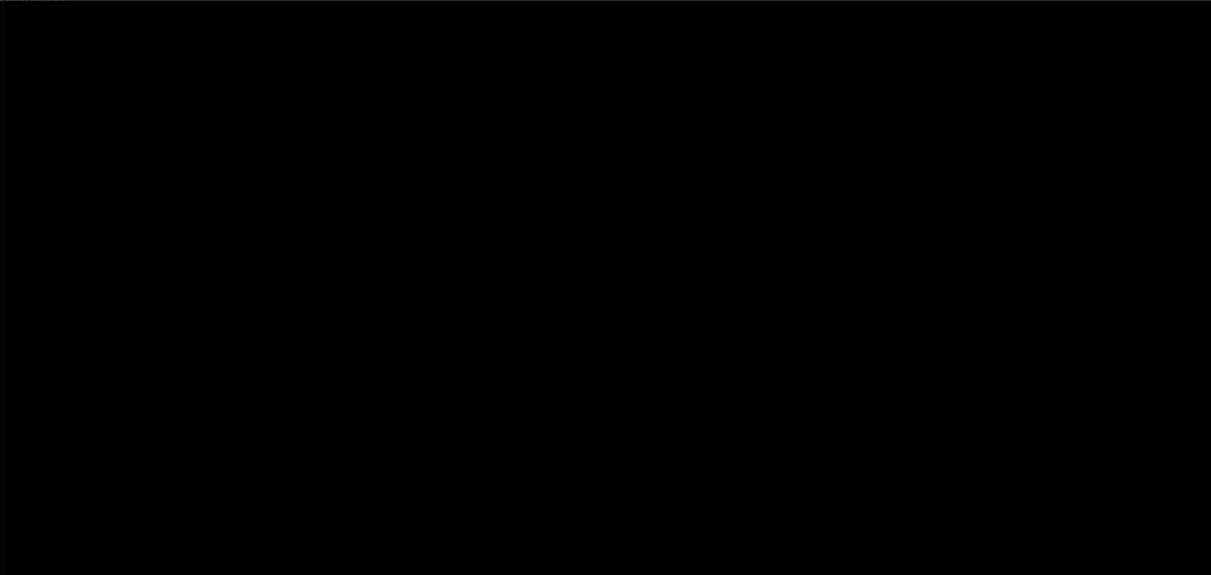
Tab. 17. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu PPS z badania KEYNOTE-A18 (subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).

[illegible]

Ryc. 12. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PPS (KEYNOTE-A18) w ramieniu pembrolizumu z chemioradioterapią.



Ryc. 13. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PPS (KEYNOTE-A18) w ramieniu chemioradioterapii.



Tab. 18. Przeżycie po progresji (KEYNOTE-A18) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów (subpopulacja FIGO III-IVA, 1A2).

2.7.3 Zgon w stanie PD2

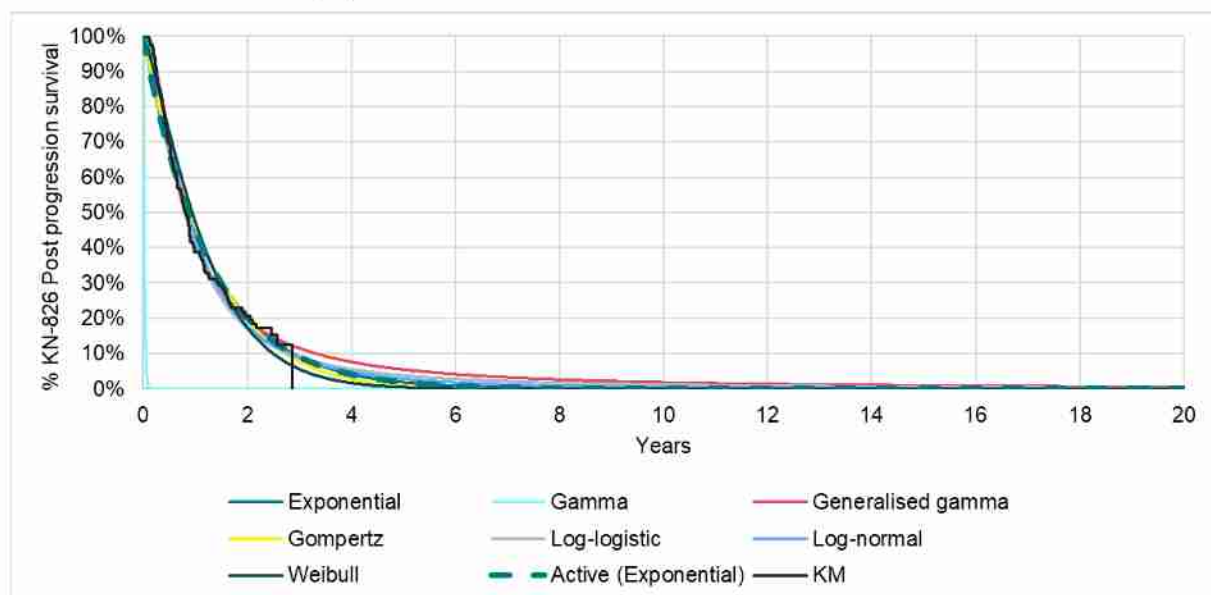
W Tab. 19 zestawiono wyniki statystyk AIC i BIC dla testowanych rozkładów w grupie interwencji (pembrolizumab + chemioradioterapia) i komparatora (chemioradioterapia). Na Ryc. 14 i Ryc. 15 przedstawiono wyniki ekstrapolacji PPS w badaniu KEYNOTE-826, a w Tab. 20 zestawiono odsetki pacjentów żyjących (PPS w badaniu KEYNOTE-826) w wybranych punktach czasowych na podstawie dopasowanych modeli dla każdego ramienia. Biorąc pod uwagę statystyczne kryteria dopasowania i ocenę wizualną wybrano **rozkład wykładniczy** jako najlepiej dopasowany do przebiegu PPS.

Tab. 19. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu PPS z badania KEYNOTE-826.

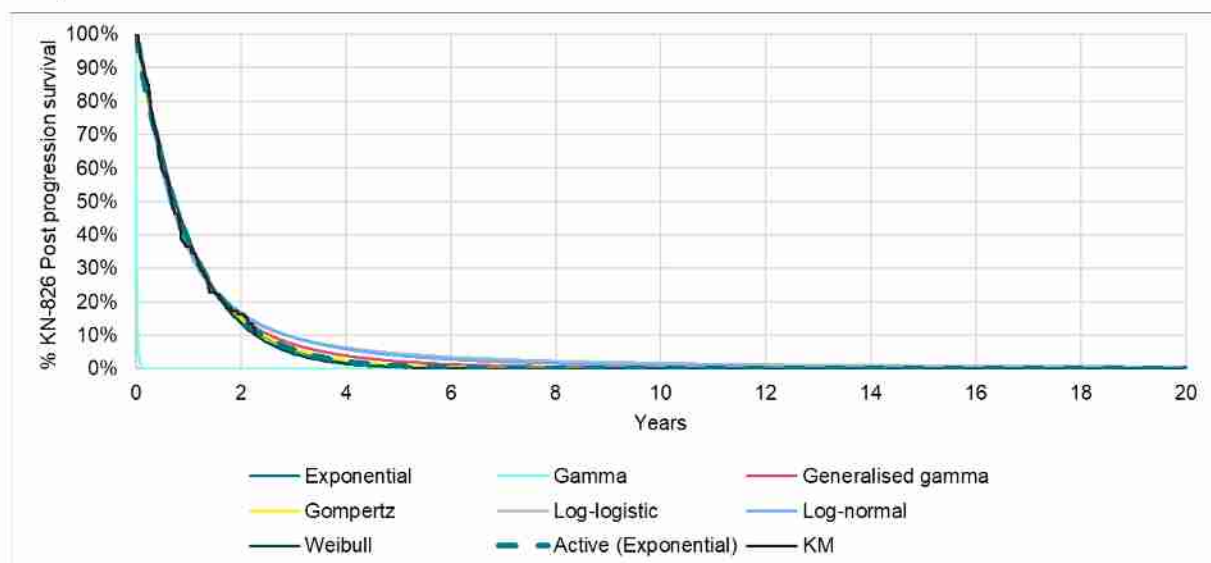
31

Rozkład	AIC	BIC	Ranking wg AIC	Ranking wg BIC
Log-Logistyczny	1547,864	1554,420	1	1
Log-Normalny	1548,608	1555,164	3	2
Weibulla	1553,277	1559,834	5	5

Ryc. 14. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PPS (KEYNOTE-826) w ramieniu pembrolizumu z chemioradioterapią.



Ryc. 15. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PPS (KEYNOTE-826) w ramieniu chemioradioterapii.



Tab. 20. Przeżycie po progresji (KEYNOTE-826) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.

Rozkład/Czas	12 miesięcy	26,6 miesiąca*	5 lat	10 lat	20 lat
Pembrolizumab + chemioradioterapia					
Wykładniczy	45%	17%	2%	0%	0%
Gamma	-	-	-	-	-
Uogólniony gamma	41%	17%	5%	2%	1%
Gompertza	46%	16%	1%	0%	0%
Log-Logistyczny	42%	15%	4%	1%	0%
Log-Normalny	43%	15%	3%	0%	0%
Weibulla	47%	14%	0%	0%	0%
Chemioradioterapia					
Wykładniczy	39%	12%	1%	0%	0%
Gamma	-	-	-	-	-
Uogólniony gamma	37%	13%	2%	0%	0%
Gompertza	38%	13%	1%	0%	0%
Log-Logistyczny	36%	14%	5%	2%	1%
Log-Normalny	36%	15%	4%	1%	0%
Weibulla	39%	11%	0%	0%	0%

2.7.4 Czas trwania leczenia

W ramach oszacowania czasu trwania leczenia w modelu ekonomicznym przygotowano analizę dopasowania rozkładów do przebiegów krzywych TTD z badania KEYNOTE-A18. Jednak zarówno cisplatyna, jak i radioterapia mają w założeniu stały czas trwania leczenia (5 tygodni dla cisplatyny, 40 dni dla radioterapii), co znajduje odzwierciedlenie w krzywych na leczeniu dla tych terapii. W przypadku pembrolizumabu protokół badania zakładał przerwanie leczenia po dwóch latach, co znalazło również swoje odzwierciedlenie w zapisie ChPL dla Keytruda oraz w proponowanym zapisie zmian w PL B.159. Ponieważ żadna z dopasowanych krzywych dla pembrolizumabu nie zapewniała odpowiedniego dopasowania do danych bezpośrednio z badania oraz biorąc pod uwagę, że dane Kaplana-Meiera (KM) dotyczące czasu do przerwania leczenia są kompletne, zdecydowano się przyjąć w sc. podstawowym przebieg TTD bezpośrednio z badania KEYNOTE-A18.

2.7.5 Zdarzenia niepożądane

Rodzaje zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu (wykorzystane do modelowania tylko w stanie PF) obejmowały te, które mogą mieć znaczący wpływ na zużycie zasobów lub jakość życia związaną ze zdrowiem. W modelu uwzględniono zatem zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia występujące z częstością $\geq 5\%$ w ramieniu pembrolizumabu + chemioradioterapii lub placebo + chemioradioterapii w badaniu KEYNOTE-A18 (KEYNOTE-A18). Wyjątkowo w modelu uwzględniono również takie zdarzenie niepożądane jak biegunka (stopnia

2 lub wyższego) i gorączka neutropeniczna (dowolnego stopnia), ponieważ zdarzenia te mają wysokie przewidywane koszty leczenia, nawet jeśli są poniżej 3. stopnia.

