

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.00



PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W LECZENIU RAKA UROTELIALNEGO



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.plerr

Projekt zakończono: 17 grudnia 2018 r.

Kierownik projektu:

██████████

Autorzy:

██████████

metodyka analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

██████████

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

██████████

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

██████████

metodyka analizy, koordynacja prac

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń:

██████████

Korekta językowa:

██████████

Kontrola merytoryczna:

██████████

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

██████████

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	13
1.4. Komparatory	14
1.4.1. Paklitaksel	15
1.4.2. Docetaksel	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	16
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna	17
2.2. Struktura modelu	18
2.3. Populacja docelowa	20
2.4. Porównywane interwencje	20
2.4.1. Paklitaksel	20
2.4.2. Docetaksel	20
2.5. Perspektywa analizy	21
2.6. Horyzont czasowy analizy	21
2.7. Efekty zdrowotne	21
2.8. Koszty	22
2.9. ██████████	22
2.10. Dyskontowanie	22
2.11. Korekta połowy cyklu	22
2.12. Próg opłacalności	23
2.13. Analiza wrażliwości	23
3. DANE ŹRÓDŁOWE	26
3.1. Charakterystyka populacji	26
3.2. Śmiertelność naturalna	26
3.3. Efektywność interwencji	26
3.3.1. Czas trwania leczenia (ToT)	28

3.3.2.	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	32
3.3.3.	Całkowite przeżycie (OS).....	34
3.4.	Użyteczności stanów zdrowia	38
3.4.1.	Jakość życia zależna od wystąpienia progresji choroby	38
3.4.2.	Jakość życia zależna od czasu do zgonu	39
3.4.3.	Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.....	40
3.5.	Koszty.....	41
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	43
4.1.	Założenia.....	43
4.2.	Zasada działania	44
4.3.	Opcje modelu	45
5.	WYNIKI	48
■	48
■	48
■	48
■	49
■	51
■	51
■	54
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	58
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	58
■	61
■	61
■	63
7.	WALIDACJA.....	65
7.1.	Walidacja wewnętrzna	65
7.2.	Walidacja konwergencji.....	65
7.3.	Walidacja zewnętrzna	66
■	68
9.	OGRANICZENIA.....	71
10.	DYSKUSJA	72
11.	BIBLIOGRAFIA	74
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	76

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	79
ANEKS A.....	82
A.1. Strategie wyszukiwania.....	82
A.1.1. Analizy ekonomiczne	82
A.1.2. Użyteczności.....	85
A.2. Parametry modelu.....	88
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	89
A.4. Śmiertelność naturalna	90

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium Informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Bayesowskie kryterium Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DTX	Docetaksel (<i>Docetaxel</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IPCW	Inverse Probability Censoring Weight (<i>Inverse Probability Censoring Weight</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KN045	Akronim badania (<i>KEYNOTE-045</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PEMB	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PL	Program Lekowy
PTX	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure
█	█
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>The Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>)
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)
VIN	Winflunina (<i>Vinflunine</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pembrolizumabu (preparat Keytruda®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Interwencja

Keytruda® (pembrolizumab) w dawce zgodnej z ChPL, tj. 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 min.

Komparatory

- paklitakselu oraz
- docetaksel w dawce zgodnej z dostępnymi dowodami naukowymi i/lub ChPL.

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o zaadaptowany model dostarczony przez Zamawiającego, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywnym horyzoncie czasowym.

Skonstruowany model kohortowy został zaprojektowany z zastosowaniem metodyki *Partitioned Survival Model* (PSM), w która dzieli symulację przebiegu choroby na poszczególne stany. W niniejszym modelu rozkład kohorty określony jest na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS). Dodatkowo czas trwania leczenia modelowany jest za pomocą krzywych czasu trwania leczenia (ToT).

Na tej podstawie wyróżniono trzy stany zdrowia:

- brak progresji (*progression-free*), zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się pacjenci rozpoczynający leczenie do momentu wystąpienia progresji lub zgonu,
- progresja choroby (*progressive disease*), zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby,
- zgon.

Efektywność PEMB i komparatorów oparto na danych zawartych w oryginalnym modelu. Efektywność określona jest przez krzywe PFS (przeżycie wolne od progresji) i OS (przeżycie całkowite). Dane dotyczące przebiegu krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS oszacowane zostały na podstawie danych surowych z badania KN045 przez autorów oryginalnego modelu [1], niezależnie dla pembrolizumabu i komparatora.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyznaczono zdrowotne (w postaci lat życia – LY oraz lat życia skorygowanych jakością – QALY) i osobno dla interwencji i komparatorów oraz wyznaczono wyniki inkrementalne. Wnioskowanie oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), na ich podstawie wyznaczono również cenę progową dla Keytruda®.

W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów.

■ Wyniki

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted content]

Wyniki analizy podstawowej

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że zarówno [REDACTED] [REDACTED] stosowanie PEMB zamiast PTX/DTX wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem życia skorygowanym o jakość (oraz z wydłużeniem przeżycia bez względu na jakość), ale również z większymi kosztami związanymi z terapią. Preparat Keytruda® stwarza uzasadnioną nadzieję na dłuższe przeżycie skorygowane o jakość (oraz bez względu na jakość) w grupie pacjentów z nowotworem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pembrolizumabu (preparat Keytruda®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Interwencja

Keytruda® (pembrolizumab) w dawce zgodnej z ChPL, tj. 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 min.

Komparatory

- paklitakselu oraz
- docetaksel w dawce zgodnej z dostępnymi dowodami naukowymi i/lub ChPL.

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Rak urotelialny (*urothelial carcinoma*) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, zwanego także nabłonkiem urotelialnym, wyściełającego pęcherz oraz drogi moczowe. Zgodnie z klasyfikacją wg kodów ICD-10, nowotwór ten może obejmować:

- miedniczkę nerkową (ICD-10: C65)
- moczowód (ICD-10: C66)
- pęcherz moczowy (ICD-10: C67)
- inne i nieokreślone narządy układu moczowego np. cewkę moczową (ICD-10: C68) [2].

Powyższa klasyfikacja wg ICD-10, nie pozwala na odróżnienie nowotworów pochodzenia urotelialnego od nowotworów o innym typie etiologii (np. raka płaskonabłonkowego lub gruczolowego). Zgodnie z dostępnymi danymi literaturowymi przyjmuje się jednak, iż rak urotelialny pęcherza stanowi ok. 90% wszystkich rozpoznawanych nowotworów pęcherza moczowego, jak również >90% wszystkich nowotworów urotelialnych układu moczowego i w związku z powyższym ma on największe znaczenie kliniczne. Pozostałe nowotwory urotelialne, obejmujące miedniczkę nerkową, moczowody czy cewkę moczową występują znacznie rzadziej, łącznie u <10% pacjentów. Podobnie nowotwory pęcherza moczowego pochodzenia innego niż urotelialne, tj. płaskonabłonkowego oraz gruczolowego są rozpoznawane u odpowiednio <8% oraz <2% pacjentów [2].

Ze względu na lokalizację, rak urotelialny można podzielić na raka urotelialnego górnych dróg moczowych (UTUC, *upper tract urothelial carcinoma*), który obejmuje miedniczki nerkowe i moczowody oraz raka urotelialnego dolnych dróg moczowych (LTUC, *lower tract urothelial carcinoma*) z lokalizacją w pęcherzu lub cewce moczowej. Z kolei ze względu na stopień zaawansowania histologicznego, rak urotelialny dzieli się na:

- raka śródnabłonkowego (*in situ*),
- raka powierzchniowego (tj. brodawczaki), nienaciekającego na ściany mięśniówki (*non-invasive*),
- raka naciekającego na mięśniówkę (*invasive*) [2].

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC18 [2].

Mechanizm działania: pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1

i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [2].

Wskazania do stosowania: pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny [2]

Ponadto pembrolizumab wskazany jest:

- w monoterapii u dorosłych pacjentów do leczenia raka urotelialnego, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę,
- do leczenia zaawansowanego czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
- do leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie klasycznego chłoniaka Hodgkina,
- do leczenia niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami,
- do leczenia płaskonabłonkowego raka szyi i głowy (szczegóły w ChPL pembrolizumabu) [2].

Dawkowanie: pembrolizumab należy podawać pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Zalecana dawka pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego to 200 mg co 3 tyg., podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 min. Istnieje możliwość modyfikacji dawki, zgodnej z ChPL, w zależności od indywidualnej tolerancji pembrolizumabu przez pacjenta [2].

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Keytruda® po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Merck Sharp & Dohme B.V. dnia 17 lipca 2015 r. We wskazaniu obejmującym populację docelową lek został dopuszczony do obrotu dnia 24 sierpnia 2017 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [2].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Keytruda® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu, jest natomiast finansowany w ramach programów lekowych w następujących wskazaniach: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (zał. B.6) oraz leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (zał. B.59) [2]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Keytruda® (Merck Sharp & Dohme B.V.) [2].

1.4. Komparatory

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [2].

Wybór komparatorów oparto na wynikach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [2]. Analiza aktualnej praktyki klinicznej wykazała, że do najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych w Polsce

należą: paklitaksel i docetaksel. Opcje te są finansowane ze środków publicznych – paklitaksel w ramach katalogu C leków refundowanych, natomiast docetaksel w ramach JGP. Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują na istnienie randomizowanych badań klinicznych porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję z paklitakselem i docetakselem. Mając na uwadze powyższe argumenty paklitaksel i docetaksel zostały uznane za komparatory dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA [2].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

1.4.1. Paklitaksel

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty przeciwnowotworowe (taksany), kod ATC: L01CD01 [2].

Mechanizm działania: paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, sprzyjającym polimeryzacji tubuliny w mikrotubule i zapobiegającym ich depolimeryzacji. Tym samym paklitaksel prowadzi do stabilizacji mikrotubul, co hamuje prawidłową dynamiczną reorganizację sieci mikrotubul w komórce, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórki związanych z interfazą i podziałami mitotycznymi. Ponadto paklitaksel sprzyja powstawaniu nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie całego cyklu komórkowego oraz gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy [2].

Wskazania do stosowania: paklitaksel jest wskazany w leczeniu u pacjentów z rakiem jajnika, z rakiem piersi, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc oraz u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (szczegóły w ChPL) [2].

Dawkowanie: paklitaksel należy podawać pod kontrolą doświadczonego w chemioterapii lekarza wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych z dostępem do sprzętu pomocniczego i leków na wypadek wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Przed jego podaniem, należy zastosować premedykację zawierającą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe oraz antagonistów receptora H₂. Ze względu na brak wskazania paklitakselu w raku urotelialnym, w ChPL brak jest szczegółów odnośnie dawkowania w tym schorzeniu. W badaniu KEYNOTE-045 paklitaksel podawano w dawce 175 mg/m² pc. dożylnie w pierwszym dniu każdego 3-tygodniowego cyklu [2].

Status refundacyjny w Polsce: produkty lecznicze Paclitaxel Kabi®, Paclitaxel-Ebewe®, Paclitaxel Accord® i Sindaxel® są obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach WLR C.47. Lek wydawany jest bezpłatnie. Produkt leczniczy Paclimedac® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [2].

1.4.2. Docetaksel

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, kod ATC: L01CD02 [2].

Mechanizm działania: docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy [2].

Wskazania do stosowania: docetaksel jest wskazany w leczeniu u pacjentów z rakiem piersi, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, u pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego, u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka oraz u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (szczegóły w ChPL) [2].

Dawkowanie: docetaksel należy podawać pod kontrolą doświadczonego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej lekarza, wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych. Ze względu na brak wskazania docetakselu w raku urotelialnym, w ChPL brak jest szczegółów odnośnie dawkowania w tym schorzeniu. W badaniu KEYNOTE-045 docetaksel podawano w dawce 75 mg/m² pc. dożylnie w pierwszym dniu każdego 3-tygodniowego cyklu [2].

Status refundacyjny w Polsce: obecnie produkty lecznicze zawierające docetaksel są refundowane w przedmiotowym wskazaniu w ramach świadczeń szpitalnych finansowanym w ramach JGP [2].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

W ramach analizy klinicznej [3] przedstawiono wyniki badania randomizowanego KN045, porównującego efekty leczenia pembrolizumabem z grupą kontrolną obejmującą monoterapię winfluniną lub docetakselem lub paklitakselem (przypisywaną pacjentowi na podstawie wyboru lekarza). W zakresie przeżycia całkowitego odnotowano istotną statystycznie poprawę na korzyść pembrolizumabu (HR=0,73, p-wartość = 0,002 [4]). W niniejszej analizie winflunina nie jest rozważana jako komparator, dlatego w analizie klinicznej przeprowadzono dodatkowo obliczenia wyniku łącznego porównania pembrolizumabu z grupą pacjentów przyjmujących paklitaksel lub docetaksel - wynik ten również wskazuje na istotną statystycznie poprawę przeżycia w ramieniu pembrolizumabu (HR=0,76, 95% CI [0,61; 0,95] [3]).

Biorąc pod uwagę powyższe, została wykazana wyższość pembrolizumabu nad komparatorami w ramach randomizowanego badania. Przeprowadzono zatem analizę kosztów-użyteczności z wynikiem w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi HTA [6], w analizie równolegle przeprowadzono analizę kosztów-efektywności w odniesieniu do zyskanych lat życia.