Ryzyka uwzględnionych zdarzeń niepożądanych (Tab. 21) dla pacjentów leczonych pembrolizumabem + CRT i CRT zostały uzyskane z KEYNOTE-A18 z podziałem na okresy do 12 miesięcy i powyżej 12 miesięcy, na podstawie odsetka pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zgłoszonymi w całej analizowanej populacji badania.

Średnie czasy trwania uwzględnionych AE zostały oszacowane na podstawie danych z KEYNOTE-A18 i są używane w modelu do oszacowania czasu trwania ich wpływu na jakość życia, niezależnie od ramienia leczenia.

Tab. 21. Częstość zdarzeń niepożądanych z badania KEYNOTE-A18 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, KEYNOTE-A18 CSR).

2.7.6 Ryzyko zgonu

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

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty Keytruda®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) skojarzonego początkowo z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii, stosowanego w leczeniu pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014), w trybie refundacji leku w ramach

obowiązującego programu lekowego (PL) B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2024).

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

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

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

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

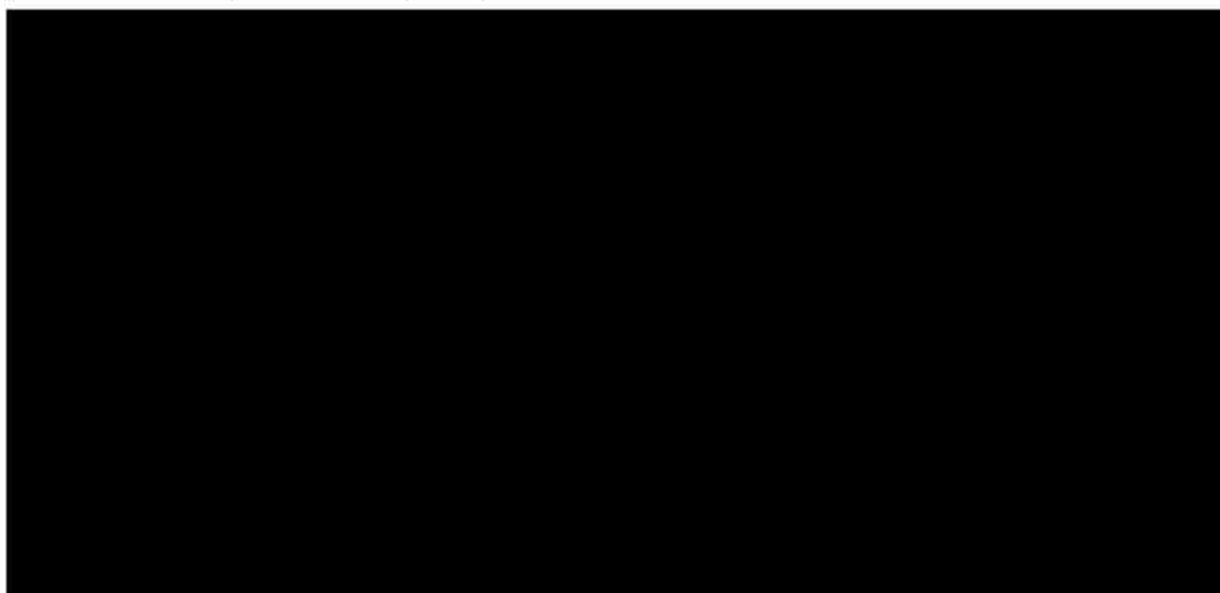
- 1 fiolka 4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml.

Wnioskowana cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®) wynosi 13 039,48 PLN (Tab. 22).

Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w Tab. 22.

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania we wskazaniu leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy pacjentkom należy podawać produkt leczniczy Keytruda® jednocześnie z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii. Produkt leczniczy Keytruda® może być podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub dawce 400 mg co 6 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące (ChPL Keytruda), co odpowiada 20 podaniom. Zgodnie z protokołem badania oraz zapisem proponowanych zmian w PL B.159 w modelu ekonomicznym założono, że pembrolizumab będzie stosowany w skojarzeniu z chemioradioterapią w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez 5 pierwszych podań, a następnie w monoterapii w dawce 400 mg co 6 tygodni (15 podań). Założona w modelu średnia intensywność dawki jest równa 100%. W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący lek Keytruda® będą go stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej TTD (ang. *time to discontinuation*) z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, *interim-analysis 2*) z uwzględnieniem założenia zawartego w ChPL i proponowanym zapisie PL.

Ryc. 16. Przebieg krzywej TTD dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, *interim-analysis 2*).



2.8.2 Koszty chemioradioterapii

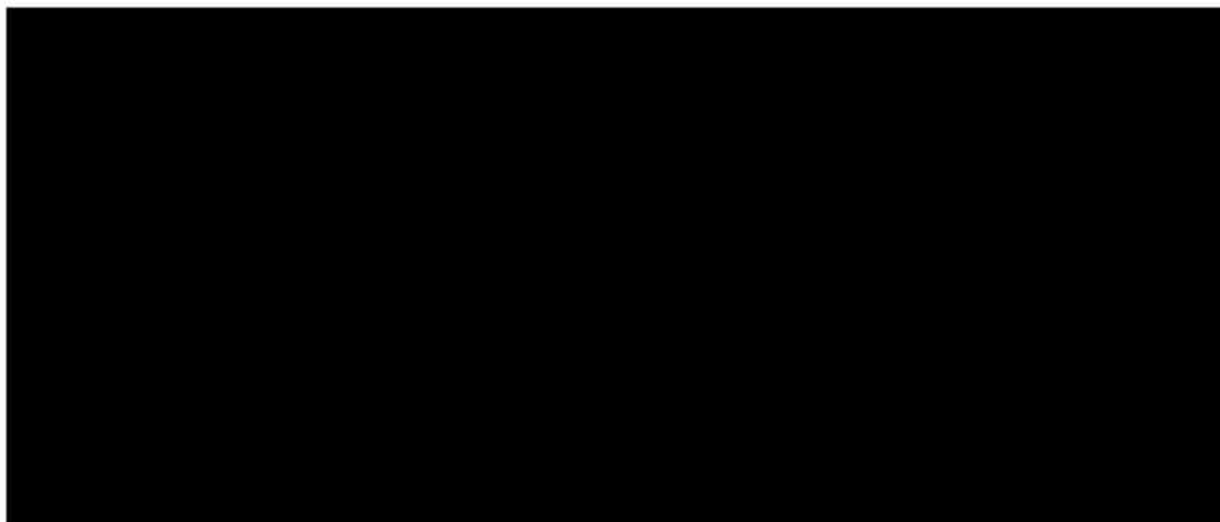
Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu początkowo z chemioradioterapią. Zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-A18 w skład chemioterapii wchodzi cisplatyna w dawce 40 mg/m² powierzchni ciała podawana raz w tygodniu przez okres 5 tygodni (podawana w trakcie początkowego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

Koszt za mg cisplatyny oszacowano na podstawie dostępnych danych refundacyjnych z ostatniego roku (DGL 2024, dane refundacyjne do czerwca 2024 r., Tab. 23). Wartość średniej powierzchni ciała, niezbędną do oszacowania potrzebnej dawki podania leku, uwzględniono w modelu ekonomicznym na podstawie wyników z badania KEYNOTE-A18, opisanym w Rozdz. 2.4.

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

Koszty radioterapii oraz brachyterapii oszacowano na podstawie odpowiednio wyceny świadczenia teleradioterapii radykalnej (Tab. 24) oraz wyceny świadczenia brachyterapii śródkankowej (Tab. 25) (Zarządzenie 68/2024/DSOZ). Radioterapia (EBRT) u pacjentów będzie kontynuowana zgodnie z przebiegiem krzywej TTD z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, *interim-analysis 2*).

Ryc. 17. Przebieg krzywej TTD dla cisplatyny z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, *interim-analysis* 2).



Tab. 22. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

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

Tab. 23. Koszt za mg cisplatyny (DGL 2024).

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

Tab. 24. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 68/2024/DGL ujedn.).

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

Tab. 25. Koszty brachyterapii (Zarządzenie nr 68/2024/DGL ujedn.).

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

Ryc. 18. Przebieg krzywej TTD dla radioterapii z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, *interim-analysis 2*).

2.8.3 Koszty podania

2.8.3.1 Koszty podania pembrolizumabu z chemioradioterapią

Podanie leku Keytruda® razem z chemioradioterapią będzie odbywać się w 1. dniu cyklu leczenia (21 dni) i rozliczane będzie w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 26.

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

Tab. 26. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 76/2024/DGL ujedn.

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

2.8.3.2 Koszty podania chemioradioterapii

W ramach oszacowania kosztu podania cisplatyny nie związanej z leczeniem w PL zdecydowano się uwzględnić „Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków”, ponieważ cisplatyna znajduje się w części A katalogu leków (Zarządzenie 78/2024/DGL ujedn). Zgodnie z opisanym dawkowaniem podanie cisplatyny odbywa się w ciągu jednego dnia. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 27.

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

Tab. 27. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.

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

2.8.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnią się w zależności od stanu przed progresją i po progresji. Przed progresją wyróżniamy koszty monitorowania związane z leczeniem w ramach PL pembrolizumabem z chemioradioterapią oraz w ramach leczenia samą chemioradioterapią. Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnych linii leczenia, a częstość

monitorowania będzie u nich taka sama jak przy leczeniu chemioradioterapią przed progresją.

2.8.4.1 Diagnostyka i monitorowania w PL

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” w modelu ekonomicznym założono, że koszty monitorowania chorych zakwalifikowanych do leczenia w PL będą równe ryczałtowi za diagnostykę w PL B.159. Oszacowanie tego kosztu przedstawiono w Tab. 28. W sc. analizy wrażliwości przetestowano różniące się wyceny kosztów w zakresie +/- 20% wartości w sc. podstawowym.

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

Tab. 28. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.159 (Zarządzenie 76/2024/DGL ujedn.).

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

2.8.4.2 Monitorowanie leczenia chemioradioterapią

Monitorowanie leczenia cisplatyną (w ramach chemioradioterapii) odbywa się w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (Tab. 29). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że monitorowanie to odbywać się będzie średnio raz na dwa miesiące (8 tygodni).

Tab. 29. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 78/2024/DGL ujedn.).

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

Po zakończeniu leczenia, ale jeszcze przed progresją, przyjęto założenie o monitorowaniu stanu pacjenta w ramach wizyt specjalistycznych. Założono, że wizyty będą odbywały się co 3 miesiące (12 tygodni). Koszt wizyty specjalistycznej oszacowano na podstawie wyceny świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (Tab. 30).

Tab. 30. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn.).

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

2.8.4.3 Podsumowanie kosztów monitorowania przed progresją

Podsumowanie kosztów monitorowania choroby przed progresją, w zależności od tego czy dotyczą one leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioradioterapią czy leczenia samą chemioradioterapią zestawiono w Tab. 31 oraz szczegółowo w modelu ekonomicznym. Na potrzeby działania modelu koszty te przeliczono na koszty tygodniowe.

Tab. 31. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją.