2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dokonano adaptacji modelu *Cost-Effectiveness Model of Pembrolizumab Compared to Alternative Chemotherapy in Patients with Metastatic or Locally Advanced/Unresectable Urothelial Cancer that has Recurred or Progressed Following Platinum-Containing Chemotherapy in the United States of America* (nazywanego dalej modelem oryginalnym) dostarczonego przez Zamawiającego. Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów, wejściowej charakterystyki populacji (masy ciała oraz powierzchni ciała pacjenta) oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. A.1.1). Zmodyfikowano sposób naliczania kosztów terapii stosowanych po wystąpieniu progresji oraz kosztów terminalnych oraz dodano specyficzny dla polskich warunków sposób naliczania kosztu podania i monitorowania. Ponadto do modelu dodano kalkulator ceny progowej (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [5]). Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

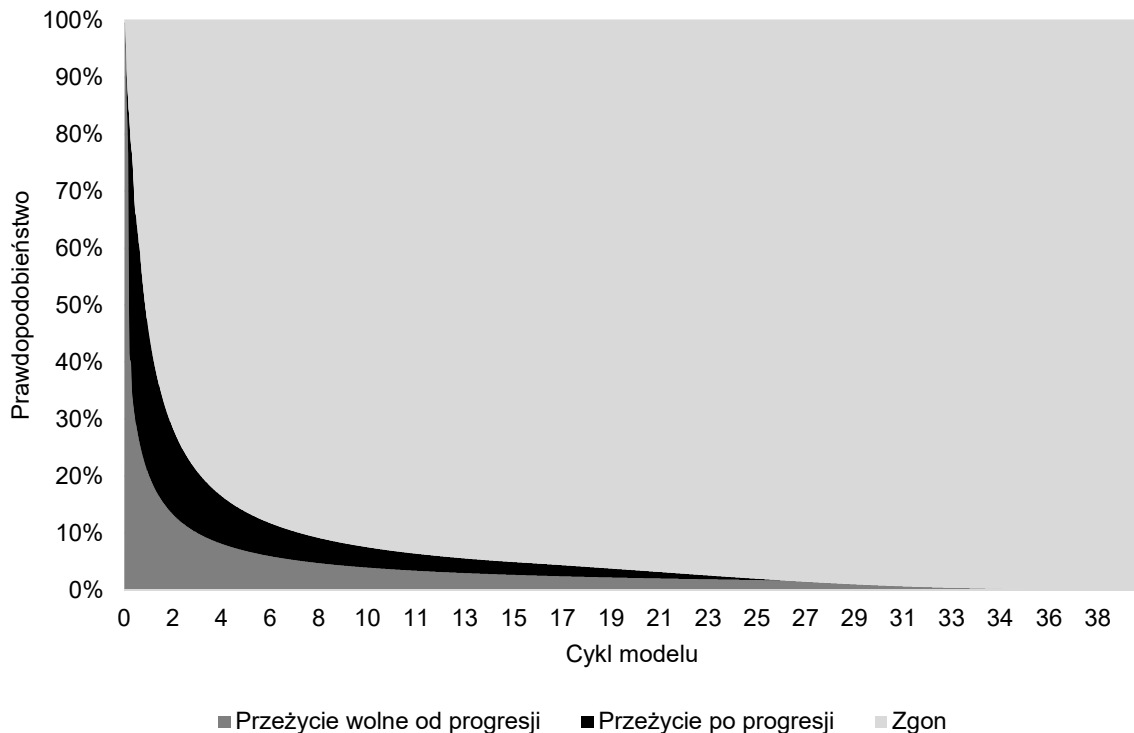
Skonstruowany model kohortowy został zaprojektowany z zastosowaniem metodyki *Partitioned Survival Model* (PSM), w która dzieli symulację przebiegu choroby na poszczególne stany, jednak w odróżnieniu od modelu Markowa nie wymaga określenia i nie określa prawdopodobieństw przejścia. Podział na stany uzyskany jest poprzez bezpośrednie wykorzystanie wyników badania w postaci krzywych przeżycia (krzywych Kaplana-Meiera lub ich ekstrapolacji), odejmując od siebie w kolejnych punktach czasowych wartości krzywych związanych z poszczególnymi punktami końcowymi: od najmniej złożonego, zgonu, do najbardziej złożonego, np. przeżycia bez progresji i porzucenia leczenia a na końcu biorąc dopełnienie do jedności wyznaczające pacjentów, którzy zmarli.

W niniejszym modelu rozkład określony jest na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Dodatkowo czas trwania leczenia modelowany jest za pomocą krzywych czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*). Na tej podstawie wyróżniono trzy stany zdrowia:

- brak progresji (*progression-free*), zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się pacjenci rozpoczynający leczenie do momentu wystąpienia progresji lub zgonu,
- progresja choroby (*progressive disease*), zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby,
- zgon.

Na wykresie poniżej przedstawiono schematycznie przebieg symulacji – odsetek pacjentów w danym stanie w kolejnych cyklach (Wykres 1).

Wykres 1.
Schemat rozkładu kohorty w czasie symulacji modelu



W modelu wyznaczane są wyniki zdrowotne w postaci QALY oraz LY (lata życia, ang. *life-years*). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu i komparatora (monoterapii paklitakselem lub docetakselem) oraz użyteczności stanów zdrowia modelowane są w oparciu o wyniki badania KN045 [7].

2.3. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

2.4. Porównywane interwencje

2.4.1. Paklitaksel

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, sprzyjającym polimeryzacji tubuliny w mikrotubule i zapobiegającym ich depolimeryzacji. Tym samym paklitaksel prowadzi do stabilizacji mikrotubul, co hamuje prawidłową dynamiczną reorganizację sieci mikrotubul w komórce, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórki związanych z interfazą i podziałami mitotycznymi. Ponadto paklitaksel sprzyja powstawaniu nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie całego cyklu komórkowego oraz gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy [2].

Paklitaksel jest wskazany w leczeniu u pacjentów z rakiem jajnika, z rakiem piersi, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc oraz u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (szczegóły w ChPL) [2].

Produkty lecznicze Paclitaxel Kabi®, Paclitaxel-Ebewe®, Paclitaxel Accord® i Sindaxel® są obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach WLR C.47. Lek wydawany jest bezpłatnie. Produkt leczniczy Paclimedac® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [2].

2.4.2. Docetaksel

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy [2].

Docetaksel jest wskazany w leczeniu u pacjentów z rakiem piersi, u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, u pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego, u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka oraz u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (szczegóły w ChPL) [2].

Obecnie produkty lecznicze zawierające docetaksel są refundowane w przedmiotowym wskazaniu w ramach świadczeń szpitalnych finansowanym w ramach JGP [2].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia pacjentów za leki. W związku z tym, perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Techniczny horyzont czasowy w modelu ustalono na 20 lat. Biorąc pod uwagę czas przeżycia pacjentów z w leczeniu rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami 20 letni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [6].

Dodatkowo horyzont czasowy analizy został poddany jednokierunkowej analizie wrażliwości. W scenariuszu Horizon przetestowano długość horyzontu czasowego wynoszącego 2 lata, zgodną z planowanym czasem trwania leczenia pembrolizumabem w badaniu KN045.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badania klinicznego KN045 uwzględnionego w analizie klinicznej [3]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas trwania leczenia (ToT),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Źródła danych, z których zaczerpnięto wartości efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Efektywność i śmiertelność	KN045 [7]
Użyteczności stanów zdrowia	KN045 [7]
Zdarzenia niepożądane	KN045 [7]

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków, koszty diagnostyki,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty opieki paliatywnej,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [8].

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych zakładający 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 1 tydzień, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [6].

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 zł [9].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej

zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (powierzchnia ciała) oraz długości trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład normalny; zmienne te są skupione symetrycznie wokół wartości średniej,
- dla odsetków (aktywne leczenie w kolejnej linii, częstość występowania zdarzeń niepożądanych), parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1,
- dla parametrów dopasowanych krzywych OS, PFS oraz ToT przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych.

Na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości dla odsetków, proporcji i prawdopodobieństw p wyznaczono wartości odchylenia standardowego (SD), przy założeniu rozkładu zero-jedynkowego wzorem $\sqrt{p(1-p)}$. W celu wyznaczenia wartości błędu standardowego na podstawie odchylenia standardowego zastosowano ogólną formułę $SE = SD/\sqrt{N}$, gdzie N to liczebność próbki szacowanego parametru. W przypadku, gdy nie było możliwości oszacowania wartości błędu standardowego przyjęto jego wartość na poziomie 10% wartości średniej modelowanego parametru.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- średniej powierzchni ciała pacjentów,
- odsetka aktywnie leczonych w kolejnej linii,
- metody dostosowania krzywej OS dla PTX/DTX (lub braku dostosowania),

- punktu odcięcia krzywej PFS (oraz odpowiadającego do punktu odcięcia najlepiej dopasowanego rozkładu),
- rozkładu dopasowanego do krzywej PFS dla PEMB (od 15. tygodnia),
- rozkładu dopasowanego do krzywej PFS dla PTX/DTX (od 15. tygodnia),
- punktu odcięcia krzywej OS (oraz odpowiadającego do punktu odcięcia najlepiej dopasowanego rozkładu),
- rozkładu dopasowanego do krzywej OS dla PEMB (od 32. tygodnia),
- rozkładu dopasowanego do krzywej OS dla PTX/DTX (od 32. tygodnia),
- rozkładu krzywej ToT PEMB,
- rozkładu krzywej ToT dla PTX/DTX,
- sposobu uwzględnienia użyteczności w modelu,
- wartości użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów podania leków,
- kosztów monitorowania i diagnostyki w programie lekowym,
- kosztów kolejnej linii leczenia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Średnia powierzchnia ciała

Średnia powierzchnia ciała pacjentów została zaczerpnięta z analizy wpływu na budżet [8]. Zgodnie z zawartymi w niej informacjami, w ramach analizy podstawowej została uwzględniona wartość z modelu oryginalnego [1]. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla wartości odnotowanej w analizie weryfikacyjnej dla leku Opdivo® [10]. Wartości wykorzystane w każdym ze scenariuszy zaprezentowano poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów z rakiem urotelialnym – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Wartość	Źródło danych
Podstawowy	█ m ²	Oryginalny model [1]
Analiza wrażliwości (scenariusz BSA)	1,81 m ²	Analiza dla Opdivo [10]

3.2. Śmiertelność naturalna

W modelu zastosowano korektę przeżycia całkowitego o śmiertelność naturalną. Dane odnośnie śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych na stronie GUS tablic trwania życia na lata 1990–2017 [11]. Odnalezione dane zamieszczono w rozdziale A.1 (Tabela 39). Do obliczeń wykorzystano dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu. W opublikowanych danych uwzględniono różne prawdopodobieństwa zgonu dla obu płci. Ze względu na brak takiego rozróżnienia w modelu, wartości te zostały zważone odsetkiem kobiet i mężczyzn dożywających danego wieku. W ten sposób otrzymano wspólne prawdopodobieństwo zgonu dla mężczyzn i kobiet. Następnie na podstawie otrzymanych wartości, wykorzystując rozkład wykładniczy obliczono prawdopodobieństwo zgonu przypadające na tydzień. Otrzymane wartości zaprezentowano w tabeli zamieszczonej w rozdziale A.1 (Tabela 40).

3.3. Efektywność interwencji

Efektywność PEMB i komparatorów oparto na danych zawartych w oryginalnym modelu [1]. Efektywność określona jest przez krzywe PFS (przeżycie wolne od progresji) i OS (przeżycie całkowite). Dane dotyczące przebiegu krzywych dla OS i PFS oszacowane zostały na podstawie

danych surowych z badania KN045 przez autorów oryginalnego modelu [1], niezależnie dla pembrolizumabu i komparatora.

W celu oszacowania efektów zdrowotnych w horyzoncie czasowym analizy (wykraczającym poza czas obserwacji w badaniu KN045) autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili ekstrapolację danych przy zastosowaniu krzywych parametrycznych. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodne z rozkładem Weibulla, wykładniczym, log-normalnym, log-logistycznym, Gompertza oraz uogólnionym gamma. Krzywe zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, *Bayesian Information Criterion*) oraz dopasowanie wizualne. Dodatkowo przetestowano zasadność stosowania modelu proporcjonalnych hazardów w celu wyboru między modelem proporcjonalnych hazardów a niezależnym dopasowaniem dla poszczególnych interwencji. Oceniono również wykres skumulowanych funkcji hazardu oraz zlogarytmowanych skumulowanych funkcji hazardu.

W badaniu KN045 (w ramieniu kontrolnym) pacjenci, zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego, byli przypisywani do monoterapii paklitakselem, docetakselem lub winfluniną i nie przeprowadzono randomizacji względem tych podgrup [4]. Autorzy oryginalnego modelu dokonali analizy przeżycia pacjentów w ramieniu komparatora w następujących wariantach w zależności od terapii:

- monoterapia za pomocą jednej z dwóch substancji: paklitakselem lub docetakselem (PTX/DTX),
- monoterapia jedną z trzech substancji: paklitakselem, docetakselem lub winfluniną (PTX / DTX / VIN),
- monoterapia paklitakselem (PTX),
- monoterapia docetakselem (DTX),
- monoterapia winfluniną (VIN).

Dodatkowo w badaniu KN045, w przypadku progresji, pacjenci mieli możliwość przejścia na terapię anty PD-1/PD-L1, tzw. *crossover*. Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie dołączonym do oryginalnego modelu, 49/272 pacjentów z ramienia kontrolnego otrzymało w ramach kolejnej terapii leczenie anty PD-1/PD-L1 [1]. Z tego powodu przeżycie po progresji w ramieniu kontrolnym może być zawyżone. Aby zredukować efekt przeszacowania przeżycia, autorzy modelu przeprowadzili dostosowanie danych o przeżyciu pacjentów z ramienia kontrolnego z zastosowaniem statystycznych metod: RPSFT (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*), IPCW, (ang. *inverse probability censoring weight*) oraz dwuetapowego dostosowania. Warianty oszacowania z dostosowaniem są dostępne dla scenariuszy: PTX/DTX, PTX / DTX / VIN oraz VIN.

Jedynym wariantem, który nie narusza randomizacji jest wariant PTX/DTX/VIN, jednak winflunina nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Dodatkowo w publikacji Bellmunt 2017 [4], prezentującej wyniki badania KN045 w przeprowadzonej analizie w podgrupach względem przeżycia całkowitego otrzymano następujące wartości współczynnika HR: 0,76 (95% CI 0,55–1,04) w porównaniu z PTX, 0,76 (95% CI 0,55–1,05) w porównaniu z DTX oraz 0,69 (95% CI 0,51–0,94) w porównaniu z VIN.

Wyniki te świadczą o porównywalnej skuteczności PEMB w porównaniu z PTX oraz DTX oraz o odmiennej, nieco wyższej skuteczności w porównaniu z VIN. Oznacza to, że uwzględnienie efektywności PTX/DTX/VIN mogłoby zawyżać wyniki PEMB – wariant PTX/DTX/VIN w modelu daje wyższe wyniki zdrowotne w porównaniu do PTX/DTX. Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie podstawowej nie wykorzystano efektywności PTX/DTX/VIN. W badaniu KN045 początkowy rozkład pacjentów w ramieniu kontrolnym wyniósł odpowiednio po 84 pacjentów stosujących DTX i PTX oraz 87 pacjentów stosujących VIN. Rozkład ten niekoniecznie odzwierciedla warunki polskie, jednak w analizie wpływu na budżet [8] przyjęto równy rozkład terapii DTX oraz PTX. Mając na uwadze spójność z AWB oraz brak przeprowadzania dostosowania przeżycia ze względu na *crossover* wariantów efektywności bazujących odrębnie na PTX oraz DTX, w analizie podstawowej uwzględniono efektywność PTX/DTX z dostosowaniem przeżycia według podejścia dwuetapowego. Autorzy modelu oryginalnego, na podstawie dokumentu NICE [12], wskazują dwuetapowe dostosowanie jako charakteryzujące się najmniejszą tendencją do zaburzenia wyników. W analizie wrażliwości przetestowano również pozostałe metody dostosowania RPSFT, IPCW oraz brak dostosowania.

W dalszych podrozdziałach opisany został proces ekstrapolacji oraz selekcji modeli dopasowanych do krzywych OS, PFS, ToT dla PEMB oraz PTX/DTX.

Poniżej zaprezentowano zastosowane w analizie wzory funkcji parametrycznych (Tabela 3).