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

2.8.4.4 Monitorowanie po progresji

Koszty monitorowania leczenia w kolejnych liniach po pierwszej progresji nie różniły się w zależności od wcześniejszego leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioradioterapią czy samą chemioradioterapią. W ramach leczenia chemioterapią w kolejnych liniach uwzględniano koszty monitorowania wynikające ze świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (por. Tab. 29). Po zakończeniu leczenia chemioterapią w ramach kolejnych linii uwzględniano z kolei koszty monitorowania związane z odbywaniem wizyt specjalistycznych (por. Tab. 30). Podsumowanie oszacowania kosztów monitorowania po progresji przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia po pierwszej progresji.

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

2.8.5 Koszty kolejnych linii leczenia

2.8.5.1 Koszty leczenia po pierwszej progresji (PD1)

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

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

Tab. 33. Udziały procentowe poszczególnych substancji czynnych w ramach leczenia chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w kolejnej linii leczenia po pierwszej progresji ((KEYNOTE-A18, KEYNOTE-826)).

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

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

Leki uwzględniane w ramach opisanego schematu leczenia chemioterapii po pierwszej progresji są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych przyjęto na podstawie zapisów w ChPL dla tych leków oraz na podstawie protokołów badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826. Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematu chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2024 z danymi do czerwca 2024 r. (Tab. 34, DGL 2024).

Tab. 34. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii w ramach kolejnej linii leczenia po pierwszej oraz po drugiej progresji (DGL 2023a, DGL 2023b, DGL 2024, Uchwała Rady NFZ 2023).

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średni czas leczenia (miesiące)	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
bewacyzumab	15 mg/kg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	7,7*	1,548 zł	DGL 2024
cisplatyna	40 mg/m ²	dożylnie	1 x na 1 tyg.	4,1**	0,501 zł	DGL 2024
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4,1**	0,216 zł	DGL 2024
paklitaksel	175 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4,1**	0,357 zł	DGL 2024
gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	2 x na 3 tyg. (1. i 8. dzień)	4,1**	0,048 zł	DGL 2024
topotekan	0,75 mg/m ²	dożylnie	3 x na 3 tyg. (1., 2. i 3. dzień)	7,7*	63,953 zł	DGL 2023b
winorelbina	30 mg/m ²	dożylnie	raz w tygodniu	4,1**	2,050 zł	DGL 2024
cemiplimab	350 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	2,8***	29,981 zł [^]	DGL 2023a, Uchwała Rady NFZ 2023

*Leczenie do czasu progresji (KEYNOTE-826); **Założony stały czas terapii do 6 cykli jak w dokumentacji CADTH (CADTH 2023); ***Przeżycie w nawrotowym raku szyjki macicy z badania Tewari 2022; [^]Z uwagi na fakt, że cemiplimab wskazany w ankiecie dotyczył leczenia w ramach badań klinicznych, obecny w tabeli koszt został podany pogładowo, a realne koszty leku we wskazaniu CC nie są ponoszone z budżetu refundacyjnego NFZ.

2.8.5.2 Koszty leczenia po drugiej progresji (PD2)

Koszty leczenia w stanie po drugiej progresji choroby obejmowały koszty zastosowania chemioterapii określonej przez ekspertów klinicznych.

--

Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2024 z danymi do czerwca 2024 r. (Tab. 34, DGL 2024). Wyjątek stanowił topotekan, dla którego dostępne dane refundacyjne uzyskano dla okresu do grudnia 2023 r. Cemiplimab w ankiecie określony był poprzez udział pacjentek w badaniach klinicznych z zastosowaniem cemiplimabu, ale z uwagi na fakt, że nie jest on refundowany we wskazaniu raka szyjki macicy założono, że jego koszt z p. NFZ będzie zerowy.

2.8.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania leczenia skojarzonego pembrolizumabu z chemioradioterapią oraz podczas leczenia samą chemioradioterapią odnotowane w badaniu KEYNOTE-A18. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które w badaniu KEYNOTE-A18 występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion badania

w subpopulacji z FIGO III-IVA (KEYNOTE-A18, por. Tab. 21). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP 2023) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 36).

Tab. 36. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (JGP 2023).

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

2.8.7 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 37) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

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

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

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz taryfikacji świadczeń wg AOTMiT (Tab. 38).

Tab. 37. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2020	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2020 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*	Średni koszt w 2023 r. [zł]**
Domowa opieka hospicyjna	59 567	818	73	89%	4 101,87	
Opieka stacjonarna	7 455	257	29	11%	9 940,04	
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					4 751,26	6 363,89

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia; **Przy uwzględnieniu wskaźnika inflacji CPI (ang. *consumer price index*) (CPI 2023).

Tab. 38. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn.).

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

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

Użyteczności w modelu ekonomicznym zostały zaimplementowane według dwóch podejść: 1) według statusu progresji, 2) według czasu do zgonu. W analizie podstawowej źródłem danych o użytecznościach stanów zdrowia było badanie KEYNOTE-A18, którego wyniki zostały zaimplementowane przez autorów modelu ekonomicznego.

W ramach analizy opartej o status progresji użyteczność była związana z wystąpieniem stanu progresji (przed i po progresji). Istnieje jednak ograniczenie tej analizy z uwagi na fakt, że dane o użytecznościach po progresji w badaniu klinicznym KEYNOTE-A18 były zbierane rzadziej (do roku lub do końca leczenia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, a także w momencie przerwania leczenia i podczas wizyty kontrolnej 30 dni po przerwaniu leczenia). W badaniu nie zbierano więcej danych dot. oceny jakości życia, dlatego też dane dotyczące użyteczności w stanie po progresji są ograniczone i zazwyczaj zbierane tuż po progresji, co powoduje brak danych dotyczących użyteczności, gdy stan pacjenta się pogarsza, a choroba postępuje w kierunku śmierci.

W ramach drugiego podejścia z kolei zaimplementowano użyteczności w oparciu o rozkład pacjentów według różnych kategorii czasu do zgonu (tj. < 30, 30 - 90, 90 - 180, 180 - 360, ≥ 360 dni do zgonu). Podejście takie zostało opracowane przez Batty'ego i Hatswella i odzwierciedla ono spadek jakości życia pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym nowotworem w miarę zbliżania się do śmierci (Batty 2011, Hatswell 2014). Podejście to wykorzystuje do oceny więcej wyników i potencjalnie zapewnia lepsze dopasowanie do rzeczywistej oceny

jakości życia w danym stanie zdrowia. Ograniczenie tej metody dotyczy tego, że użyteczności będą zależały od przeżycia całkowitego, a część danych powyżej 360 dni od dnia odcięcia danych o przeżyciu nie będą brane pod uwagę ze względu na niepewny czas do zgonu.

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

W scenariuszu podstawowym wykorzystano podejście do modelowania użyteczności oparte o status progresji na podstawie wyników oceny jakości życia związanej ze zdrowiem kwestionariusza EQ-5D-5L wykorzystanego w pomiarach w badaniu KEYNOTE-A18. Na podstawie wyników kwestionariusza i polskiego algorytmu *value set* (norm użyteczności w populacji generalnej) opracowano zestaw użyteczności w modelu w zależności od stanów przed i po progresji. Wartości użyteczności zaimplementowane w modelu zestawiono w Tab. 39.

Wyniki użyteczności w stanie PD2 (po dwóch lub więcej zdarzeniach progresji) nie są dostępne w ramach *interim analysis 2* (IA2) w badaniu KEYNOTE-A18. [REDACTED]

[REDACTED] W ramach sc. analizy wrażliwości z kolei przetestowano wariant z założeniem takiej samej wartości użyteczności w stanie PD2 jak w stanie PD1.

Tab. 39. Wyniki użyteczności wykorzystane w modelu ekonomicznym w sc. podstawowym (subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).

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

SE: błąd standardowy

Tab. 40. Zmniejszenie użyteczności PD2 na podstawie KEYNOTE-826.

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

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 41).

Tab. 41. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		50 lat (utożsamiany z horyzontem dożywotnim)
Długość cyklu w modelu		7 dni (tydzień)
Charakterystyka populacji		
Średni wiek (lata)		██████
Średni masa ciała (kg)		██████
Średnia powierzchnia ciała (BSA)		██████
Parametry kliniczne		
Przeżycie wolne od progresji		████████████████████
Czas do wystąpienia pierwszej progresji		████████████████████
Czas do wystąpienia drugiej progresji		Rozkład log-normalny (TTP z KN-826)
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie PD1		Rozkład log-normalny (PFS, TTP z KN-826)
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie PD2		Rozkład wykładniczy (PPS z KN-826)
Czas trwania leczenia		TTD KM z KN-A18
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia (GUS 2023)
Zdarzenia niepożądane		KEYNOTE-A18 (Tab. 21)
Parametry kosztowe		
Cena hurtowa brutto leku Keytruda® (za opak.)	Z RSS	████████
	Bez RSS	████████
Koszty za mg cisplatyny		Tab. 23
Koszty radioterapii		Tab. 24
Koszty brachyterapii		Tab. 25
Koszt podania pembrolizumabu z chemioradioterapią		486,72 zł (Tab. 26)
Koszt podania chemioterapii		390,00 zł (Tab. 27)
Koszt roczny diagnostyki i monitorowania w PL		3 563,50 zł (Tab. 28)
Monitorowanie leczenia chemioradioterapią		270,40 zł (Tab. 29) Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.)
Monitorowanie po zakończeniu leczenia (koszt wizyty)		44,00 zł (Tab. 30)
Koszty kolejnej linii po pierwszej progresji		Tab. 33, Tab. 34
Koszty kolejnej linii po drugiej progresji		██████, Tab. 34
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		Tab. 36
Koszty opieki terminalnej		Tab. 37
Użyteczności		
██████		██████
████████████████████		██████

Parametr	Założenie/Wartość

2.11Analiza progowa

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

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

2.12 Analiza wrażliwości

Wykonano jednokierunkową oraz scenariuszową analizę wrażliwości. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (zmieniając parametry w zakresie zmienności wyniku klinicznego (95% CI) lub w zakresie zmienności +/- 20%). W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości wykonano scenariusze, które dotyczyły parametrów o największej niepewności, tj. dyskontowanie, parametry rozkładów związane z oszacowaniem prawdopodobieństwa przejść między stanami, koszty związane z leczeniem i monitorowaniem choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, użyteczności stanów zdrowia. Szczegółowy opis jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz wykonanych scenariuszy znajduje się w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości (por. Rozdz. 3.2.1 i 3.2.2) oraz w modelu ekonomicznym (arkusze „Scenario Analyses” oraz „OWSA”).

2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 5000 powtórzeń. Górne i dolne zakresy ograniczeń wartości parametrów zostały obliczone z wykorzystaniem danych o rodzaju przypisanego rozkładu lub, jeśli nie oznaczono takowego, przedziały wartości parametru mieściły się w zakresie +/- 10% wartości średniej. Opis rozkładów przypisanych do parametrów zamieszczono w Tab. 42, a szczegółowe informacje zawarto w arkuszu „Parameters” modelu ekonomicznego.

Tab. 42. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry charakterystyki populacji	Normalny
Udziały procentowe w kolejnych liniach leczenia	Beta
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	Beta
Czas trwania zdarzeń niepożądanych	Normalny
Użyteczności stanów zdrowia	Normalny, Wielowymiarowy normalny, beta

Parametr	Rozkład
Koszty (leki, monitorowanie)	Gamma

2.14Dyskontowanie

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

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

2.15Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

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

2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono pełnotekstowych publikacji oceniających efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. W ramach oceny walidacji konwergencji przytoczono jednak wyniki odnalezionego abstraktu konferencyjnego Liu 2024, w którym oceniano efektywność kosztową pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią we wnioskowanej populacji docelowej. Opis metodyki analizy zestawiono w Tab. 44, a podsumowanie wyników w Tab. 43.