Tabela 3.
Wzory funkcji parametrycznych zastosowane w analizie

Rozkład	Wzór funkcji przeżycia	Par 1	Par 2	Par 3
Wykładniczy	$S(t) = \exp(-\lambda t)$	$\lambda = \exp(-Par\ 1)$	-	-
Weibulla	$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha\right)$	$\beta = \exp(Par\ 1)$	$\alpha = \exp(-Par\ 2)$	-
Log-normalny	$S(t) = 1 - F(t, \mu, \sigma)$	$\mu = Par\ 1$	$\sigma = \exp(Par\ 2)$	-
Log-logistyczny	$S(t) = \left(1 + \exp\left(\frac{\ln(t) - \mu}{s}\right)\right)^{-1}$	$\mu = Par\ 1$	$s = \exp(Par\ 2)$	-
Gompertza	$S(t) = \exp\left(-\frac{\eta}{\beta}(\exp(\beta t) - 1)\right)$	$\beta = Par\ 1$	$\eta = \exp(Par\ 2)$	-
Uogólniony gamma	$S(t) = \begin{cases} G(t), & Q < 0 \\ 1 - G(t), & Q \geq 0 \end{cases}$ gdzie $G(t) = \Gamma\left((-Q)^{-2} \exp\left(Q \frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right), (-Q)^{-2}, 1\right)$	$\mu = Par\ 1$	$\sigma = \exp(Par\ 2)$	$Q = Par\ 3$

Czas t liczony w tygodniach. F, Γ – to odpowiednio dystrybuanty rozkładów log-normalnego oraz gamma zaimplementowane w aplikacji Microsoft Excel 2010 oraz nowszych

3.3.1. Czas trwania leczenia (ToT)

Leczenie porównywanymi interwencjami w badaniu KN045 pacjenci otrzymywali do momentu stwierdzenia progresji (zgodnie z kryteriami RECIST), wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności,

decyzji lekarza o zakończeniu leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu a dodatkowo w przypadku pembrolizumabu przez maksymalnie 2 lata. Niektórzy pacjenci, w stabilnym stanie klinicznym, na podstawie decyzji badacza kontynuowali leczenie pembrolizumabem po progresji. Biorąc pod uwagę powyższe oraz kryteria zakończenia leczenia w zaproponowanym programie lekowym, bardziej adekwatne dla oszacowania kosztów leczenia jest określenie odrębnie czasu trwania leczenia na podstawie krzywych ToT.

W badaniu KN045 maksymalny czas trwania terapii pembrolizumabem wynosił dwa lata, jednak nie zostało to odzwierciedlone w projekcie programu lekowego oraz ChPL pembrolizumabu [13]. Krzywe Kaplana-Meiera ToT osiągnęły pełną dojrzałość w badaniu KN045. Ze względu na ograniczenie czasu terapii w ramieniu PEMB około 105 tygodnia następuje gwałtowny spadek (Wykres 2).

Wykres 2.

Wykres krzywej czasu leczenia pacjentów z ramienia PEMB w badaniu KN045



Wobec tego, pomimo pełnej dojrzałości krzywej Kaplana-Meiera, bardziej zgodne z praktyką kliniczną będą dopasowane krzywe parametryczne uwzględniające prawdopodobieństwo dowolnie długiego czasu trwania leczenia. Ponadto zastosowanie krzywych parametrycznych pozwala na ocenienie niepewności czasu trwania leczenia w ramach PSA. Poniżej przedstawiono na wykresie dopasowane rozkłady oraz krzywą Kaplana-Meiera (Wykres 3) oraz otrzymane parametry krzywych wraz z wartościami statystyk AIC, BIC (Tabela 4).

Wykres 3.
Wykres krzywej czasu leczenia pacjentów stosujących PEMB w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami

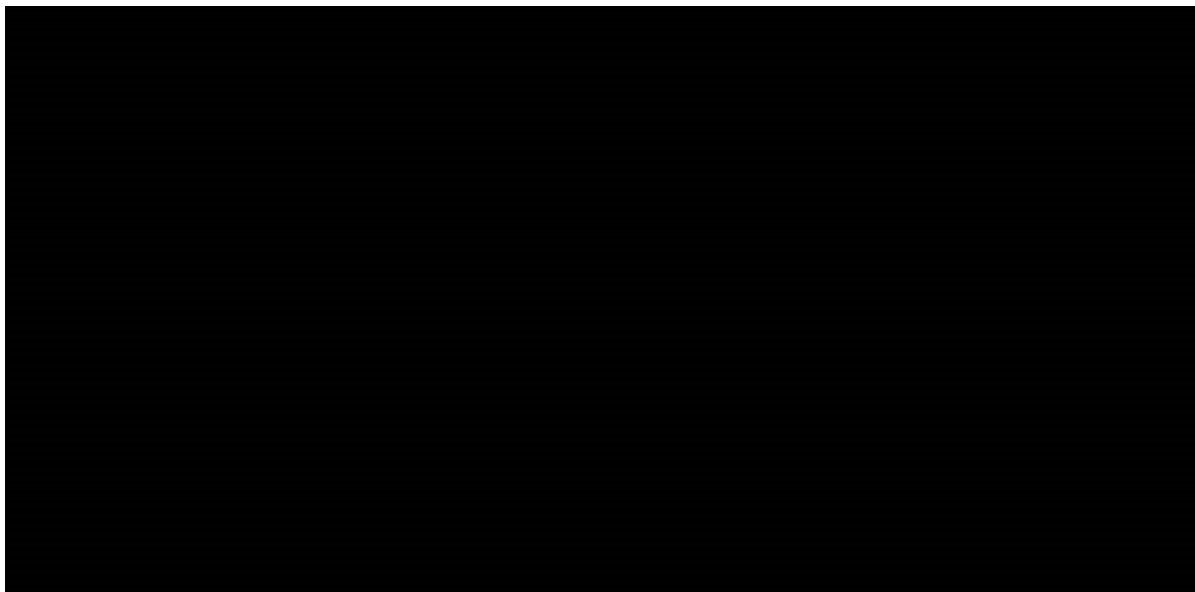


Tabela 4.
Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej ToT dla PEMB oraz miar dopasowania AIC, BIC

Rozkład	Parametr 1	Parametr 2	AIC	BIC
Wykładniczy	████		████	████
Weibulla	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████

Dopasowanie rozkładem uogólnionym gamma nie powiodło się ze względu na brak zbieżności

Najlepiej dopasowanym rozkładem pod względem kryteriów AIC oraz BIC jest rozkład Weibulla. Rozkład log-normalny jest drugi pod względem AIC oraz trzeci pod względem BIC, ale lepiej wizualnie dopasowuje się do etapu krzywej Kaplana-Meiera przed nagłym spadkiem wartości (związany z przewidzianym w protokole badania zakończeniem leczenia PEMB). Jednak wybór rozkładu log-normalnego skutkowałby zawyżonym czasem trwania leczenia względem najlepiej dopasowanej krzywej PFS dla PEMB (rodz. 3.3.2). W związku z tym w analizie podstawowej wykorzystano rozkład Weibulla, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano rozkład log-normalny oraz wykorzystanie bezpośrednio krzywej Kaplana-Meiera.

Poniżej przedstawiono dopasowane krzywe parametryczne dla PTX/DTX (Wykres 4, Tabela 5).

Wykres 4.**Wykres krzywej czasu leczenia pacjentów stosujących PTX/DTX w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami****Tabela 5.****Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej ToT dla PTX/DTX oraz miar dopasowania AIC, BIC**

Rozkład	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3	AIC	BIC
Wykładniczy	████	█	█	████	████
Weibulla	████	████	█	████	████
Log-normalny	████	████	█	████	████
Log-logistyczny	████	████	█	████	████
Gompertza	████	████	█	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████

Najlepiej dopasowanym rozkładem pod względem kryteriów AIC oraz BIC jest rozkład uogólniony gamma, nieznacznie gorzej dopasowane są rozkłady Weibulla oraz wykładniczy. Wizualna ocena pozwala stwierdzić, że wszystkie rozkłady poza log-normalnym oraz log-logistycznym nie odbiegają od przebiegu krzywej Kaplana-Meiera. W analizie podstawowej uwzględniono więc rozkład uogólniony gamma, co pozwoli na włączenie do PSA niepewności czasu trwania leczenia, natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono krzywą Kaplana-Meiera.

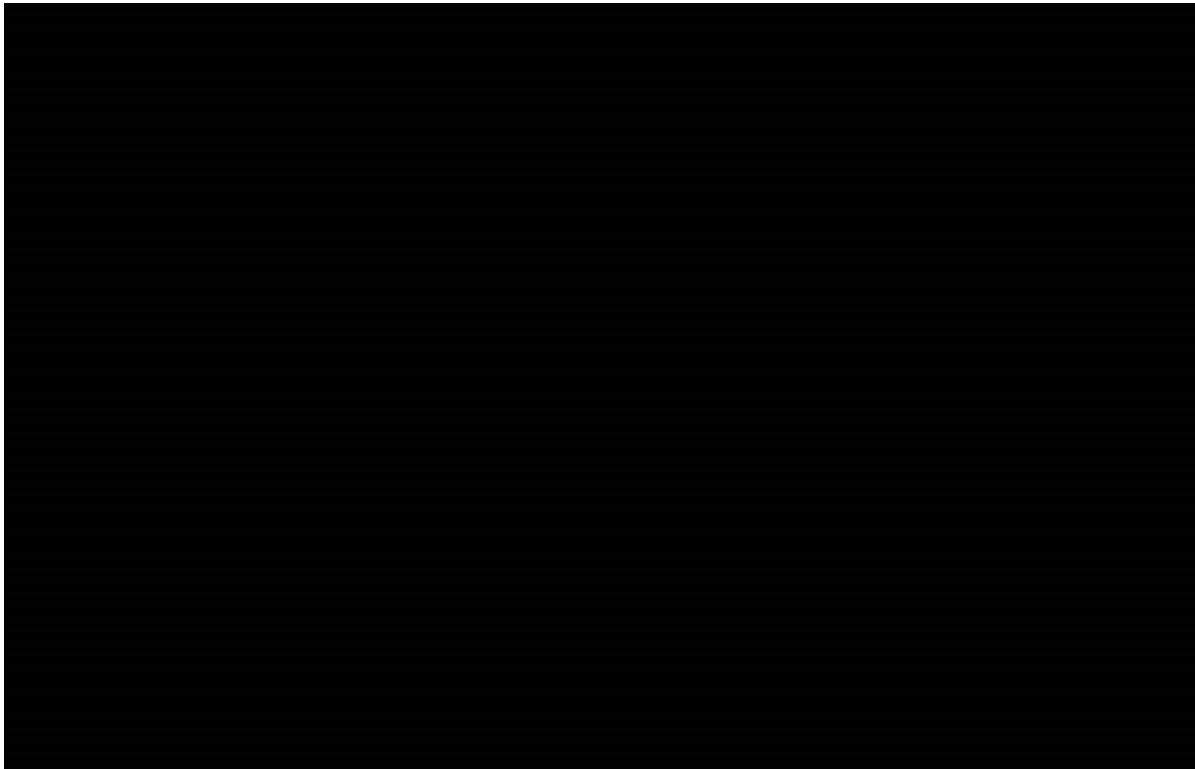
3.3.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W przypadku krzywych PFS zastosowano podejście dwuetapowe polegające na bezpośrednim zastosowaniu krzywych Kaplana-Meiera do pewnego ustalonego punktu odcięcia danych a następnie dopasowanie krzywych parametrycznych począwszy od tego punktu. W oparciu o zachowanie funkcji hazardu zostały uwzględnione następujące punkty czasowe: 9, 15, 21 oraz 27 tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia.

Krzywa Kaplana-Meiera PFS wskazuje na znaczny spadek do 15 tygodnia (Wykres 5). Spadek ten można powiązać z dwoma pierwszymi testami radiograficznymi przeprowadzonymi około 9. tygodnia (± 1 tydzień) oraz 15 tygodnia (± 1 tydzień); w dalszym okresie zmiany krzywej PFS następują systematycznie, bez gwałtownych skoków wartości. Biorąc pod uwagę zachowanie funkcji hazardu krzywych Kaplana-Meiera, autorzy oryginalnego modelu ustalili 15. tydzień jako punkt odcięcia dla analizy podstawowej.

Wykres 5.

Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji PEMB oraz PTX/DTX



W kolejnym kroku przetestowano zasadność założenia proporcjonalnego hazardu krzywych PFS. Używając testu residuów Schoenfelda odrzucono hipotezę o występowaniu proporcjonalnych hazardów (p -wartość $< 0,05$). Wizualna ocena krzywych oraz funkcji hazardu również wskazuje na brak występowania proporcjonalnych hazardów (krzywe przecinają się w początkowym okresie). Ze względu na powyższe dopasowano niezależnie krzywe parametryczne dla PEMB oraz PTX/DTX.

Poniżej przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych do PFS od 15 tygodnia u pacjentów stosujących PEMB (Wykres 6, Tabela 6) oraz PTX.DTX (Wykres 7, Tabela 7).

Wykres 6.

Wykres krzywej PFS pacjentów stosujących PEMB w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 15 tygodnia)