W analizie Liu 2024 porównywano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią z efektywnością kosztową samej chemioradioterapii. W Tab. 43 przytoczono wyniki analizy przeprowadzonej w trzech krajach: USA, Włochy, Chiny. Wyniki pokazują, że zastosowanie pembrolizumabu jest efektywne kosztowo względem obowiązujących w tych krajach progów (USA: \$150,000; Włochy: \$43,749; Chiny: \$37,766) w USA oraz w Chinach, a nie jest we Włoszech.

Tab. 43. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	ICUR (zł*/QALY)
Liu 2024	Płatnika	USA: \$137,500/QALY (567 834 zł/QALY)
		Włochy: \$102,758/QALY (424 360 zł/QALY)
		Chiny: \$16,217/QALY (66 971 zł/QALY)
* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 4,1297 zł) w dniu 26.11.2024 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego https://nbp.pl/ ;		

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

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

Tab. 44. Metodyka odnalezionej analizy ekonomicznej (abstrakt).

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont cza- sowy	Dyskontowanie
Liu 2024	USA, Włochy, Chiny	brak	Model Markova (trójstanowy)	Chemioradiote- rapia	Dożywotni	bd

bd: brak danych;

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy wysokiego ryzyka (w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014) u osób dorosłych wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 45. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.

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

Tab. 46. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.

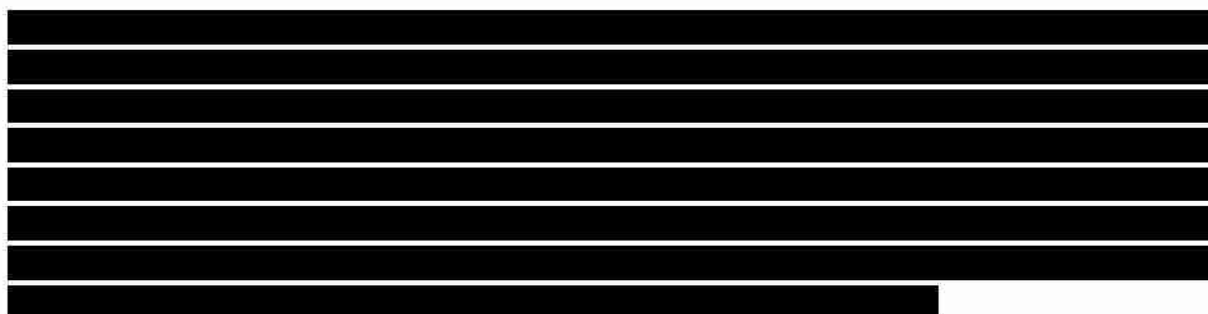
	Keytruda® + CRT	CRT	Różnica
Koszt nabycia leków [zł]			
Koszty podania [zł]			
Koszt monitorowania leczenia [zł]			
Koszty kolejnej linii leczenia [zł]			
Koszt działań niepożądanych [zł]			
Koszty opieki paliatywnej [zł]			
Koszt całkowity [zł]			
LYG			
QALY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 47. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy.

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowe analizy wrażliwości zostały przeprowadzone poprzez zastąpienie każdego parametru wejściowego jego dolną i górną granicą, jedno po drugim, podczas gdy wszystkie inne parametry pozostały niezmiennione na względem scenariusza podstawowego. Parametry, które nie mogły być pojedynczo zmienione, jak np. parametry krzywych przeżycia, zostały wykluczone z jednokierunkowej analizy wrażliwości. Dla każdego wariantu analizy przeprowadzono również analizę progową. Wyniki analizy wrażliwości dla parametrów mających największy wpływ na wartość ICUR zamieszczono w Tab. 48 i Tab. 49 oraz na wykresach tornado (Ryc. 19 i Ryc. 20).

The table content is completely redacted with black bars.

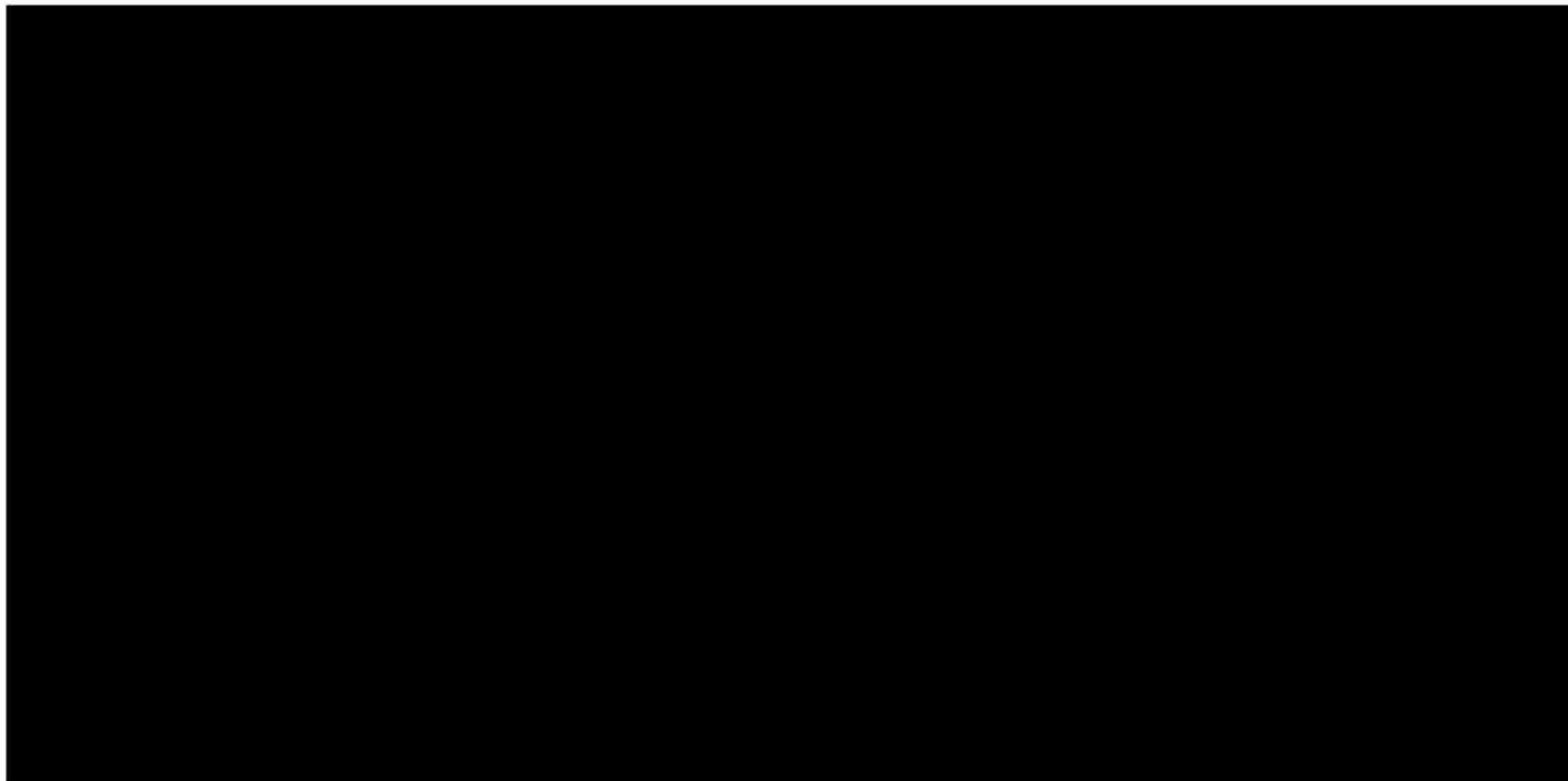
Tab. 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

Zmiana parametrów wejściowych	Dolna granica ICUR	Górna granica ICUR	Różnica w wynikach ICUR	Cena hurtowa brutto pembrolizumabu dla dolnej granicy ICUR	Cena hurtowa brutto pembrolizumabu dla dolnej granicy ICUR
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

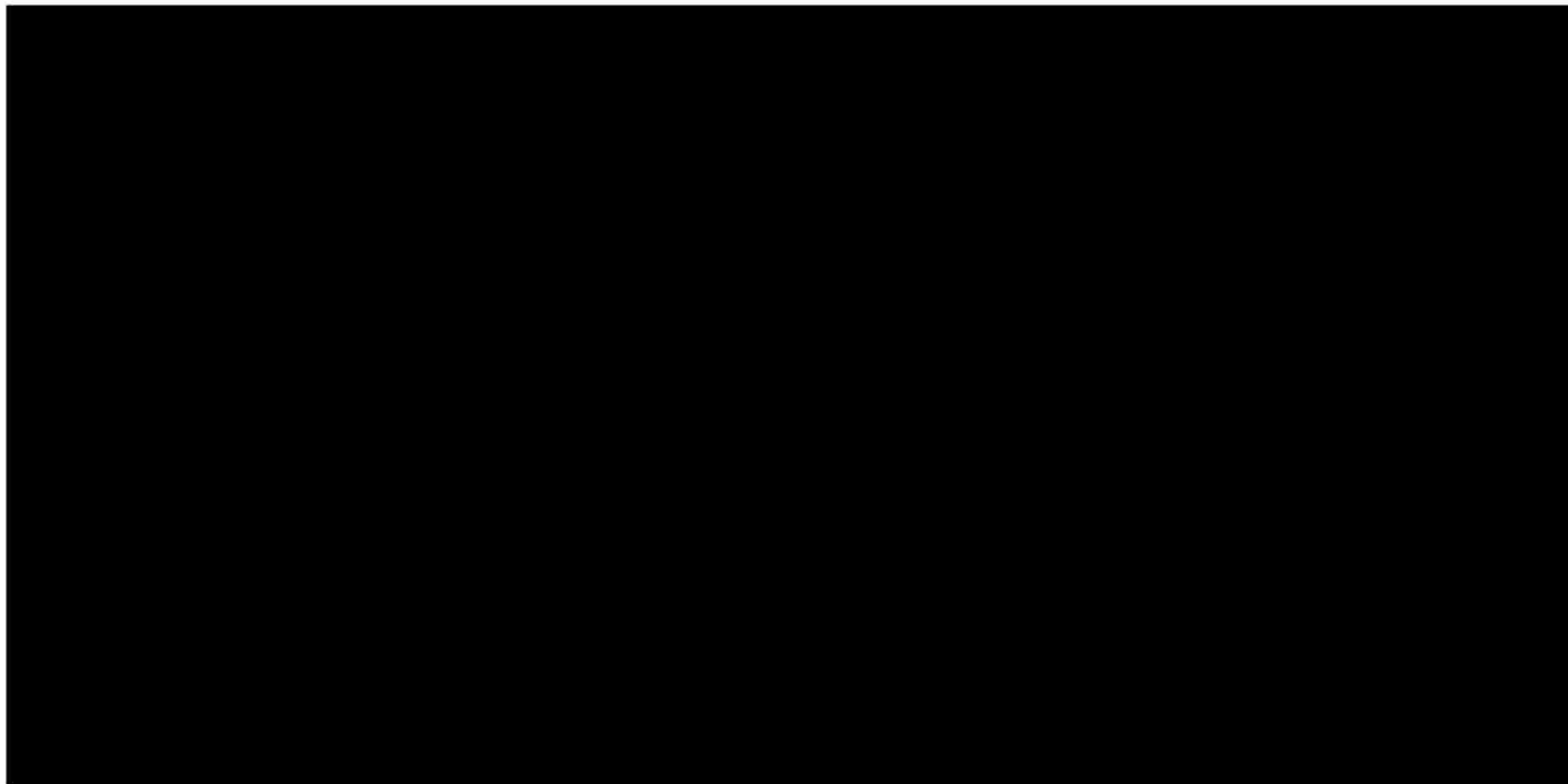
Tab. 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

Zmiana parametrów wejściowych	Dolna granica ICUR	Górna granica ICUR	Różnica w wynikach ICUR	Cena hurtowa brutto pembrolizumabu dla dolnej granicy ICUR	Cena hurtowa brutto pembrolizumabu dla dolnej granicy ICUR
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 19. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariacie z RSS.



Ryc. 20. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie bez RSS.



3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości możliwe są zmiany kilku parametrów w ramach jednego, testowanego scenariusza. W Tab. 50 i Tab. 51 przedstawiono wyniki analizy dla scenariuszy mających największy wpływ na zmianę ICUR względem scenariusza podstawowego. W tabeli dodano również oszacowane progowe ceny hurtowe brutto pembrolizumabu dla każdego ze scenariuszy.

[REDACTED]

Tab. 50. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

Nazwa scenariusza	Koszty inkrementalne (PLN)	Inkrementalne LY	Inkrementalne QALY	ICUR (PLN)	Różnica w stosunku do przypadku bazowego (PLN)	Cena fiolki pembrolizumabu (100mg) (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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. 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

Nazwa scenariusza	Koszty inkrementalne (PLN)	Inkrementalne LY	Inkrementalne QALY	ICUR (PLN)	Różnica w stosunku do przypadku bazowego (PLN)	Cena fiołki pembrolizumabu (100mg) (PLN)
Scenariusz 1	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 2	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 3	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 4	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 5	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 6	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 7	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 8	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 9	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 10	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 11	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 12	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 13	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 14	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 15	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 16	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 17	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 18	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 19	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000
Scenariusz 20	1000000	0.05	0.05	20000000	1000000	1000000

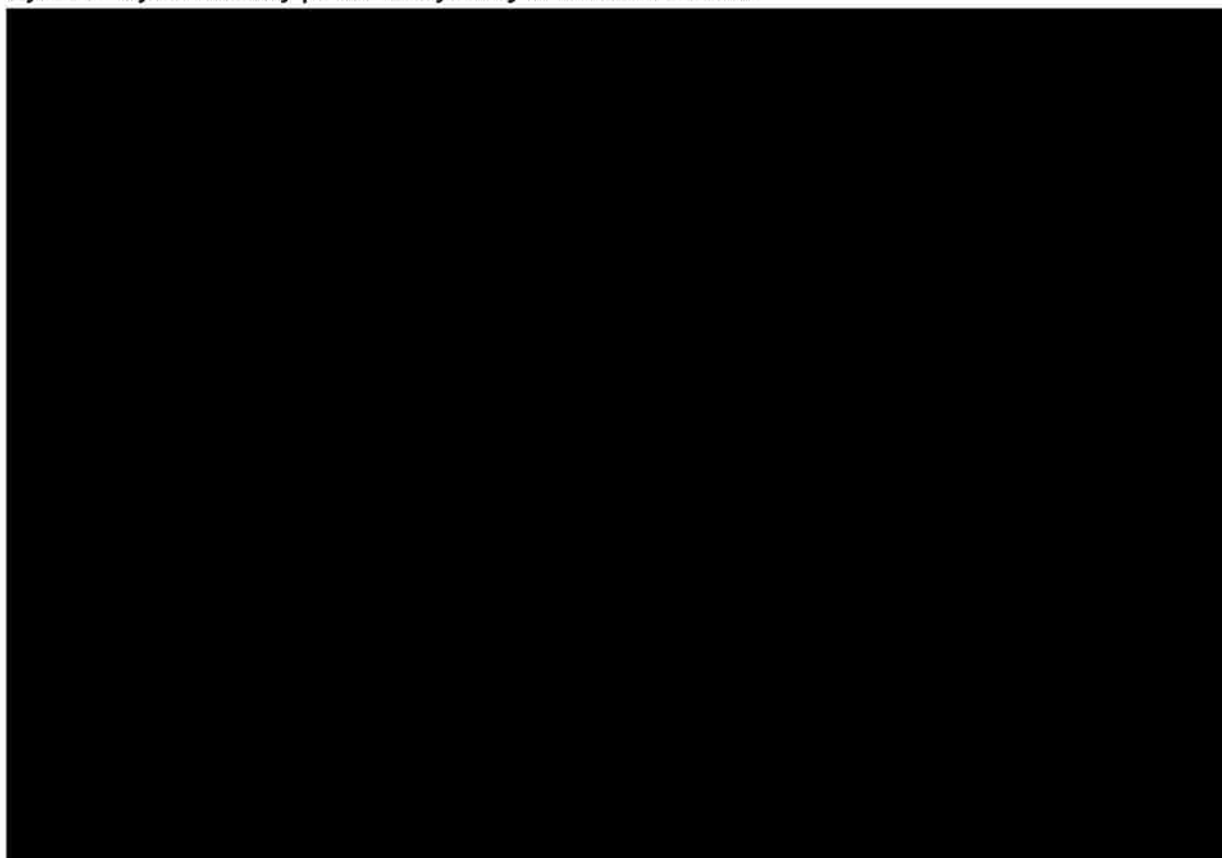
3.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

prawdopodobieństwo efektywności kosztowej zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z zastosowaniem samej chemioradioterapii oceniono na [REDACTED] w wariancie z RSS oraz na [REDACTED] w wariancie bez RSS. Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na Ryc. 21 i Ryc. 22.

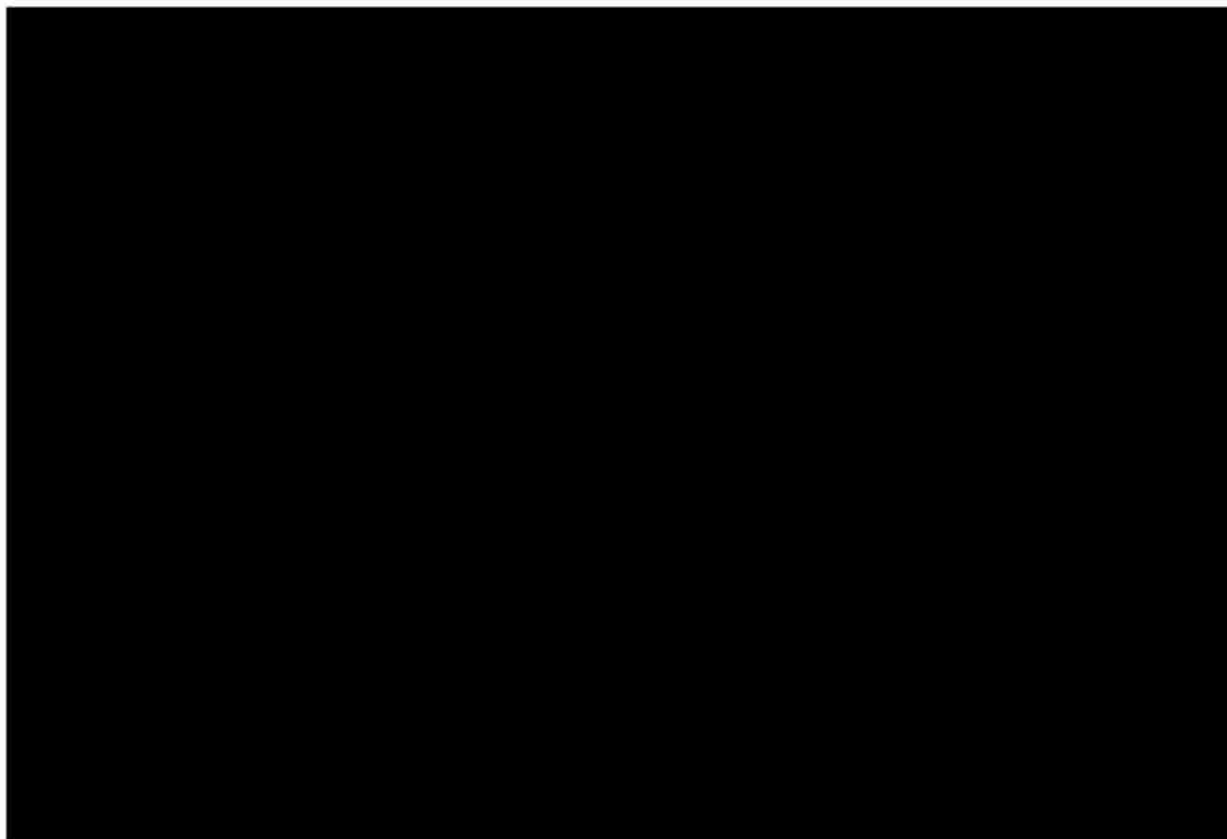
Tab. 52. Wyniki analizy probabilistycznej.

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

Ryc. 21. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS.



Ryc. 22. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS.



4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (szczególnie PFS, TTP, PPS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie KEYNOTE-A18). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania oraz z uwagi na fakt, że część danych w badaniu klinicznym jest niedojrzała względem momentu zakończenia zbierania danych (IA2). Ze względu na tę niedojrzałość długoterminowe ekstrapolacje przeżycia były obarczone niepewnością. W modelu ekonomicznym jednak ekstrapolacji dokonano z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej oraz po konsultacji z ekspertami klinicznymi. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również alternatywne sposoby oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia.

Innym ograniczeniem analizy ekonomicznej może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach kolejnych linii leczenia. Ze względu na brak polskich danych kosztowych jednoznacznie wskazujących na rodzaj i udziały poszczególnych schematów leczenia w ramach chemioterapii w kolejnych liniach zdecydowano się uwzględnić udziały chemioterapii z badań klinicznych (po pierwszej progresji uwzględniono udziały procentowe na podstawie danych z badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826) oraz na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych [REDACTED]

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

5 Dyskusja

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

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, kohortowy model przejść między stanami z zależnymi od czasu prawdopodobieństwami przejścia. Model składa się z czterech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia: stan bez progresji (PF), choroba postępująca po jednym zdarzeniu progresji (oznaczona jako PD1), choroba postępująca po dwóch lub więcej zdarzeniach progresji (oznaczona jako PD2) oraz zgon. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty w kolejnych liniach leczenia i koszty działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności zależne od statusu progresji.

Analizę przeprowadzono dla 50-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywnym. Horyzont utożsamiany z dożywnym jest właściwy z uwagi na przewlekły charakter choroby, a także wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak współpłacenia przez pacjentów za leki, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest sama chemioradioterapia (z wykorzystaniem platyny). Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji radioterapii wiązką zewnętrzną (ang. *external beam radiotherapy*, EBRT) w obrębie miednicy z chemioterapią opartą na związkach platyny oraz brachyterapii w I linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (APD 2024). W najnowszych wytycznych klinicznych na 2024 rok opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej preferowaną opcją leczenia raka szyjki macicy u pacjentek wysokiego ryzyka (z dwoma lub więcej węzłami przerzutowymi lub kliniczno-radiologicznym FIGO IIIA, IIIB, IVA niezależnie od węzłów) jest pembrolizumab w połączeniu z chemoradioterapią i terapią podtrzymującą (PTGO 2024).