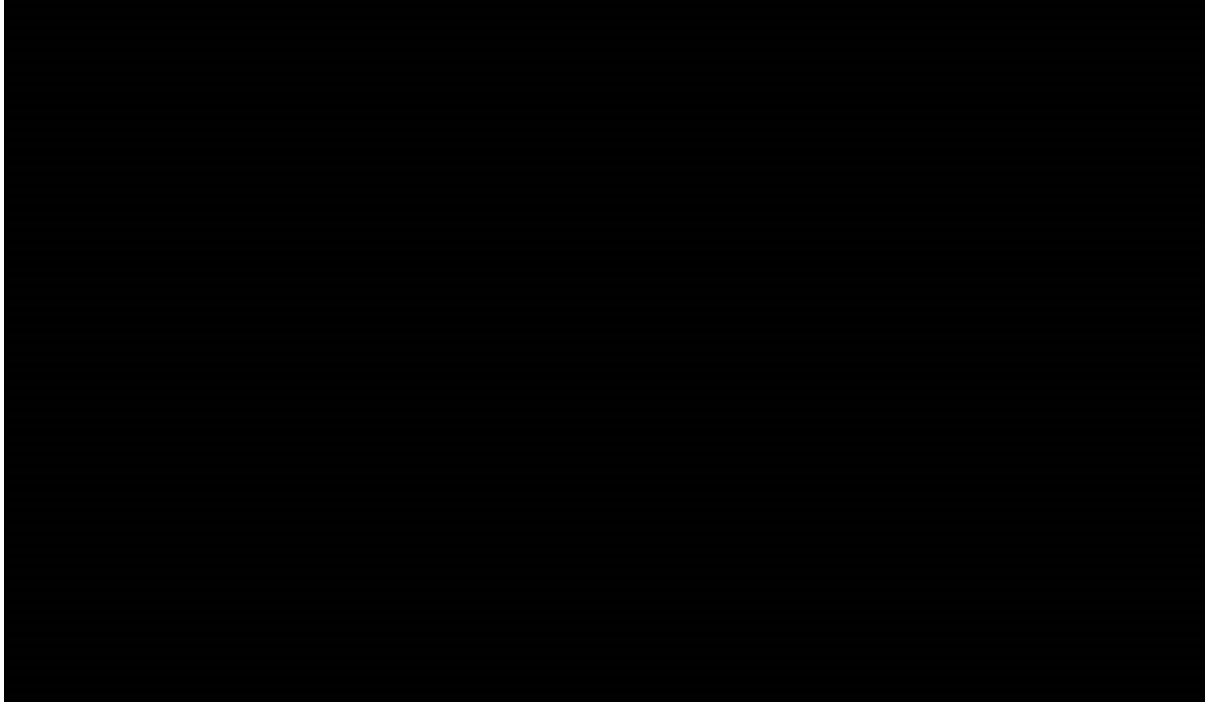


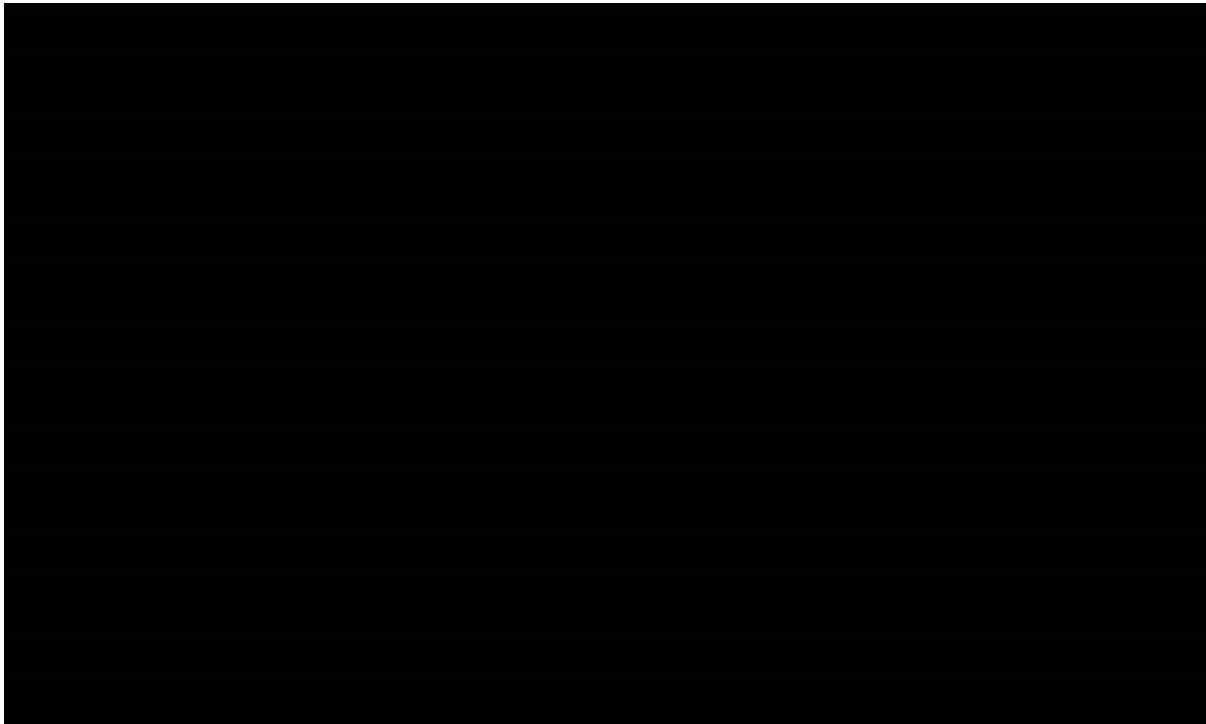
Tabela 6.

Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej PFS od 15 tygodnia dla PEMB oraz miar dopasowania AIC, BIC

Rozkład	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3	AIC	BIC
Wykładniczy	████			████	████
Weibulla	████	████		████	████
Log-normalny	████	████		████	████
Log-logistyczny	████	████		████	████
Gompertza	████	████		████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████

Wykres 7.

Wykres krzywej PFS pacjentów stosujących PTX/DTX w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 15. tygodnia)

**Tabela 7.**

Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej PFS od 15 tygodnia dla PTX/DTX oraz miar dopasowania AIC, BIC

Rozkład	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3	AIC	BIC
Wykładniczy	████			████	████
Weibulla	████	████		████	████
Log-normalny	████	████		████	██
Log-logistyczny	████	████		████	████
Gompertza	████	████		████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████

Najlepiej dopasowanym rozkładem pod względem kryteriów AIC oraz BIC jest rozkład log-logistyczny dla PEMB oraz rozkład wykładniczy dla PTX/DTX. W analizie podstawowej uwzględniono więc rozkłady log-logistyczny oraz wykładniczy, natomiast w analizie wrażliwości drugie i trzecie najlepsze dopasowanie.

3.3.3. Całkowite przeżycie (OS)

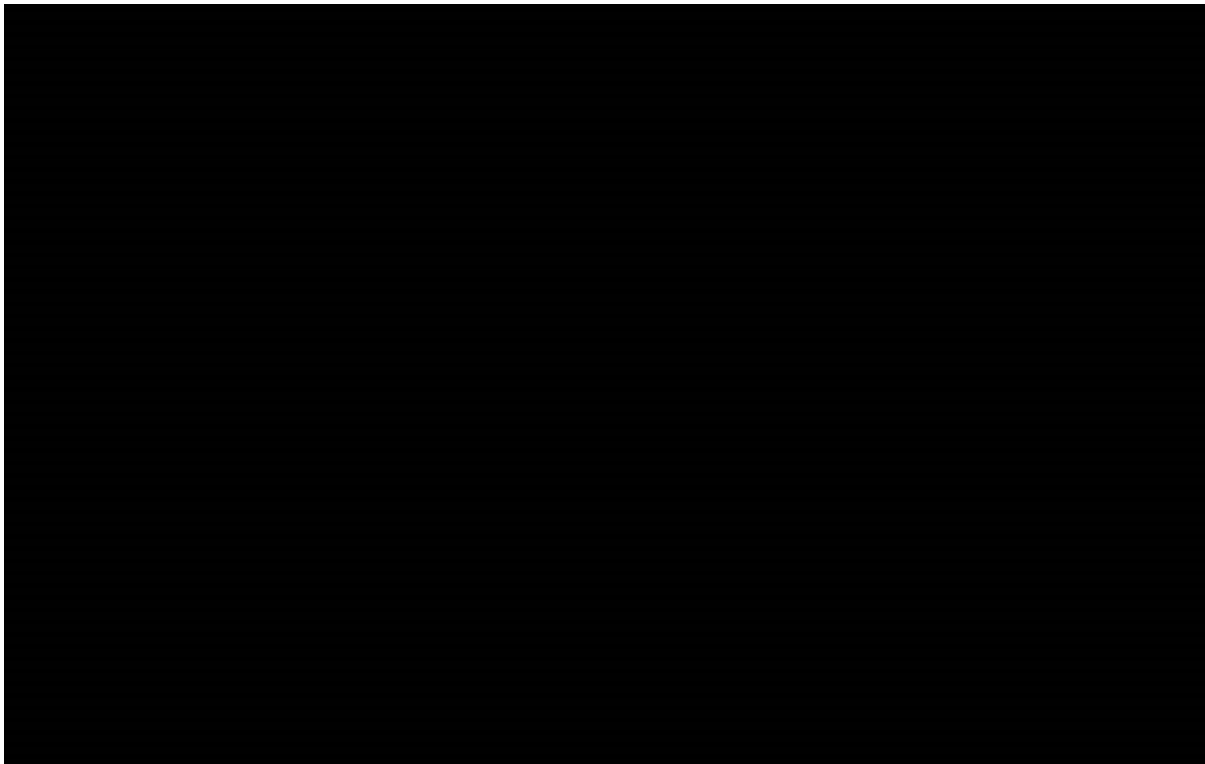
Założenie dotyczące modeli proporcjonalnych hazardów zbadano przy użyciu testu reszduów Schoenfelda. Wynik testu ($p < 0,05$) był wysoce statystycznie istotny, a zatem odrzucono założenie o

proporcjonalnych hazardach. Wizualna inspekcja wykresu skumulowanego hazardu również pokazuje przesłanki skłaniające do odrzucenia założenia o proporcjonalnych hazardach. W związku z tym zastosowano dopasowane oddzielne modele parametryczne dla PEMB i PTX/DTX.

W początkowym okresie badania zaobserwowano nagły spadek przeżycia w grupie PTX/DTX oraz, wcześniej, w grupie PEMB (Wykres 8). W przypadku ekstrapolacji na podstawie danych z całego badanego okresu, mogłaby ona być zaburzona tą początkową tendencją. W związku z czym, podobnie jak w przypadku PFS, zastosowano podejście dwuetapowe.

Wykres 8.

Krzywa OS pacjentów stosujących PEMB oraz pacjentów stosujących PTX/DTX, dostosowana ze względu na crossover metoda dwuetapową



W przypadku analizy podstawowej dla OS zastosowano model dwuetapowy z 32-tygodniową wartością odcięcia. W pierwszej fazie wykorzystano rzeczywiste dane z badań klinicznych KM, a następnie ekstrapolacje długoterminowego OS z wykorzystaniem modeli dopasowanych do pozostałych danych KM po odcięciu w drugiej fazie (Wykres 9, Wykres 10). Punkt odcięcia dla przypadku bazowego wynoszący 32 tygodnie w modelu dwuetapowym określono na podstawie testów wykresów skumulowanych funkcji hazardu. Inne punkty odcięcia w 24 i 40 tygodniu przetestowano w analizie wrażliwości. Należy zaznaczyć, że punkt odcięcia 32 tygodnie jest bardziej konserwatywny względem wyników dla 24 tygodni, za to daje dłuższy okres obserwacji niż okres od 40 tygodni.

Wykres 9.

Wykres krzywej OS pacjentów stosujących PEMB w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 32 tygodnia)

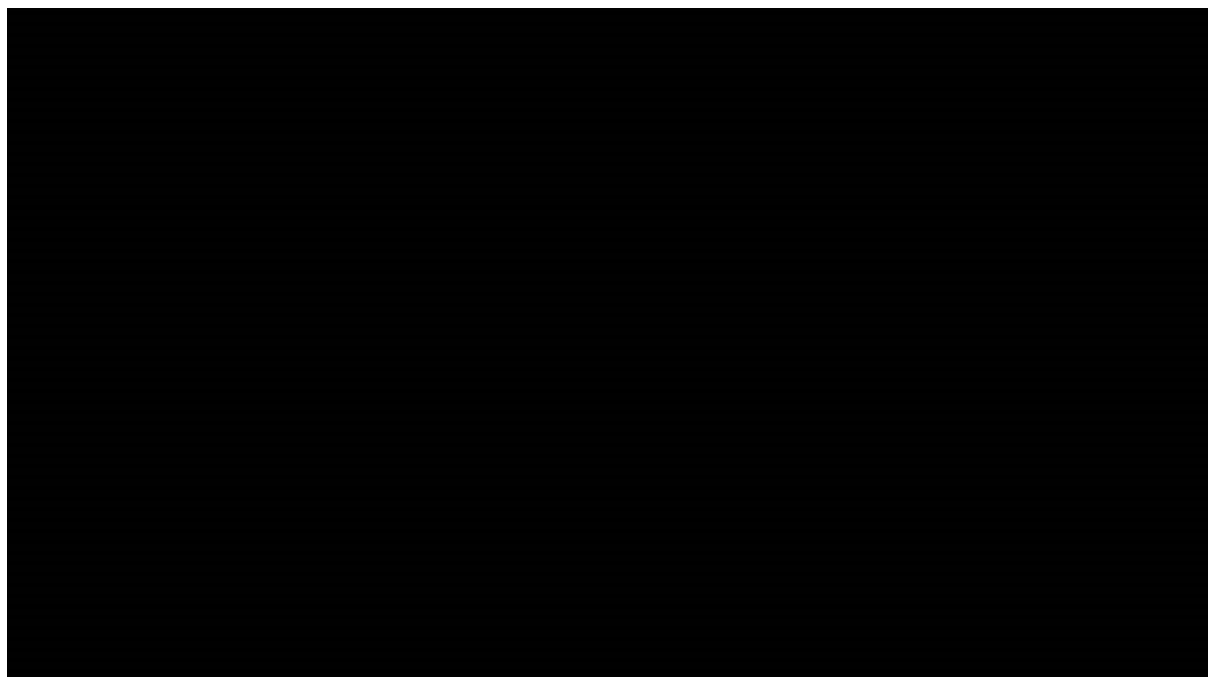


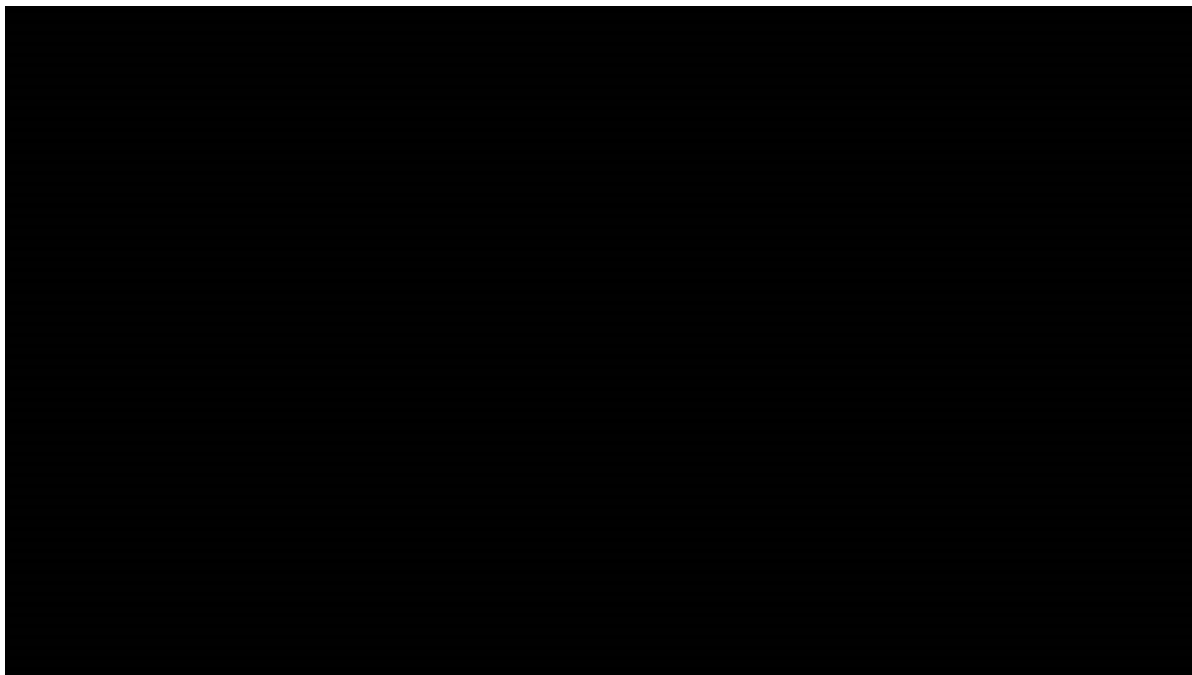
Tabela 8.

Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej OS od 32 tygodnia dla PEMB oraz miar dopasowania AIC, BIC

Rozkład	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3	AIC	BIC
Wykładniczy	████			████	████
Weibulla	████	████		████	████
Log-normalny	████	████		████	████
Log-logistyczny (analiza podstawowa)	████	████		████	████
Gompertza	████	████		████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████

Wykres 10.

Wykres krzywej OS pacjentów stosujących PTX/DTX w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 32 tygodnia z dwuetapowym dostosowaniem)

**Tabela 9.**

Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej OS od 32 tygodnia dla PTX/DTX oraz miar dopasowania AIC, BIC

Rozkład	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3	AIC	BIC
Wykładniczy (analiza podstawowa)	████			████	████
Weibulla	████	████		████	████
Log-normalny	████	████		████	████
Log-logistyczny	████	████		████	████
Gompertza	████	████		████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████

W analizie podstawowej log-logistyczna funkcja parametryczna została wykorzystana po punkcie odcięcia dla pembrolizumabu na podstawie AIC, BIC i oceny wizualnej. W przypadku DTX/PTX funkcja wykładnicza została wykorzystana po punkcie odcięcia na podstawie BIC i kontroli wizualnej. Drugie i trzecie najlepiej dopasowane rozkłady parametryczne zostały przetestowane w analizie wrażliwości.

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, zgodnie z oryginalnym modelem [1], w którym wartości użyteczności zostały określone w oparciu o wyniki badania KN045. Dodatkowo w oryginalnym modelu umożliwiono przeprowadzenie obliczeń w oparciu o wartości użyteczności zdefiniowane w zależności od czasu pozostałego do zgonu pacjenta.

W ramach niniejszej analizy, w celu określenia wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu, przeprowadzono przeszukiwanie systematyczne (opis przeszukania przedstawiono w rozdz. A.1.2). Po przeanalizowaniu dostępnych źródeł danych, w analizie podstawowej obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu użyteczności stanów zdrowia oszacowanych na podstawie wyników badania KN045 (z uwzględnieniem spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych). Podejście takie umożliwia odzwierciedlenie użyteczności stanów zdrowia u pacjentów w zdefiniowanej w analizie populacji docelowej.

Za autorami oryginalnego modelu, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzono obliczenia na podstawie użyteczności zdefiniowanych w zależności od czasu pozostałego do zgonu. Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono wartości użyteczności stanów zdrowia odnotowane w odnalezionej analizie weryfikacyjnej dla leku Opdivo [10], wnioskowanego w analogicznym do rozważanego wskazania. W każdym z przypadków uwzględniono dodatkowo spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Opis danych wykorzystanych w obliczeniach przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

3.4.1. Jakość życia zależna od wystąpienia progresji choroby

Ze względu na liczne zastosowania w literaturze, w ramach analizy podstawowej uwzględniono użyteczności uzależnione od stanów zdrowia (stan przed progresją choroby oraz stan po progresji). Wartości użyteczności stanów zdrowia zostały określone w oparciu o wyniki badania KN045.

W ramach obliczeń zostały wyznaczone wartości użyteczności stanów zdrowia osobno dla pacjentów stosujących pembrolizumab oraz dla pacjentów stosujących docetaksel, paklitakselu lub winfluninę. U pacjentów w stanie bez progresji wyznaczono różne wartości użyteczności w zależności od statusu leczenia (pacjenci leczeni oraz nieleczeni). W tabeli poniżej przedstawiono otrzymane wyniki (Tabela 10).

Tabela 10.
Użyteczności stanów zdrowia – wyniki badania KN045

Stan zdrowia	n*	Pembrolizumab (95% CI)	n*	Grupa kontrolna** (95% CI)	n*	Razem (95% CI)
Bez progresji	■	■	■	■	■	■
Leczeni	■	■	■	■	■	■
Nieleczeni	■	■	■	■	■	■
Progresja	■	■	■	■	■	■

*Liczba pacjentów, u których raportowano wynik EQ-5D index,

**Docetaksel, paklitaksel i winfluniną

W analizie wykorzystano skumulowane wyniki z obu ramion. Wyniki wskazują, że ekspozycja na leczenie może mieć wpływ na wartości użyteczności, jednak ze względu na niewielką liczbę zebranych danych odnośnie wartości dla wskaźnika EQ-5D oraz niewielką liczbę pacjentów nieleczonych, wynik ten może nie odzwierciedlać rzeczywistych efektów zdrowotnych i wobec tego takie rozróżnianie nie zostało uwzględnione w analizie (Tabela 11).

Tabela 11.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Pembrolizumab	Grupa kontrolna
Bez progresji	■	■
Progresja	■	■

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia uwzględniające wartości użyteczności stanów zdrowia odnalezione w wyszukiwaniu niesystematycznym. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono analizę weryfikacyjną dla leku Opdivo [10], w której odnotowano wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z rakiem urotelialnym w stanie z progresją choroby oraz bez progresji. Poniżej zamieszczono wartości raportowane w odnalezionym dokumencie (Tabela 12).

Tabela 12.
Wartości użyteczności raportowane w AWA dla leku Opdivo

Źródło	Przed progresją	Po progresji
AWA dla leku Opdivo	0,87	0,80

3.4.2. Jakość życia zależna od czasu do zgonu

Ze względu na niestandardowe podejście, obliczenia przy uwzględnieniu wartości użyteczności oszacowanych w zależności od czasu pozostałego do zgonu zostały przeprowadzone w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Odpowiednie oszacowania przeprowadzone zostały przez autorów oryginalnego modelu na podstawie wyników badania KN045. Czas pozostały do zgonu

podzielono na następujące przedziały: co najmniej 360 dni, pomiędzy 180 a 360 dni, 90 do 180 dni, 30 do 90 dni oraz poniżej 30 dni. Jakość życia pacjentów została wyznaczona za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Użyteczności stanu zdrowia zależne od czasu pozostałego do zgonu – analiza wrażliwości

Czas do zgonu	n*	Pembrolizumab (CL 95%)	n*	Grupa kontrolna** (CI 95%)	n*	Razem
co najmniej 360 dni	1	1	1	1	1	1
pomiędzy 180 a 360 dni	1	1	1	1	1	1
90 do 180 dni	1	1	1	1	1	1
30 do 90 dni	1	1	1	1	1	1
poniżej 30 dni	1	1	1	1	1	1

* liczba pacjentów, u których raportowano wynik EQ-5D,

**docetaksel, paklitakselu lub winflunina

3.4.3. Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W celu oszacowania wartości spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych, dla zdarzeń stopnia ≥ 3 . przeprowadzono analizę wartości użyteczności uwzględniającą występowanie oraz brak występowania wymienionych zdarzeń niepożądanych. Osobno analizowano dane dotyczące wartości użyteczności zebrane od pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia oraz tych, u których takie zdarzenia nie zostały odnotowane. Różnice pomiędzy tymi wielkościami wykorzystano do oszacowania średniej wartości spadku użyteczności dla pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia. W obliczeniach wykorzystano średni czas trwania zdarzeń niepożądanych oszacowany na podstawie danych z badania KN045. Tak otrzymane wartości przemnożono przez częstość występowania zdarzeń niepożądanych (stopnia co najmniej 3.) odpowiednią dla każdego z ramion badania. Wyniki przeprowadzonej analizy oraz wartość obniżenia użyteczności zastosowaną w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 14, Tabela 15).

Tabela 14.
Użyteczności stanów zdrowia związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Stan zdrowia	n*	Pembrolizumab (CI 95%)	n*	Grupa kontrolna** (CI 95%)	n*	Razem

*liczba pacjentów, u których raportowano wynik EQ-5D. **Docetaksel, paklitaksel lub winflunina

Tabela 15.
Obniżenie wartości użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Parametr	PEMB	PTX/DTX

3.5. Koszty

Koszty leków zostały zaczerpnięte z Analizy wpływu na budżet [8]. W tabeli poniżej zestawiono koszty wykorzystane w przeprowadzonych obliczeniach (Tabela 16).

Tabela 16.
Koszty uwzględnione w analizie

Schemat leczenia			
Koszty leków/podanie			
	Keytruda®		
	Paklitaksel	112,62 zł	247,46 zł
	Docetaksel ^a	3 007,59 zł	3 007,59 zł
Koszty podania (koszt jednorazowy)			
Analiza podstawowa	Keytruda®	486,72 zł	
	Paklitaksel	378,56 zł	
	Docetaksel	0,00 zł	
Analiza wrażliwości	Keytruda®	108,16 zł	
	Paklitaksel	108,16 zł	
	Docetaksel	0,00 zł	
Koszty monitorowania i diagnostyki			
Analiza podstawowa	Keytruda® (koszt tygodniowy)	42,63 zł	
	Paklitaksel (koszt jednorazowy)	270,40 zł	

Schemat leczenia			
	Docetaksel (koszt jednorazowy)	0,00 zł	
Analiza wrażliwości	Keytruda® (koszt tygodniowy)	265,75 zł	
	Paklitaksel (koszt jednorazowy)	270,40 zł	
	Docetaksel (koszt jednorazowy)	0,00 zł	
	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
	Keytruda®		
	Paklitaksel		
	Docetaksel		
Koszt kolejnej linii aktywnego leczenia			
	Analiza podstawowa	525,93 zł	568,37 zł
	Wariant maksymalny	1 002,53 zł	1 002,53 zł
	Wariant minimalny	205,55	249,66 zł
Pozostałe koszty			
	Opieka paliatywna	32,50	
	Opieka terminalna	6 035,97 zł	

a) zawiera koszty leków, podanie leków oraz monitorowanie

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego.
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.
- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (reprezentowany przez okres symulacji w modelu obejmujący 20 lat).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów oraz efektów zdrowotnych.
- W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.
- Sposób postępowania z pacjentami oparto na zapisach proponowanego programu lekowego w przypadku PEMB oraz w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego dla DTX oraz PTX.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Skonstruowany model kohortowy został zaprojektowany z zastosowaniem metodyki *Partitioned Survival Model* (PSM), która dzieli symulację choroby na poszczególne stany. W modelu zostały uwzględnione krzywe ToT, PFS oraz OS.
- Efektywność PEMB i komparatorów oparto na danych zawartych w oryginalnym modelu. Efektywność określona jest przez krzywe PFS i OS. Dane dotyczące OS i PFS zostały oszacowane na podstawie surowych danych z badania KN045 przez autorów oryginalnego modelu, niezależnie dla pembrolizumabu i komparatora. Dane o przeżyciu całkowitym w ramieniu komparatora zostały dostosowane ze względu na występowanie w badaniu *crossover*.
- Efektywność komparatorów PTX i DTX modelowana jest łącznie jako jeden komparator PTX/DTX.
- W celu oszacowania efektów zdrowotnych w horyzoncie czasowym analizy (wykraczającym poza czas obserwacji w badaniu KN045) autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili ekstrapolacje danych przy zastosowaniu krzywych parametrycznych (dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla, wykładniczym, log-normalnym, log-logistycznym, Gompertza oraz uogólnionym gamma).
- Ekstrapolacje krzywych PFS przeprowadzono z pominięciem początkowego okresu w badaniu ze względu na znaczny spadek przeżycia wolnego od progresji w okresie do 15. tygodnia. Zostały uwzględnione następujące punkty czasowe: 9, 15, 21 oraz 27 tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia. W analizie podstawowej uwzględniono dopasowanie od 15. tygodnia, a

PFS do tego momentu modelowany jest bezpośrednio za pomocą krzywej Kaplana-Meiera. Pozostałe opcje uwzględniono w analizie wrażliwości.

- Ekstrapolacje krzywych OS przeprowadzono dla całego okresu badania oraz w wariantach z pominięciem początkowego okresu w badaniu ze względu na znaczny spadek przeżycia. Zostały uwzględnione następujące punkty czasowe: 24, 32, 40 tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia. W analizie podstawowej uwzględniono dopasowanie od 32. tygodnia, a OS do tego momentu modelowany był bezpośrednio za pomocą krzywej Kaplana-Meiera. Pozostałe opcje uwzględniono w analizie wrażliwości.
- Ekstrapolacje krzywych ToT przeprowadzono dla całego okresu badania, dla PEMB oraz PTX/DTX wykorzystano w analizie najlepiej dopasowane krzywe parametryczne. W ramieniu PEMB postępowanie takie oznacza, że część pacjentów będzie otrzymywać leczenie pembrolizumabem dłużej niż 2 lata (tj. dłużej niż planowany maksymalny okres leczenia w badaniu KN045).
- Użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z modelu oryginalnego. Wartości te zostały w nim określone w oparciu o wyniki badania KN045. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono użyteczności wykorzystane w polskiej analizie ekonomicznej leku Opdivo w analogicznym wskazaniu [10].
- Spadek QALY z powodu zdarzeń niepożądanych naliczany jest na początku symulacji jednorazowo w oparciu o dane z badania KN045, tj. łączną częstość zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia, średnią wartość obniżenia użyteczności oraz średni czas trwania zdarzenia.
- Koszty leków, podania, diagnostyki, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia w II linii oraz opieki terminalnej zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [8]. Koszty dotyczące wyłącznie PTX naliczane są odsetkowi pacjentów przyjmującemu PTX, analogicznie w przypadku DTX. Rozkład terapii przyjęto zgodnie z badaniem KN045 (50% PTX, 50% DTX). W pozostałych przypadkach koszty naliczane są analogicznie jak w analizie wpływu na budżet.

4.2. Zasada działania

Niniejszą analizę oparto na kohortowym modelu o długości cyklu równej 1 tygodniowi, w którym wyróżniono następujące stany:

- brak progresji – zdefiniowany jako stan od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu; jest to stan startowy modelu,
- po progresji – zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby,
- zgon.

Na początku symulacji kohorcie pacjentów zostaje przypisany stan „brak progresji”. W ramach tego stanu rozróżnia się pacjentów kontynuujących początkowe leczenie oraz pacjentów, którzy porzucili początkowe leczenie. W kolejnych cyklach część pacjentów pozostaje w tym stanie, a część

przechodzi do stanu „po progresji” lub do stanu „zgon”. Pacjenci znajdujący się w stanie „po progresji” mogą przejść jedynie do stanu „zgon”.

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywej czasu leczenia (ToT). W każdym cyklu podział kohorty na poszczególne stany obliczany jest według formuł określonych w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Podział kohorty na poszczególne stany modelu

Stan	Podstan	Sposób kalkulacji odsetka kohorty
Brak progresji	Kontynuacja początkowego leczenia	<i>ToT</i>
	Po porzuceniu leczenia	<i>PFS-ToT</i>
Po progresji	-	<i>OS - PFS</i>
Zgon	-	<i>1 - OS</i>

Dla zachowania poprawności i racjonalności wyników na krzywe ToT oraz PFS nałożone jest w modelu ograniczenie nie pozwalające krzywej ToT przekraczać krzywej PFS oraz krzywej PFS przekraczać krzywej OS.

Dodatkowo w modelu występuje korekta przeżycia całkowitego o śmiertelność naturalną. Jako skorygowaną wartość przeżycia wybierana jest mniejsza z wartości: wartości OS dopasowanej krzywej w danym cyklu oraz przeżycia obliczonego na podstawie wartości krzywej OS w poprzednim cyklu oraz prawdopodobieństwa zgonu wynikającego ze śmiertelności naturalnej, odpowiedniego do wieku kohorty w danym cyklu. Powyższe można opisać wzorem następująco:

$$OS_{skorygowany}(t_n) = \min\{OS(t_n), OS(t_{n-1}) \cdot (1 - q_{t_n})\},$$

gdzie t_n , t_{n-1} to odpowiednio czas dla danego i poprzedniego cyklu, $OS()$ to dopasowana krzywa OS, natomiast q_t to tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji ogólnej w wieku t (szczegóły oszacowania śmiertelności naturalnej znajdują się w rozdziale 3.2).

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.4.3) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.4). Spadek użyteczności oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych naliczany jest jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto

szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 18).