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorosłe pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania KEYNOTE-A18 (KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).

Badanie KEYNOTE-A18 jest randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, w którym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem stosowanym początkowo w skojarzeniu z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioradioterapią, przeprowadzone w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, lokalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (stopień III-IVA wg FIGO 2014 i stopień IB2-IIIB wg FIGO 2014 z zajęтыми węzłami chłonnymi), które nie zostały wcześniej poddane terapii systemowej, immunoterapii, radykalnej operacji czy radioterapii. Badanie KEYNOTE-A18 razem z badaniem KEYNOTE-826, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu

w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, stanowiły źródło najważniejszych parametrów klinicznych w modelu. Parametry związane z oszacowaniem prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu opierały się na parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do krzywych z badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826 odpowiednio dla każdego ramienia w badaniu. Ekstrapolacje przeżycia bez progresji (PFS), czasu do progresji (TTP), czasu między pierwszą a drugą progresją (TTP2), przeżycia po progresji (PPS) oraz przeżycia po drugiej progresji (PPS2) zostały przeprowadzone w celu oszacowania wyników klinicznych poza czasem obserwacji z badania klinicznego. Analiza podstawowa uwzględniała zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się w badaniu KEYNOTE-A18 z częstotliwością co najmniej 5%.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Oszacowanie kosztów chemioterapii w kolejnych liniach leczenia przeprowadzono w oparciu o wyniki badania klinicznego KEYNOTE-826 oraz wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych na potrzeby analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego pembrolizumabu we wskazaniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy. Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów chemioterapii zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-A18 z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. W scenariuszu podstawowym wykorzystano podejście do modelowania użyteczności oparte o status progresji. W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3-go stopnia. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy. Nie odnaleziono pełnotekstowych publikacji oceniających efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu, natomiast w ramach walidacji konwergencji przytoczono wyniki odnalezionego abstraktu Liu 2024, w którym porównywano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią z efektywnością kosztową samej chemioradioterapii w populacjach trzech państw: USA, Włochy, Chiny. Wyniki pokazują, że zastosowanie pembrolizumabu jest efektywne kosztowo względem obowiązujących w tych krajach progów w USA oraz w Chinach, a nie jest we Włoszech.

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy wysokiego ryzyka (w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014) u osób dorosłych wiąże się z

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

[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła [REDACTED]

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

[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski

Zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia, wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna dla zastosowania preparatu Keytruda® zapewni chorym dostęp do skutecznej i innowacyjnej terapii w leczeniu raka szyjki macicy w Polsce, która stosowana jest z intencją całkowitego wyleczenia nowotworu.

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

- MEDLINE (PubMed): do 19.11.2024 r.;
- EMBASE: do 19.11.2024 r.

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez dwóch badaczy (), a następnie sprawdzona przez trzeciego (). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjne strategie (Tab. 53 i Tab. 54Tab. 58). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez trzy osoby (). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełnione o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji pracy Ryc. 23.

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

<i>Metoda badania:</i>	Analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	Dorośle pacjentki z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014)
<i>Rodzaj interwencji:</i>	Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią
<i>Ograniczenia językowe:</i>	Angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 1 publikację (abstrakt) zawierającą analizę ekonomiczną pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu raka szyjki macicy (Tab. 56). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 55.

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 19.11.2024.

1.	„Uterine Cervical Neoplasms” [MeSH Terms]	89 106
2.	cervical [tw]	316 915
3.	cervix [tw]	75 318

4.	locally advanced [tw]	41 645
5.	LACC [tw]	824
6.	#2 OR #3 OR #4 OR #5	377 865
7.	cancer* [tw]	2 488 810
8.	neoplasm* [tw]	3 443 109
9.	carcinoma* [tw]	1 067 578
10.	#7 OR #8 OR #9	4 326 069
11.	#6 AND #10	197 142
12.	#1 OR #11	197 142
13.	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	4 584
14.	pembrolizumab [tw]	11 011
15.	Keytruda [tw]	177
16.	lambrolizumab [tw]	23
17.	"MK-3475" [tw]	61
18.	"MK 3475" [tw]	61
19.	"MK3475" [tw]	53
20.	"SCH-900475" [tw]	2
21.	"SCH 900475" [tw]	2
22.	"SCH900475" [tw]	0
23.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	11 049
24.	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 150
25.	„Quality of Life”[Mesh]	296 830
26.	„Value of Life”[Mesh]	5 833
27.	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	17 062
28.	„Models, Economic”[Mesh]	16 579
29.	„Markov Chains”[Mesh]	16 583
30.	„Monte Carlo Method”[Mesh]	33 516
31.	„Decision Trees”[Mesh]	12 975
32.	economic* [tw]	845 447
33.	cost* [tw]	876 983
34.	costing* [tw]	7 325
35.	costly [tw]	50 314
36.	costed [tw]	550
37.	price* [tw]	54 036
38.	pricing* [tw]	8 290
39.	pharmacoeconomic* [tw]	5 232
40.	„quality of life” [tw]	484 630
41.	qol* [tw]	59 559
42.	hrqol* [tw]	26 860

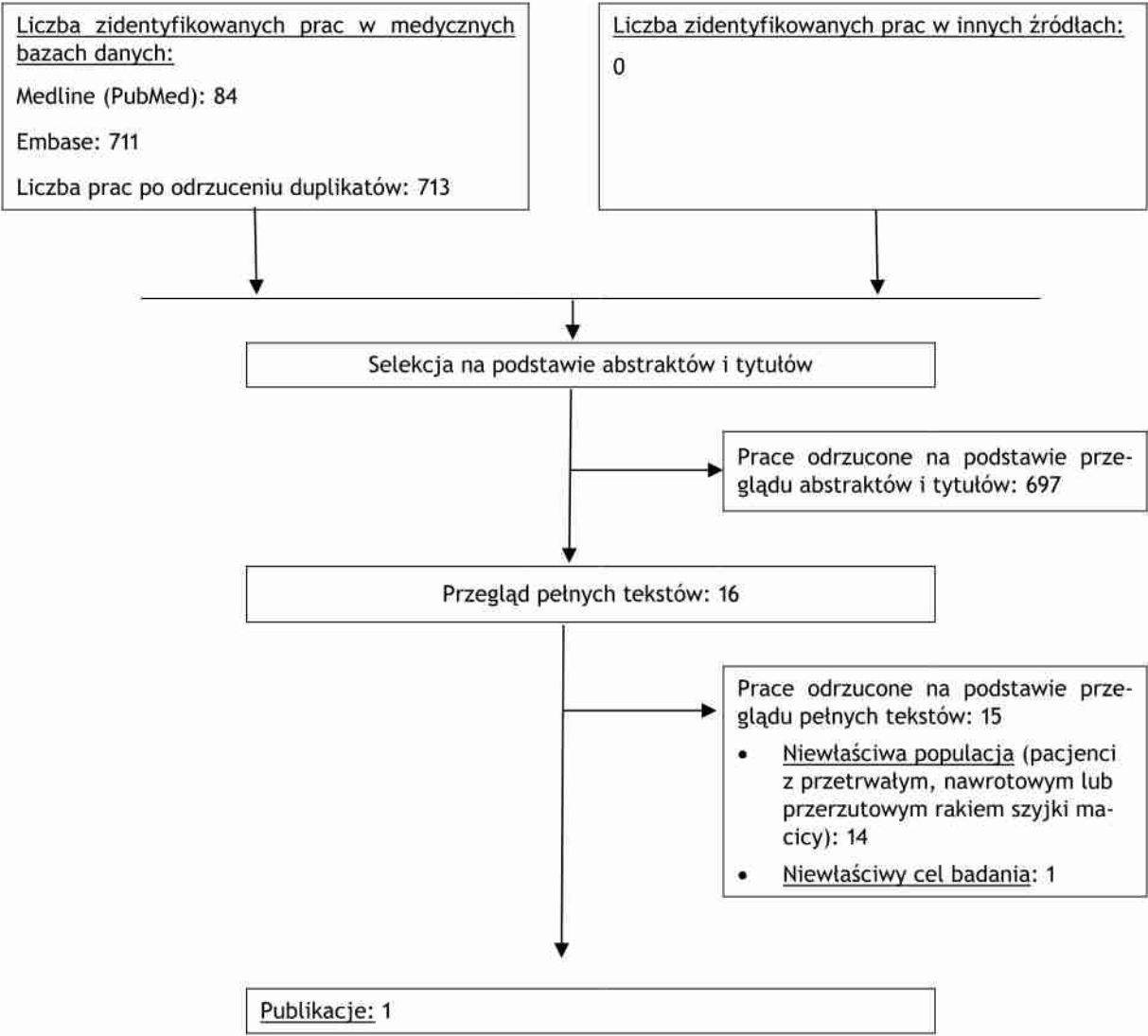
43.	“Quality adjusted life year*” [tw]	26 495
44.	qaly* [tw]	14 092
45.	cba [tw]	28 346
46.	cea [tw]	28 800
47.	cua [tw]	1 786
48.	utilit* [tw]	198 329
49.	markov* [tw]	39 505
50.	„monte carlo” [tw]	73 516
51.	„decision tree” [tw]	15 260
52.	„decision model” [tw]	2 438
53.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #45 OR #46 OR #47 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	2 404 409
54.	#12 AND #23 AND #53	84

Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 19.11.2024.

1.	'Cervical Cancer'/exp	130 542
2.	cervical:ab,kw,ti	374 832
3.	cervix:ab,kw,ti	71 557
4.	locally advanced:ab,kw,ti	80 365
5.	LACC:ab,kw,ti	1 626
6.	#2 OR #3 OR #4 OR #5	486 320
7.	cancer*:ab,kw,ti	3 536 358
8.	neoplasm*:ab,kw,ti	381 883
9.	carcinoma*:ab,kw,ti	1 134 056
10.	#7 OR #8 OR #9	4 309 847
11.	#6 AND #10	238 950
12.	#1 OR #11	273 700
13.	'pembrolizumab'/exp	45 648
14.	pembrolizumab:ab,kw,ti	23 334
15.	Keytruda:ab,kw,ti	381
16.	lambrolizumab:ab,kw,ti	36
17.	'MK-3475':ab,kw,ti	278
18.	'MK 3475':ab,kw,ti	278
19.	'MK3475':ab,kw,ti	294
20.	'SCH-900475':ab,kw,ti	1
21.	'SCH 900475':ab,kw,ti	1
22.	'SCH900475':ab,kw,ti	0
23.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	47 393
24.	#12 AND #23	3 391
25.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	877 139
26.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	771 071
27.	value of life:ab,ti AND [embase]/lim	339

28.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [em-base]/lim	36 580
29.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	25 464
30.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	368 040
31.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [em-base]/lim	894 469
32.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	60 267
33.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	9 171
34.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	77 636
35.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 942
36.	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	541 299
37.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	37 691
38.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [em-base]/lim	38 024
39.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	26 797
40.	cba:ab,ti AND [embase]/lim	13 128
41.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	38 641
42.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 616
43.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	346 881
44.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	31 547
45.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	44 306
46.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	224 720
47.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	99 877
48.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	9 178
49.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	2 892 988
50.	#24 AND #49	711

Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 55. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Mucherino S, Lorenzoni V, Triulzi I, Del Re M, Orlando V, Capuano A, Danesi R, Turchetti G, Menditto E. Cost-Effectiveness of Treatment Optimisation with Biomarkers for Immunotherapy in Solid Tumours: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2024 Feb 29;16(5):995.	Niewłaściwy cel badania (ocena predykcyjnych testów biomarkerów w guzach litych leczonych inhibitarami immunologicznych punktów kontrolnych)
Monk BJ, van Mens S, Hale O, Boer J, van Hees F, Swami S, Muston D, Tekin C, Keefe S, Monberg M. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab as First-Line Treatment in Patients with Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer in the United States. Oncol Ther. 2024 Nov 5.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Akai M, Moriwaki K, Morimoto K, Shimozuma K. Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer in Japan. Value in Health, 2024, 27(6):S69.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)

Referencja	Powód odrzucenia
Zheng Z, Song X, Qiu G, Xu S, Cai H. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy for patients with recurrent or metastatic cervical cancer in China. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2023 Mar;39(3):433-440.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Yfantopoulos N, Gountas I, Swami S, Skroumpelos A, Karokis A. Cost Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as First-Line Treatment for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer in Greece. <i>Value in Health.</i> 2023, 26(12):S62.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Swami S, Hale O, Thornton I, Muston D, Monberg MJ, Monk BJ. EE673 Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab for First-Line Treatment in Patients With Persistent, Recurrent, and Metastatic Cervical Cancer in the United States: Results From the Final Analysis of Trial. <i>Value in Health.</i> 2023, 26(12): S183.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Richardson MT, Attwood K, Smith G, Liang SY, LaVigne Mager K, Tewari KS et al. Sequential Targeted Therapy for Advanced, Metastatic, and Recurrent Cervical Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis of the Patient Journey. 2023, <i>Cancer Control</i> 30: 10732748231182795.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Ray-Coquard I, Pautier P, Muston D, Monberg MJ, Swami S, Chaker O et al. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Plus Chemotherapy, With or Without Bevacizumab for the First-Line Treatment of PD-L1-Positive Patients With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer in France. <i>Value in Health.</i> 2023, 26(12): S201.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Lin YT, Wang C, He XY, Yao QM, Chen J. Comparative cost-effectiveness of first-line pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>Front Immunol.</i> 2023, 14:1345942.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Smith G, Richardson M, Liang SY, Alholm Z, Randall L, Coleman R et al. Sequential targeted therapy in advanced metastatic and recurrent cervical cancer: Cost analysis of the patient journey (323). <i>Gynecologic Oncology</i> , 2022, 166: S168.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Shi Y, Chen J, Shi B, Liu A. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab for treatment of US patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2022 Feb;164(2):379-385.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Nedzesky J, Veenstra D. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab in First-Line Treatment of PD-L1 Positive Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. <i>Value in Health.</i> 2022, 25(7): S343.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Monk B, Boer J, Van Hees F, Van Mens S, Swami S, Muston D et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for first-line treatment in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer in the United States. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> , 2022, 32:A38.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Barrington D, Riedinger C, Haight P, Tubbs C, Cohn D. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: a cost-effectiveness analysis (025). <i>Gynecologic Oncology</i> , 2022, 166: S19.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)
Nwankwo C, Hirst A, Kondic AG. The budget impact of introducing pembrolizumab to the formulary in the United States for previously treated PD-L1 positive advanced cervical cancer. <i>Gynecologic Oncology</i> , 2019, 154: 202-203.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy)

Tab. 56. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
Liu 2024	Liu K, Zhu Y, Zhu H. 27P Concurrent chemoradiotherapy and immunotherapy for locally advanced cervical cancer: A cost-effectiveness analysis based on the KEYNOTE-A18 trial. ESMO Open 2024 9 Article Number 103527 Supplement 5.

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

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

- MEDLINE (PubMed): do 22.11.2024;

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 57). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 24).

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

Metoda pomiaru użyteczności	EQ-5D
Populacja	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014
Definicja stanów zdrowia	zgodna z występującą w modelu
Typ publikacji	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
Ograniczenia językowe	angielski, niemiecki, francuski, polski

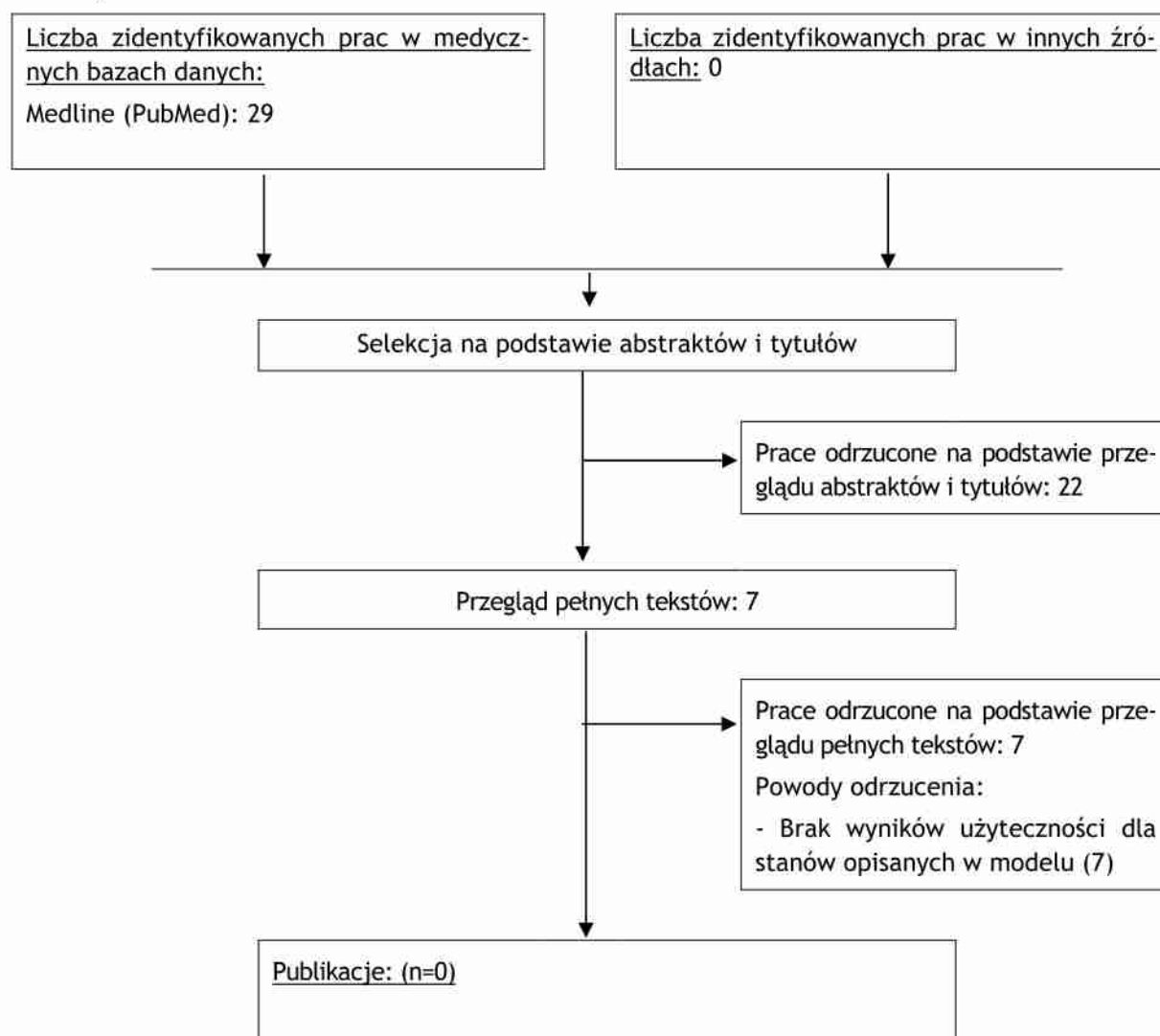
W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających podane kryteria włączenia. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 58.

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 22.11.2024.

1.	„Uterine Cervical Neoplasms” [MeSH Terms]	89 146
2.	cervical [tw]	317 065
3.	cervix [tw]	75 335

4.	#2 OR #3	339 776
5.	cancer* [tw]	2 490 595
6.	neoplasm* [tw]	3 444 523
7.	carcinoma* [tw]	1 068 008
8.	#5 OR #6 OR #7	4 328 319
9.	#4 AND #8	159 717
10.	#1 OR #9	159 717
11.	EQ 5D [tw]	14 421
12.	EQ5D [tw]	10 274
13.	EuroQoL [tw]	9 287
14.	EQ-5D-3L [tw]	1 959
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14	19 130
16.	#10 AND #15	69
17.	(#10 AND #15) Filters: from 2019 - 2024	29

Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 58. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Monk BJ, Tewari KS, Dubot C. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Apr;24(4):392-402.	Publikacja zawiera wyniki oceny jakości życia z badania KEYNOTE-826, nie zawiera jednak dokładnych oszacowań użyteczności związanych z opisywanymi w modelu stanami zdrowia.
Kucnerowicz K, Pietrzak A, Cholewiński W, Martenka P, Marszałek A, Burchardt E, Strzesak E. The quality-adjusted life-years in the oncological patients' health-related quality of life. <i>Sci Rep.</i> 2022 Aug 9;12(1):13562.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Park J, Kim Y, Kim J, Kang S, Kim K, Kim JH, Moon HS, Lee EJ, Hur SY, Kim Y. Health-Related Quality of Life of Patients with Cervical Cancer According to the Duration of Treatment and Cancer Progression. <i>Asian Pac J Cancer Prev.</i> 2022 Jun 1;23(6):1945-1950.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu. Brak istotności statystycznej w wynikach zależnych od czasu od diagnozy w subpopulacji z zaawansowanym (III/IV) rakiem szyjki macicy.
Shah R, Nwankwo C, Kwon Y, Corman SL. Economic and Humanistic Burden of Cervical Cancer in the United States: Results from a Nationally Representative Survey. <i>J Womens Health (Larchmt).</i> 2020 Jun;29(6):799-805.	Brak wyników użyteczności dla wszystkich stanów opisanych w modelu.
Yani G, Chauhan AS, Rai B, Ghoshal S, Srinivasan R, Prinja S. Health-related quality of life among cervical cancer patients in India. <i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2020 Dec;30(12):1887-1892.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu. Brak istotności statystycznej w wynikach jakości życia zależnej od stopnia zaawansowania nowotworu.
Zhao M, Pu X, Yan YJ, Zhang S, Long X, Luo L, Li Z. The quality of life in women with cervical cancer and precancerous lesions of Han and ethnic minorities in Southwest China. <i>BMC Cancer.</i> 2021 Oct 16;21(1):1110.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu. Brak istotności statystycznej w wynikach jakości życia zależnej od stopnia zaawansowania nowotworu.
Katanyoo K, Thavorncharoensap M, Chaikledkaew U, Riewpaiboon A. A comparison of six approaches for measuring utility values among patients with locally advanced cervical cancer. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2022 Jan;22(1):107-117.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.

7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2023 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2023). Tablice trwania życia zamieszczono w Tab. 59.