Tabela 18.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Cover	Strona tytułowa zawierająca informacje odnośnie struktury modelu
Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu
CostInputs	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów kosztowych modelu
GenInputs	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów ogólnych modelu
RxInputs	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu dotyczących kosztów leków dla uwzględnionych interwencji oraz zdarzeń niepożądanych
Life table	Dane odnośnie śmiertelności naturalnej na podstawie tablic trwania życia
Utility	Zestawienie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia
SubsqTreat	Zestawienie danych dotyczących kolejnych linii leczenia
KN045_2	Zestawienie wyników dopasowania krzywych OS, PFS oraz ToT dla poszczególnych scenariuszy
KN045_1	Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera OS, PFS oraz ToT dla poszczególnych scenariuszy
Graphs	Zestawienie wykresów otrzymanych na podstawie dopasowanych krzywych OS, PFS, ToT
Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej
PSA	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej
Parameters	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Settings”
PF_pembro	Arkusz obliczeniowy zawierający rozkład kohorty dla pembrolizumabu wraz z naliczeniem użyteczności i kosztów
PF_control	Arkusz obliczeniowy zawierający rozkład kohorty dla komparatora wraz z naliczeniem użyteczności i kosztów
Estimation	Dopasowane krzywe przeżycia uwzględniające wybrane ustawienia w zakładce „Settings”
AE	Zestawienie danych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych
Validation	Wyniki przeprowadzonej walidacji zewnętrznej

Wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy jest możliwe na 4 arkuszach: *Settings*, *CostInputs*, *GenInputs* oraz *RxInputs*.

Arkusz *Settings* umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na sekcje odpowiadające kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Adjustment in overall survival for patients in comparator arm having subsequent PD-1 immunotherapy* – umożliwia zmianę metody dostosowania krzywej OS komparatora.
- *Choice of parametric function for PFS curve fitted to KN045 data* – umożliwia wybór tygodnia, od którego będą dopasowywane PFS oraz rozkładu prawdopodobieństwa .

- *Choice for parametric function for OS curve fitted to KN045 data* – umożliwia wybór tygodnia, od którego będą dopasowywane krzywe OS oraz rozkładu prawdopodobieństwa.
- *Choice for parametric function for ToT curve fitted to KN045 data* – umożliwia wybór rozkładu prawdopodobieństwa, zgodnie z którym będą modelowane krzywe ToT.
- *Utility* – umożliwia zmianę parametrów domyślnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Arkusz *CostInputs* umożliwia zmianę wartości domyślnych analizy dotyczących parametrów kosztowych:

- *Pembrolizumab cos* – umożliwia zmianę ceny 1 mg pembrolizumabu (preparat Keytruda®).
- *Regimen related costs* – umożliwia zmianę parametrów kosztowych związanych z podaniem leków.
- *Disease management cost* – umożliwia zmianę parametrów kosztowych związanych z monitorowaniem leczenia.
- *Subsequent treatment costs* – umożliwia zmianę parametrów kosztowych dotyczących leczenia w kolejnej linii.
- *Adverse event management cost* – umożliwia zmianę parametrów kosztowych związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Arkusz *GenInputs* umożliwia zmianę wartości domyślnych analizy dotyczących parametrów ogólnych:

- *Time horizon* – umożliwia zmianę horyzontu czasowego analizy.
- *Discount rate for costs* – umożliwia zmianę stopy dyskontowej dla kosztów.
- *Discount rate for health outcomes* – umożliwia zmianę stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych.
- *Patient age* – umożliwia zmianę średniego wieku pacjentów.
- *Body surface area* – umożliwia zmianę średniej powierzchni ciała pacjentów.
- *Proportion of patient receiving subsequent therapy* – umożliwia zmianę odsetka pacjentów aktywnie leczonych w kolejnej linii.

Arkusz *RxInputs* umożliwia zmianę wartości domyślnych analizy dotyczących uwzględnionych interwencji:

- *Vial information* – umożliwia zmianę ceny oraz zawartości opakowań leków uwzględnionych w analizie.
- *Adverse Events Incidence Rate* – umożliwia zmianę wartości domyślnych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

5. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli (Tabela 26) przedstawiono scenariusze analizy wrażliwości wraz z wartościami parametrów.

Tabela 26.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
Arkusze GenInputs			
Horizon	Horyzont czasowy (20 lat)	2 lata	Time horizon
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Discount rate for costs (yearly)/Discount rate for health outcomes (LYs and QALYs) (yearly)
BSA	Powierzchnia ciała z badania KN045 (██████)	Powierzchnia ciała z badania CUA Opdivo (1,81 m ²)	Body surface area
Subsq1	Odsetek aktywnie leczonych w kolejnej linii na podstawie badania KN045 (PEMB ██████)	PEMB, PTX/DTX: 0%	Proportion of patient receiving subsequent therapy
Subsq2	PTX/DTX: ██████	PEMB, PTX/DTX: 100%	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
Arkusz Settings			
OS_adj1		Brak dostosowania	Adjustment in overall survival for patients in comparator arm having subsequent PD-1 immunotherapy
OS_adj2	Dwuetapowe dostosowanie krzywej OS PTX/DTX	Metoda dostosowania RPFST	
OS_adj3		Metoda dostosowania IPCW	
PFS_cutoff1	Dopasowanie krzywych PFS od 15 tygodnia (PEMB: log-logistyczny, PTX/DTX: wykładniczy)	Dopasowanie od 9 tyg. – PEMB: log-normalny, PTX/DTX: Weibulla	Choice of parametric function for PFS curve fitted to KN045 data
PFS_cutoff2		Dopasowanie od 21 tyg. – PEMB: log-normalny, PTX/DTX: Weibulla	
PFS_cutoff3		Dopasowanie od 27 tyg. – PEMB: Weibulla, PTX/DTX: uogólniony gamma	
PFS_PEMB_d1	Dopasowanie krzywej PFS (od 15 tygodnia) dla PEMB: rozkład log-logistyczny	Rozkład wykładniczy	
PFS_PEMB_d2		Rozkład log-normalny	
PFS_COMP_d1	Dopasowanie krzywej PFS (od 15 tygodnia) dla PTX/DTX: rozkład wykładniczy	Rozkład Weibulla	
PFS_COMP_d2		Rozkład log-normalny	
OS_cutoff1	Dopasowanie krzywych OS od 32 tygodnia (PEMB: log-logistyczny, PTX/DTX: wykładniczy)	Dopasowanie krzywych do całego okresu badania, PEMB: log-normalny, PTX/DTX: log-logistyczny	Choice for parametric function for OS curve fitted to KN045 data
OS_cutoff2		Dopasowanie od 24 tyg. – PEMB: Gompertza, PTX/DTX: Log-normalny	
OS_cutoff3		Dopasowanie od 40 tyg. – PEMB: Log-normalny, PTX/DTX: Log-normalny	
OS_PEMB_d1	Dopasowanie krzywej OS (od 32 tygodnia) dla PEMB: rozkład log-logistyczny	Rozkład wykładniczy	
OS_PEMB_d2		Rozkład log-normalny	
OS_COMP_d1	Dopasowanie krzywej OS (od 32 tygodnia) dla PTX/DTX: rozkład wykładniczy	Rozkład Weibulla	
OS_COMP_d2		Rozkład log-normalny	
TOT_PEMB_d1	Krzywa ToT PEMB – rozkład Weibulla	Krzywa ToT PEMB – krzywa K-M	ToT of pembrolizumab
TOT_PEMB_d2		Krzywa ToT PEMB – rozkład Log-normalny	
TOT_COMP_d	Krzywa ToT PTX/DTX – rozkład uogólniony gamma	Krzywa ToT PTX/DTX – K-M	ToT of Control arm
U1	Użyteczności wg stanów zdrowia	Użyteczności wg czasu do zgonu	Approach of evaluating utility
U2	Użyteczności na podstawie badania KN045 (PFS=██████, PPS=██████)	Użyteczności na podstawie badania CUA Opdivo (PFS=0,87, PPS=0,8)	Utility source for pembrolizumab

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
Arkusz CostInputs			
Adm_c	Koszty podania leków w ramach hospitalizacji (Pembrolizumab: 486,72 zł, Paklitaksel: 378,56 zł)	Koszty podania leków w ramach wizyt ambulatoryjnej (Pembrolizumab: 108,16 zł, Paklitaksel: 108,16 zł)	Drug administration cost (PTX, PEMB)
Monit_c	Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (42,63 zł – koszt tygodniowy)	265,75 zł – koszt tygodniowy	Disease management cost: Pembrolizumab per cycle cost
Subseq_c1	Koszty kolejnej linii leczenia (z [redacted] 525,98 zł, [redacted] 568,65 zł)	Scenariusz minimalny: [redacted] 205,33 zł, [redacted]: 250,27 zł	Subsequent treatment cost per cycle
Subseq_c2		Scenariusz maksymalny: [redacted] 1 002,53 zł, [redacted]: 1 002,53 zł	

Lp	Nazwa		Kod		Kod		Kod		Kod		Kod		Kod	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji dokonano przeglądu systematycznego pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 publikację Sarfaty 2018 [14].

W publikacji Sarfaty 2018 [14] będącej analizą kosztów-efektywności zaprezentowano wyniki dla pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w II linii leczenia wśród pacjentów z zaawansowanym nowotworem pęcherza moczowego. W modelu Markowa wykorzystanym w odnalezionej analizie ekonomicznej pacjenci mogli przebywać w jednym ze stanów: choroba stabilna (bez progresji), progresja choroby lub zgon. Pacjenci znajdujący się w stanie progresja choroby, w kolejnym etapie mogli zostać w tym stanie lub przejść do stanu zgon. Dane odnośnie prawdopodobieństwa przejścia pacjentów ze stanu bez progresji do stanu po wystąpieniu progresji choroby zostały zaczerpnięte z krzywych PFS z badania KN045. Również wartości użyteczności stanów zdrowia, wykorzystane w obliczeniach, zostały określone na podstawie danych zebranych w badaniu KN045. Autorzy analizy dla wszystkich pacjentów od 1–14 tygodnia leczenia przyjęli użyteczność stanu zdrowia o wartości 0,60. Natomiast od 15 tygodnia do chwili zgonu pacjentom przypisano wartości użyteczności w wysokości 0,61 i 0,52 odpowiednio dla ramienia pembrolizumabu i chemioterapii.

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wynikami odnalezionej analizy ekonomicznej zmieniono następujące parametry: horyzont czasowy analizy oraz dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych. W tabeli poniżej zestawiono otrzymane wyniki z wynikami odnalezionej analizy ekonomicznej (Tabela 29).

Tabela 29.
Zestawienie wyników analizy z wynikami z badania Sarfaty 2018 [14]

Parametr	Wyniki analizy Sarfaty 2018 [14]		Wyniki analizy	
	USA/Wielka Brytania/Australia	Kanada	USA/Wielka Brytania/Australia	Kanada
Różnica w QALY	0,36	0,37	■	■

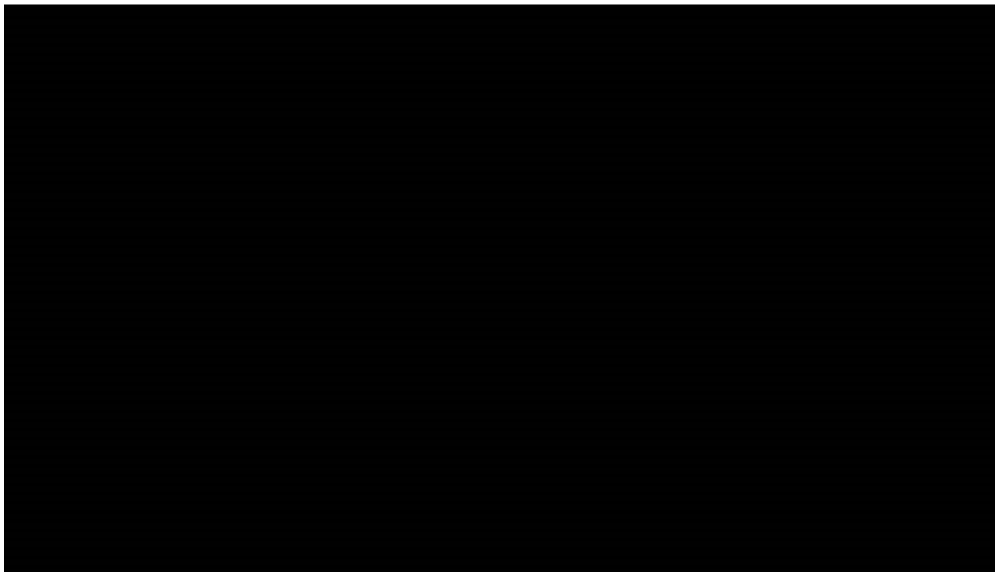
Otrzymane różnice najprawdopodobniej wynikają ze sposobu implementowania wartości użyteczności stanów zdrowia w porównywanych analizach – w niniejszej analizie wartości te zależą stanu zdrowia w jakim znajduje się pacjent, natomiast w analizie opisaną w odnalezionym badaniu wartości te zależą od czasu.

7.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach oryginalnego modelu umieszczono porównanie wyników modelu z wynikami raportowanymi w publikacjach: Choueiri 2012 [15], Petrylak 2016 [16], Flannery 2017 [17]. Zestawiono krzywe przeżycia otrzymane w modelu na podstawie przyjętych założeń z krzywymi przeżycia raportowanymi w uwzględnionych publikacjach.

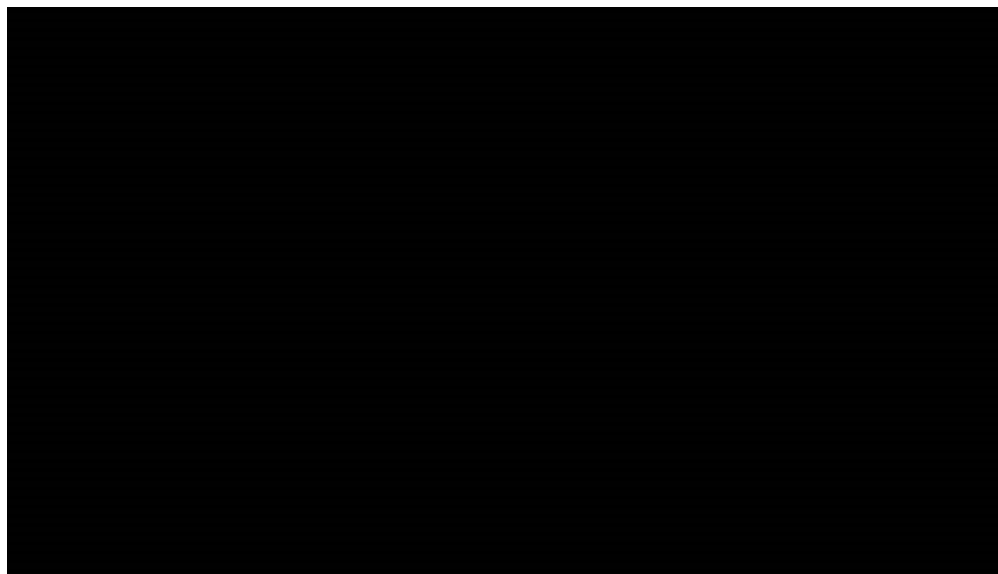
W publikacji Choueiri 2012 [15] opisano wyniki dotyczące podwójnie zaślepionego badania randomizowanego dla docetakselu z wandetanibem w przerzutowym raku urotelialnym. Krzywą przeżycia otrzymaną z uwzględnieniem danych raportowanych w badaniu z krzywą przeżycia uzyskaną na podstawie danych wykorzystanych w modelu zaprezentowano poniżej (Wykres 19).

Wykres 19.
Krzywe przeżycia – porównanie z wynikami z badania Choueiri



W badaniu opisanym w publikacji Petrylak 2016 [16] raportowano wyniki dla docetakselu stosowanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z ramcirumabem lub icrucumabem w II linii leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Porównane krzywe przeżycia zaprezentowano poniżej (Wykres 20).

Wykres 20.
Krzywe przeżycia – porównanie z wynikami zbadania Petrylak 2016



W badaniu opisanym w publikacji Flannery 2017 [17] wykorzystano retrospektywne dane z bazy danych medycznych SEER (ang. *The Surveillance, Epidemiology, and End Results*). Do badania włączono dane odnośnie I i II linii leczenia z wykorzystaniem chemioterapii w raku pęcherza moczowego. Wyniki z modelu porównano tylko z wynikami otrzymanymi na podstawie danych dotyczących chemioterapii innej niż opartej na platynie. Porównane krzywe przeżycia zaprezentowano poniżej (Wykres 21).

Wykres 21.
Krzywe przeżycia – porównanie z wynikami badania Flannery 2017



Wykresy zaprezentowane powyżej pokazują, że wyniki dla komparatora otrzymane w modelu nie odbiegają znacząco od wyników uzyskanych na podstawie danych pochodzących z uwzględnionych publikacji, co potwierdza zasadność zastosowanej metodyki w analizie, w szczególności założeń przyjętych co do rozkładu prawdopodobieństwa i dostosowania krzywej OS ze względu na *crossover*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną została przeprowadzona w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z analizy wpływu na budżet [8], ograniczenia analizy wpływu na budżet w tym zakresie są również ograniczeniami analizy ekonomicznej.
- Dane dotyczące przebiegu krzywych ToT, PFS i OS zostały oszacowane na podstawie surowych danych z badania KN045 przez autorów oryginalnego modelu [1], niezależnie dla pembrolizumabu i komparatora. Dane dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pacjentów zostały ekstrapolowane poza okres badania. Dodatkowo w przypadku progresji część pacjentów z ramienia kontrolnego otrzymało terapię PD-1/PD-L1. Z tego powodu przeżycie po progresji w ramieniu kontrolnym może być zawyżone. W celu zredukowania efektu przeszacowania przeżycia autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili dostosowanie danych o przeżyciu pacjentów z ramienia kontrolnego z zastosowaniem statystycznych metod RPSFT, IPCW oraz dwuetapowego dostosowania
- Efektywność komparatorów jest modelowana łączne (PTX/DTX). Zastosowanie uśrednionego przeżycia oszacowanego na podstawie badania KN045 wiąże się z przyjęciem udziałów terapii występujących w badaniu klinicznym.
- W badaniu KN045 czas trwania leczenia pembrolizumabem zaplanowany został na maksymalnie 2 lata (lub do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgodny pacjenta oraz na podstawie decyzji badacza), natomiast w zaproponowanym programie lekowym czas trwania leczenia nie jest ograniczony do dwóch lat. Fakt ten może wpływać na niedoszacowanie rzeczywistego czasu trwania leczenia pembrolizumabem w ramach modelu.
- Obniżenie QALY z powodu zdarzeń niepożądanych naliczono jednorazowo na początku symulacji, co jest podejściem upraszczającym.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności pembrolizumabu (Keytruda®) w porównaniu z docetakselem i paklitakselem w terapii dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

W niniejszej analizie modelowano przebieg choroby pacjentów leczonych w ramach chemioterapii docetakselem i paklitakselem oraz proponowanego programu lekowego (pembrolizumab). W tym celu dokonano adaptacji do warunków polskich modelu kohortowego dostarczonego przez Zamawiającego.

Efektywność interwencji zaczerpnięto z modelu oryginalnego. Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili ekstrapolację wyników badania rejestracyjnego pembrolizumabu (badanie KN045) na podstawie danych surowych pacjentów. Modelowanie przeprowadzono niezależnie dla obu ramion badania (ramię PEMB oraz ramię kontrolne obejmujące monoterapię winfluniną, paklitakselem lub docetaksel), przy czym w analizie wykorzystano wyniki dla komparatora zawężonego do pacjentów stosujących paklitaksel lub docetaksel. Rozwiązanie to z jednej strony może naruszać randomizację, z drugiej strony pozwala na przyjęcie efektów zdrowotnych adekwatnych dla polskich warunków. Należy mieć na uwadze, że średnia przewaga w zakresie przeżycia pembrolizumabu nad PTX oraz DTX jest bardzo zbliżona (zgodnie z badaniem Bellmunt 2017 [4] współczynnik HR wyniósł 0,76 w porównaniu do obu interwencji), natomiast w porównaniu do winfluniny jest ona nieco wyższa (HR=0,69). Wyniki te świadczą o porównywalnej skuteczności PEMB w porównaniu z PTX oraz DTX oraz o odmiennej, nieco wyższej skuteczności w porównaniu z winfluniną. Oznacza to, że uwzględnienie danych pacjentów stosującymi winfluninę mogłoby zaniżyć wyniki w ramieniu komparatora.

Efektywność komparatorów w analizie jest modelowana łącznie (PTX/DTX). Zastosowanie uśrednionego przeżycia oszacowanego na podstawie badania KN045 wiąże się z przyjęciem udziałów terapii występujących w badaniu klinicznym (50% PTX, 50% DTX). Udziały te niekoniecznie odzwierciedlają praktykę kliniczną, z drugiej strony są spójne z założeniami analizy wpływu na budżet, gdzie przyjęto równy rozkład terapii [8].

W badaniu KN045 w przypadku progresji część pacjentów z ramienia kontrolnego otrzymało terapię PD-1/PD-L1. W celu zredukowania efektu przeszacowania przeżycia autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili dostosowanie danych o przeżyciu pacjentów z zastosowaniem statystycznych metod RPSFT, IPCW oraz dwuetapowego dostosowania. Dostosowanie takie niesie ze sobą ryzyko zaburzenia prawdziwych wyników, jednak słuszność przyjętej metodyki została dodatkowo potwierdzona w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej – otrzymano wyniki komparatora w

zakresie przeżycia zbliżone do zaobserwowanych w badaniach klinicznych i obserwacyjnych (rozdz. 7.3).

W badaniu KN045 czas trwania leczenia pembrolizumabem zaplanowany został na maksymalnie 2 lata (lub do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgodny pacjenta oraz na podstawie decyzji badacza), natomiast w zaproponowanym programie lekowym czas trwania leczenia nie jest ograniczony do dwóch lat. Fakt ten może wpływać na niedoszacowanie rzeczywistego czasu trwania leczenia pembrolizumabem w ramach modelu. Jednak aby uwzględnić możliwość wystąpienia czasu leczenia dłuższego od dwóch lat wykorzystano dopasowane krzywe parametryczne do modelowania czasu trwania leczenia, które dopuszczają możliwość wystąpienia dowolnie długiego czasu leczenia.

Pembrolizumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.59. – Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych oraz programu B.6. – Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Obecnie w Polsce nie jest dostępne nowoczesne leczenie raka urotelialnego a jedynie chemioterapia, która nie zaspokaja potrzeb pacjentów. Pembrolizumab (Keytruda®) jest nową, obiecującą immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym. Pozytywna decyzja o refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

11. Bibliografia

1. [REDACTED].
2. [REDACTED]. Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego. HTA Consulting 2018.
3. [REDACTED]. (2018) Analiza kliniczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego.
4. Bellmunt J, Wit R de, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, i in. (2017) Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 376(11):1015–1026.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (4.10.2018).
6. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/> (28.8.2018).
7. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436>.
8. [REDACTED]. Analiza wpływu na budżet. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego. HTA Consulting 2018.
9. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html> (17.12.2018).
10. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/AWA/14_AWA_4331_2_2018_Opdivo_mUC.pdf (28.8.2018).
11. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (3.10.2018).
12. Latimer N, Abrams K. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching.
13. Charakterystyka produktu leczniczego - Keytruda. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (28.8.2018).
14. Sarfaty M, Hall PS, Chan KKW, Virik K, Leshno M, Gordon N, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, Goldstein DA. (2018) Cost-effectiveness of Pembrolizumab in Second-line Advanced Bladder Cancer. *Eur. Urol.* 74(1):57–62.
15. Choueiri TK, Ross RW, Jacobus S, Vaishampayan U, Yu EY, Quinn DI, Hahn NM, Hutson TE, Sonpavde G, Morrissey SC, Buckle GC, Kim WY, Petrylak DP, Ryan CW, Eisenberger MA, i in. (2012) Double-Blind, Randomized Trial of Docetaxel Plus Vandetanib Versus Docetaxel Plus Placebo in Platinum-Pretreated Metastatic Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 30(5):507–512.
16. Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, Eisen A, Canil C, Sridhar SS, Spira A, Yu EY, Burke JM, Shaffer D, Pan C-X, Kim JJ, Aragon-Ching JB, Quinn DI, Vogelzang NJ, i in. (2016) Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology* 34(13):1500–1509.
17. Kamat A, Cao X, He J, Zhong Y, Shah A, Flannery K. Costs of care for patients receiving chemotherapy for advanced bladder cancer.

18. Gallacher D, Armoiry X, Auguste P, Court R, Mantopoulos T, Patterson J, De Santis M, Cresswell J, Mistry H. (2018) Pembrolizumab for Previously Treated Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*.
19. Mason SJ, Downing A, Wright P, Hounsome L, Bottomley SE, Corner J, Richards M, Catto JW, Glaser AW. (2018) Health-related quality of life after treatment for bladder cancer in England. *Br. J. Cancer*.
20. Hevér NV, Péntek M, Balló A, Gulácsi L, Baji P, Brodszky V, Damásdi M, Bognár Z, Tóth G, Buzogány I, Szántó Á. (2015) Health related quality of life in patients with bladder cancer: a cross-sectional survey and validation study of the Hungarian version of the Bladder Cancer Index. *Pathol. Oncol. Res.* 21(3):619–627.
21. Schmidt S, Riel R, Frances A, Lorente Garin JA, Bonfill X, Martinez-Zapata MJ, Morales Suarez-Varela M, Cruz J dela, Emparanza JI, Sánchez M-J, Zamora J, Goñi JMR, Alonso J, Ferrer M, EMPARO-CU Study Group. (2014) Bladder cancer index: cross-cultural adaptation into Spanish and psychometric evaluation. *Health Qual Life Outcomes* 12:20.
22. Pickard AS, Jiang R, Lin H-W, Rosenbloom S, Cella D. (2016) Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther* 38(4):769–777.
23. Robinson P, Maase H von der, Bhalla S, Kielhorn A, Aristides M, Brown A, Tilden D. (2004) Cost-utility analysis of the GC versus MVAC regimens for the treatment of locally advanced or metastatic bladder cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 4(1):27–38.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	21
Tabela 2.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów z rakiem urotelialnym – wartości uwzględnione w analizie	26
Tabela 3.	Wzory funkcji parametrycznych zastosowane w analizie	28
Tabela 4.	Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej ToT dla PEMB oraz miar dopasowania AIC, BIC	30
Tabela 5.	Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej ToT dla PTX/DTX oraz miar dopasowania AIC, BIC	31
Tabela 6.	Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej PFS od 15 tygodnia dla PEMB oraz miar dopasowania AIC, BIC	33
Tabela 7.	Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej PFS od 15 tygodnia dla PTX/DTX oraz miar dopasowania AIC, BIC	34
Tabela 8.	Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej OS od 32 tygodnia dla PEMB oraz miar dopasowania AIC, BIC	36
Tabela 9.	Wartości parametrów dopasowanych krzywych dla krzywej OS od 32 tygodnia dla PTX/DTX oraz miar dopasowania AIC, BIC	37
Tabela 10.	Użyteczności stanów zdrowia – wyniki badania KN045	39
Tabela 11.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa	39
Tabela 12.	Wartości użyteczności raportowane w AWA dla leku Opdivo	39
Tabela 13.	Użyteczności stanu zdrowia zależne od czasu pozostałego do zgonu – analiza wrażliwości	40
Tabela 14.	Użyteczności stanów zdrowia związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych	41
Tabela 15.	Obniżenie wartości użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	41
Tabela 16.	Koszty uwzględnione w analizie	41
Tabela 17.	Podział kohorty na poszczególne stany modelu	45
Tabela 18.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy	46
	48
	49
	50
	51
	53
	55
	56
Tabela 26.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	58
	61
	63
Tabela 29.	Zestawienie wyników analizy z wynikami z badania Sarfaty 2018 [14]	65
Tabela 30.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	79
Tabela 31.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dla pembrolizumabu	82
Tabela 32.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline)	83
Tabela 33.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane	84

Tabela 34. Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z rakiem urotelialnym	85
Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed	86
Tabela 36. Strategia wyszukiwania użyteczności na stronie AOTMiT	87
Tabela 37. Wartości użyteczności raportowane w AWA dla leku Opdivo	87
Tabela 38. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	89
Tabela 39. Wartości z tablic trwania życia na lata 1990–2017 [11]	90
Tabela 40. Prawdopodobieństwa zgonu w zależności od wieku – wartości otrzymane na podstawie danych GUS [11]	93

Spis wykresów

Wykres 1. Schemat rozkładu kohorty w czasie symulacji modelu	19
Wykres 2. Wykres krzywej czasu leczenia pacjentów z ramienia PEMB w badaniu KN045	29
Wykres 3. Wykres krzywej czasu leczenia pacjentów stosujących PEMB w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami	30
Wykres 4. Wykres krzywej czasu leczenia pacjentów stosujących PTX/DTX w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami	31
Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji PEMB oraz PTX/DTX	32
Wykres 6. Wykres krzywej PFS pacjentów stosujących PEMB w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 15 tygodnia)	33
Wykres 7. Wykres krzywej PFS pacjentów stosujących PTX/DTX w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 15. tygodnia)	34
Wykres 8. Krzywa OS pacjentów stosujących PEMB oraz pacjentów stosujących PTX/DTX, dostosowana ze względu na crossover metoda dwuetapową	35
Wykres 9. Wykres krzywej OS pacjentów stosujących PEMB w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 32 tygodnia)	36
Wykres 10. Wykres krzywej OS pacjentów stosujących PTX/DTX w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 32 tygodnia z dwuetapowym dostosowaniem)	37
	51
	52
	53
	54
	54
	55
	56
	57
Wykres 19. Krzywe przeżycia – porównanie z wynikami z badania Choueiri	66
Wykres 20. Krzywe przeżycia – porównanie z wynikami z badania Petrylak 2016	67
Wykres 21. Krzywe przeżycia – porównanie z wynikami badania Flannery 2017	67

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego	85
Rysunek 2. Schemat weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych – użyteczności stanów zdrowia.....	87

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 30.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / 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.	Rozdz. 3 (str. 26)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 (str. 48)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 (str. 58)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 (82)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5.1 (str. 48), Rozdz. 5.2 (str. 48)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5.2 (str. 48)
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
4. 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;	Rozdz. 5.2 (str. 48)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 2–Tabela 16
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 43)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Tak
§ 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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>10. 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</p> <hr/> <p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <hr/> <p>12. 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.</p>
	Nie dotyczy
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdz. 2.6 (str. 21)
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. A.1.2 (str. 85)
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	Tabela 26
<p>14. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Rozdz. 3 (str. 26)
<p>15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	Rozdz. 6 (str. 58)
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	Rozdz. 2.5 (str. 21), Rozdz. 5 (str. 48), Rozdz. 6 (str. 58)
<p>17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6 (str. 21)
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Rozdz. A.1.1 (str. 82), Rozdz. A.1.2 (str. 85)

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10 (str. 72)

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia oraz porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Odnalezione publikacje naukowe zostały poddane dwuczęściowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie, na podstawie analizy tytułów i abstraktów, dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych. Do drugiego etapu weryfikacji zakwalifikowano tylko te publikacje, które spełniały przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. Kryteria włączenia i wykluczenia uwzględnione w ramach przeprowadzonego przeglądu zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dla pembrolizumabu

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – pembrolizumab; • Populacja z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłączenie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż pembrolizumab.