Tab. 59. Tablice trwania życia (GUS 2023).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
	Kobiety		Kobiety
0	0,00314	51	0,00238
1	0,00019	52	0,00264
2	0,00016	53	0,00291
3	0,00014	54	0,00321
4	0,00012	55	0,00354
5	0,00011	56	0,00390
6	0,00010	57	0,00430
7	0,00010	58	0,00476
8	0,00010	59	0,00528
9	0,00010	60	0,00588
10	0,00011	61	0,00655
11	0,00012	62	0,00728
12	0,00013	63	0,00808
13	0,00014	64	0,00892
14	0,00016	65	0,00981
15	0,00018	66	0,01076
16	0,00020	67	0,01178
17	0,00023	68	0,01291
18	0,00025	69	0,01417
19	0,00026	70	0,01557
20	0,00028	71	0,01715
21	0,00028	72	0,01891
22	0,00029	73	0,02087
23	0,00029	74	0,02303
24	0,00030	75	0,02541
25	0,00030	76	0,02807
26	0,00031	77	0,03109
27	0,00032	78	0,03451
28	0,00033	79	0,03846
29	0,00035	80	0,04309
30	0,00037	81	0,04853
31	0,00040	82	0,05486
32	0,00043	83	0,06231
33	0,00047	84	0,07089

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
	Kobiety		Kobiety
34	0,00052	85	0,08058
35	0,00057	86	0,09130
36	0,00061	87	0,10303
37	0,00067	88	0,11554
38	0,00072	89	0,12884
39	0,00077	90	0,14294
40	0,00083	91	0,15788
41	0,00089	92	0,17364
42	0,00097	93	0,19025
43	0,00105	94	0,20761
44	0,00115	95	0,22563
45	0,00127	96	0,24417
46	0,00141	97	0,26308
47	0,00156	98	0,28220
48	0,00174	99	0,30138
49	0,00193	100	0,32044
50	0,00215	-	

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 60 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2023a, DGL 2023b, DGL 2024), Uchwały Rady NFZ oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 18 września r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;	Nie dotyczy
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	Nie dotyczy
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać	Rozdział 2.14

Wymaganie	Rozdział / Tabela
przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użycia oszacowań;	Rozdział 2.12
uzasadnienie zakresów zmienności;	
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 2.2
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2.
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.....	13
Ryc. 2. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PFS (KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2) w ramieniu pembrolizumabu z chemioradioterapią.	17
Ryc. 3. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PFS (KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2) w ramieniu chemioradioterapii.....	18
Ryc. 4. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP (KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2) w ramieniu pembrolizumabu z chemioradioterapią.	20
Ryc. 5. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP (KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2) w ramieniu chemioradioterapii.....	20
Ryc. 6. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP (KEYNOTE-826) w ramieniu pembrolizumabu z chemioradioterapią.	22
Ryc. 7. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP (KEYNOTE-826) w ramieniu chemioradioterapii.	23
Ryc. 8. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP2 (KEYNOTE-A18) w ramieniu pembrolizumabu z chemioradioterapią.	25
Ryc. 9. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu TTP2 (KEYNOTE-A18) w ramieniu chemioradioterapii.	25
Ryc. 10. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PFS (KEYNOTE-826) w ramieniu pembrolizumabu z chemioradioterapią.	27
Ryc. 11. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PFS (KEYNOTE-826) w ramieniu chemioradioterapii.	28
Ryc. 12. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PPS (KEYNOTE-A18) w ramieniu pembrolizumabu z chemioradioterapią.	30
Ryc. 13. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PPS (KEYNOTE-A18) w ramieniu chemioradioterapii.	30
Ryc. 14. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PPS (KEYNOTE-826) w ramieniu pembrolizumabu z chemioradioterapią.	32
Ryc. 15. Wyniki dopasowania modeli do przebiegu PPS (KEYNOTE-826) w ramieniu chemioradioterapii.	32
Ryc. 16. Przebieg krzywej TTD dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, <i>interim-analysis</i> 2).	36
Ryc. 17. Przebieg krzywej TTD dla cisplatyny z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, <i>interim-analysis</i> 2).	37
Ryc. 18. Przebieg krzywej TTD dla radioterapii z badania KEYNOTE-A18 (populacja określona przez FIGO III-IVA, <i>interim-analysis</i> 2).	39
Ryc. 19. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie z RSS.	60
Ryc. 20. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie bez RSS.	61
Ryc. 21. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS.....	65
Ryc. 22. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS.	66

Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	76
Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).	80

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	9
Tab. 2. Populacja docelowa w modelu ekonomicznym.	11
Tab. 3. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie KEYNOTE-A18, subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).	11
Tab. 4. Równania dla oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami.	13
Tab. 5. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w modelu.	15
Tab. 6. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu PFS z badania KEYNOTE-A18 (subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).	17
Tab. 7. Przeżycie wolne od progresji (KEYNOTE-A18) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.	18
Tab. 8. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu TTP z badania KEYNOTE-A18 (subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).	19
Tab. 9. Czas do pierwszej progresji (KEYNOTE-A18) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.	20
Tab. 10. Schematy leczenia uwzględnione w stanie PD1 na podstawie KEYNOTE-826.	21
Tab. 11. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu TTP z badania KEYNOTE-826.	22
Tab. 12. Czas do progresji (KEYNOTE-826) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.	23
Tab. 13. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu TTP2 z badania KEYNOTE-A18.	24
Tab. 14. Czas do drugiej progresji (KEYNOTE-A18) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.	25
Tab. 15. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu PFS z badania KEYNOTE-826.	26
Tab. 16. Przeżycie wolne od progresji (KEYNOTE-826) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.	28
Tab. 17. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu PPS z badania KEYNOTE-A18 (subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).	29
Tab. 18. Przeżycie po progresji (KEYNOTE-A18) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów (subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).	30
Tab. 19. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu PPS z badania KEYNOTE-826.	31
Tab. 20. Przeżycie po progresji (KEYNOTE-826) - przeżycie w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych rozkładów.	33
Tab. 21. Częstość zdarzeń niepożądanych z badania KEYNOTE-A18 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, KEYNOTE-A18 CSR).	34
Tab. 22. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.	38
Tab. 23. Koszt za mg cisplatyny (DGL 2024).	38

Tab. 24. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 68/2024/DGL ujedn.).....	39
Tab. 25. Koszty brachyterapii (Zarządzenie nr 68/2024/DGL ujedn.).....	39
Tab. 26. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 76/2024/DGL ujedn.	40
Tab. 27. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.....	40
Tab. 28. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.159 (Zarządzenie 76/2024/DGL ujedn.).....	41
Tab. 29. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 78/2024/DGL ujedn.).....	41
Tab. 30. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn.).....	42
Tab. 31. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją.	42
Tab. 32. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia po pierwszej progresji.	42
Tab. 33. Udziały procentowe poszczególnych substancji czynnych w ramach leczenia chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w kolejnej linii leczenia po pierwszej progresji ((KEYNOTE-A18, KEYNOTE-826).	43
Tab. 34. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii w ramach kolejnej linii leczenia po pierwszej oraz po drugiej progresji (DGL 2023a, DGL 2023b, DGL 2024, Uchwała Rady NFZ 2023).	44
	45
Tab. 36. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (JGP 2023).	46
Tab. 37. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).	47
Tab. 38. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn.). ..	47
Tab. 39. Wyniki użyteczności wykorzystane w modelu ekonomicznym w sc. podstawowym (subpopulacja FIGO III-IVA, IA2).....	48
Tab. 40. Zmniejszenie użyteczności PD2 na podstawie KEYNOTE-826.	48
Tab. 41. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.....	49
Tab. 42. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	50
Tab. 43. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.	51
Tab. 44. Metodyka odnalezionej analizy ekonomicznej (abstrakt).	53
Tab. 45. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.	55
Tab. 46. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.	56
Tab. 47. Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy.	56
Tab. 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.....	58
Tab. 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.....	59
Tab. 50. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.	63

Tab. 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.	64
Tab. 52. Wyniki analizy probabilistycznej.....	65
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 19.11.2024.	72
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 19.11.2024.	74
Tab. 55. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.	76
Tab. 56. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.....	78
Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 22.11.2024.....	78
Tab. 58. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	81
Tab. 59. Tablice trwania życia (GUS 2023).	82
Tab. 60 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).	83

ACI 2019	ACI Gynaecological Oncology Network - Gynaecological cancer: A guide to clinical practice in NSW, V1; ACI_0161, June 2019.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
APD 2024	. Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa 2024.
BGCS 2021	Reed N, Balega J, Barwick T, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) cervical cancer guidelines: Recommendations for practice. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 256 (2021) 433-465.
BIA 2024	. Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa 2024.
CADTH 2023	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Review: Pembrolizumab (Keytruda), cervical. 2023. Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0292-Keytruda-Cervical.pdf [dostęp: 08.11.2024].
ChPL Cisplatin Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Cisplatin Ebewe. http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_Cisplatin-Ebewe_ChPL.pdf [dostęp: 08.11.2024].
ChPL Keytruda®	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.11.2024].
Coutinho 2024	Coutinho F, Gokhale M, Doran C, et al. Characteristics, treatment patterns, and outcomes in patients with high-risk locally advanced cervical cancer. Cancer Treatment and Research Communications 39 (2024) 100800.
CPI 2023	Consumer Price Index. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/ [dostęp: 05.11.2024].
DGL 2023a	NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html [dostęp: 05.11.2024].
DGL 2023b	NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8562.html [dostęp: 05.11.2024].
DGL 2024	NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8666.html [dostęp: 05.11.2024].

GUS 2023	Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2023 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html [dostęp: 13.11.2024].
GUS 2023	https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html [dostęp: 14.11.2024].
Hospicjum 2020	Stowarzyszenie Hospicjum im. Św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2020. http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/05/Sprawozdanie-Merytoryczne-i-Finansowe-Hospicjum-2020.pdf [dostęp: 05.11.2024].
JGP 2023	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2023 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 06.11.2024].
KEYNOTE-826	Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2021;385(20):1856-1867. Monk BJ, et al. KEYNOTE-826: final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2023;41(16S):5500-5500.
KEYNOTE-A18	Lorusso D, Xiang, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/ GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. <i>Lancet</i> 2024; 403:1341-50.
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer. Version 4.2024 – September 24, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf [dostęp: 06.11.2024]
NICE DSU	Latimer N. NICE DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient level data. Updated 1 March 2013. https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list [dostęp: 13.11.2024].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r, w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r [dostęp: 05.11.2024].
PTGO 2024	Sznurkowski J, Bodnar L, Szyłberg Ł. The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer (v2024.0). <i>J. Clin. Med.</i> 2024, 13, 4351.

Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
SGO 2023	Girda E, Randall L, Chino F, et al. Cervical cancer treatment update: A Society of Gynecologic Oncology clinical practice statement. <i>Gynecologic Oncology</i> 179 (2023) 115-122.
Tewari 2022	Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al.; Investigators for GOG Protocol 3016 and ENGOT Protocol En-Cx9. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2022 Feb 10;386(6):544-555.
Uchwała Rady NFZ 2023	Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html [dostęp: 05.11.2024].
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Woods 2020	Woods BS, Sideris E, Palmer S, et al. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? <i>Value Health.</i> 2020; 23(12):1613-21.
Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ [dostęp: 05.11.2024].
Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 64/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43290/ [dostęp: 08.11.2024].
Zarządzenie nr 68/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 68/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43306/ [dostęp: 08.11.2024].
Zarządzenie nr 76/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 76/2024/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43337/ [dostęp: 08.11.2024].
Zarządzenie nr 78/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 78/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43345/ [dostęp: 08.11.2024].