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	(urothelial OR urothelium OR transitional)	52 789
#2	(bladder OR "urinary bladder")	173 937
#3	(ureter OR ureteral)	60 644
#4	(urethra OR urethral)	49 906
#5	((renal OR kidney) AND pelvis)	15 751
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	280 459
#7	(Cancer OR Cancers OR Carcinoma OR Carcinomas OR Malignant OR Malignancy OR Malignancies OR Neoplasm OR Neoplasms OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR Tumours)	4 250 553
#8	(#6 AND #7)	106 400
#9	Carcinoma, Transitional Cell [MeSH]	17 703
#10	Urinary Bladder Neoplasms [MeSH]	50 604
#11	Urethral Neoplasms [MeSH]	2 450
#12	Ureteral Neoplasms [MeSH]	4 491
#13	(#9 OR #10 OR #11 OR #12)	59 129
#14	(#8 OR #13)	106 400
#15	pembrolizumab	1 748
#16	pembrolizumab [Supplementary concept]	651
#17	lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475	1 766
#18	#15 OR #16 OR #17	1 766
#19	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 123 358
#20	(#14 AND #18 #19)	6
Data przeszukania: 28.08.2018		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania analiz ekonomicznych w bazie PubMed dla analizowanej interwencji odnaleziono 6 publikacji, z czego 4 zostały odrzucone na etapie analizy tytułów i abstraktów. Ze względu na odnotowanie w publikacji wyłącznie danych kosztowych, bez raportowania wielkości efektów zdrowotnych z analizy wyłączono publikację Gallacher 2018 [18]. Finalnie w analizie uwzględniono tylko dane z publikacji Sarfaty 2018 [14].

Dodatkowo, w celu wyszukania analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji, przeszukano bazę Cochrane. Strategię oraz liczbę odnalezionych wyników zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 33).

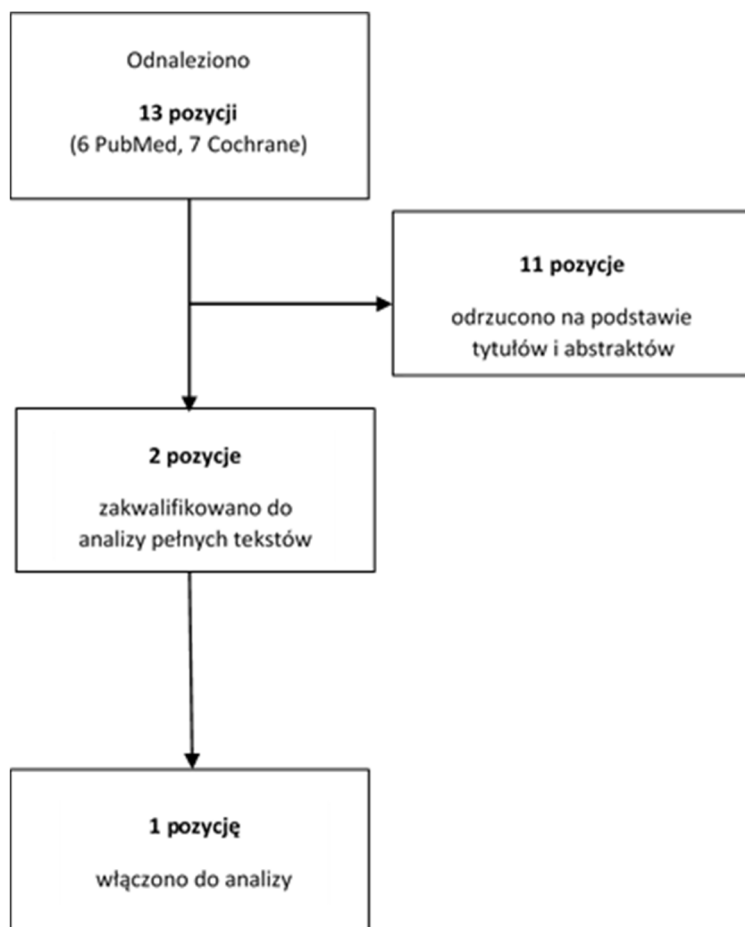
Tabela 33.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	(urothelial OR urothelium OR transitional)	2 216
#2	(bladder OR "urinary bladder")	10 514
#3	(ureter OR ureteral)	2 009
#4	(urethra OR urethral)	2 847
#5	((renal OR kidney) AND pelvis)	425
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	14 955
#7	(Cancer OR Cancers OR Carcinoma OR Carcinomas OR Malignant OR Malignancy OR Malignancies OR Neoplasm OR Neoplasms OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR Tumours)	166 799
#8	(#6 AND #7)	4 731
#9	Carcinoma, Transitional Cell [MeSH]	520
#10	Urinary Bladder Neoplasms [MeSH]	1 290
#11	Urethral Neoplasms [MeSH]	14
#12	Ureteral Neoplasms [MeSH]	23
#13	(#9 OR #10 OR #11 OR #12)	1 377
#14	(#8 OR #13)	4 731
#15	pembrolizumab	642
#16	pembrolizumab [Supplementary concept]	0
#17	lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475	112
#18	#15 OR #16 OR #17	644
#19	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	44 846
#20	(#14 AND #18 #19)	7
Data przeszukania: 28.08.2018		

W bazie Cochrane odnaleziono 7 publikacji. Wszystkie odnalezione doniesienia naukowe zostały wykluczone z dalszej analizy na etapie analizy tytułów i abstraktów.

Na schemacie poniżej (Rysunek 1) zaprezentowano proces weryfikacji publikacji odnalezionych w bazach: PubMed oraz Cochrane.

Rysunek 1.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z rakiem urotelialnym lokalnie zaawansowanym lub z przerzutami dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 34, Tabela 35).

Tabela 34.
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z rakiem urotelialnym

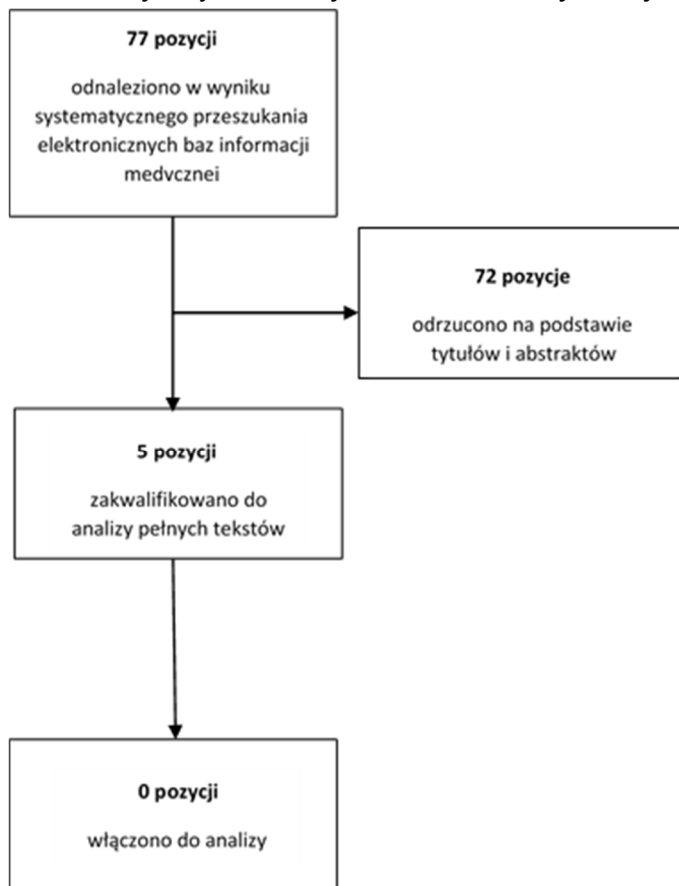
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych ze zdiagnozowanym rakiem urotelialnym lokalnie zaawansowanym lub z przerzutami; • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>; • Ocena jakości życia na skalach generycznych lub specyficznych dla chorób nowotworowych, • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Tabela 35.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	urothelial OR urothelium OR transitional	52 749
#2	bladder OR „urinary bladder”	173 846
#3	ureter OR ureteral	60 622
#4	urethra OR urethral	49 888
#5	(renal OR kidney) AND pelvis	15 746
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	280 314
#7	Cancer OR Cancers OR Carcinoma OR Carcinomas OR Malignant OR Malignancy OR Malignancies OR Neoplasm OR Neoplasms OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR Tumours	4 247 857
#8	#6 AND #7	106 336
#9	Carcinoma, Transitional Cell [MeSH]	17 697
#10	Urinary Bladder Neoplasms [MeSH]	50 579
#11	Urethral Neoplasms [MeSH]	2 450
#12	Ureteral Neoplasms [MeSH]	4 491
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	59 104
#14	#8 OR #13	106 336
#15	"eq 5d" OR eq-5d OR eq5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3	27 541
#16	#15 AND #14	77
Data przeszukania: 23.08.2018r.		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 77 publikacji. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy zakwalifikowano 5 publikacji. Ze względu na brak możliwości implementacji w modelu, przedstawionych w odnalezionych publikacjach wartości użyteczności stanów zdrowia, z dalszej analizy wykluczono: Mason 2018 [19], Hever 2015 [20], Schmidt 2014 [21]. W publikacjach: Pickard 2016 [22] oraz Robinson 2004 [23] odnotowane wartości użyteczności stanów zdrowia nie odpowiadały stanom uwzględnionym w modelu dlatego również zostały wyłączone z analizy. Finalnie w analizie nie uwzględniono żadnej z odnalezionych publikacji. Schemat kwalifikacji artykułów do analizy zaprezentowano poniżej (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych – użyteczności stanów zdrowia



Dodatkowo, w ramach wyszukiwania niesystematycznego przeszukano stronę AOTMiT. Wykorzystane słowa kluczowe zaprezentowano poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Strategia wyszukiwania użyteczności na stronie AOTMiT

L.p.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	rak urotelialny	1
Data przeszukania: 24.08.2018r.		

W ramach niesystematycznego przeszukania strony AOTMiT odnaleziono jedno źródło: analizę weryfikacyjną dla leku Opdivo (nivolumab) stosowanym u pacjentów z rakiem urotelialnym lokalnie zaawansowanym lub z przerzutami [10]. W dokumencie raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w modelu: przed progresją choroby oraz po progresji. Wartości odnotowane w odnalezionym źródle zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Wartości użyteczności raportowane w AWA dla leku Opdivo

Źródło	Przed progresją	Po progresji
AWA dla leku Opdivo	0,87	0,80

A.2. Parametry modelu

Parametry modelu zestawione są w ramach arkusza modelu o nazwie Parameters.

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 38.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Sarfaty 2018 [14]	pacjenci z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego – dane w oparciu o badanie Keynote 045	pembrolizumab vs chemioterapia	model Markowa	5 lat	USA	zyskane QALY: 0,36 ICER: \$122 557	koszty i efekty zdrowotne: 3%
					Wielka Brytania	zyskane QALY: 0,36 ICER: \$91 995	koszty i efekty zdrowotne: 3%
					Australia	zyskane QALY: 0,36 ICER: \$99 966	koszty i efekty zdrowotne: 3%
					Kanada	zyskane QALY: 0,37 ICER: \$90 099	koszty i efekty zdrowotne: 1,5%

A.4. Śmiertelność naturalna

Tabela 39.
Wartości z tablic trwania życia na lata 1990–2017 [11]

Wiek	Mężczyźni				Kobiety			
	x	qx	lx	dx	ex	qx	lx	dx
0	0,00446	100000	446	73,96	0,00361	100000	361	81,82
1	0,00028	99554	28	73,29	0,00023	99639	23	81,11
2	0,00019	99526	19	72,31	0,00015	99616	15	80,13
3	0,00013	99506	13	71,33	0,0001	99601	10	79,14
4	0,0001	99493	10	70,34	0,00008	99591	8	78,15
5	0,00009	99482	9	69,35	0,00008	99583	8	77,16
6	0,00009	99473	9	68,35	0,00008	99575	8	76,16
7	0,00009	99464	9	67,36	0,00008	99567	7	75,17
8	0,00009	99455	9	66,36	0,00007	99559	7	74,17
9	0,00009	99446	9	65,37	0,00007	99553	7	73,18
10	0,0001	99436	10	64,38	0,00007	99546	7	72,18
11	0,0001	99427	10	63,38	0,00008	99539	8	71,19
12	0,00011	99417	11	62,39	0,0001	99531	10	70,2
13	0,00013	99405	13	61,4	0,00012	99521	12	69,2
14	0,00017	99392	16	60,4	0,00014	99509	14	68,21
15	0,00022	99376	22	59,41	0,00016	99495	16	67,22
16	0,00032	99354	32	58,43	0,00019	99479	19	66,23
17	0,00045	99322	45	57,45	0,00022	99460	22	65,24
18	0,00059	99277	58	56,47	0,00024	99438	24	64,26
19	0,00071	99219	71	55,5	0,00026	99414	25	63,27
20	0,0008	99148	79	54,54	0,00026	99389	25	62,29
21	0,00085	99069	84	53,59	0,00025	99363	25	61,31
22	0,00088	98985	87	52,63	0,00024	99339	24	60,32
23	0,0009	98898	89	51,68	0,00023	99315	23	59,33
24	0,00093	98809	92	50,72	0,00023	99292	23	58,35
25	0,00097	98716	96	49,77	0,00023	99269	23	57,36
26	0,00101	98621	100	48,82	0,00025	99246	24	56,37
27	0,00105	98521	103	47,87	0,00026	99222	26	55,39
28	0,00109	98417	107	46,92	0,00028	99196	28	54,4
29	0,00114	98310	113	45,97	0,00031	99168	31	53,42
30	0,00121	98197	119	45,02	0,00033	99137	33	52,43
31	0,00128	98079	126	44,07	0,00035	99104	35	51,45

Wiek		Mężczyźni			Kobiety			
x	qx	lx	dx	ex	qx	lx	dx	ex
32	0,00136	97953	133	43,13	0,00038	99069	38	50,47
33	0,00145	97820	142	42,19	0,00041	99031	41	49,49
34	0,00154	97679	151	41,25	0,00045	98990	45	48,51
35	0,00165	97528	161	40,31	0,0005	98946	49	47,53
36	0,00177	97367	172	39,38	0,00055	98897	54	46,55
37	0,00191	97195	185	38,45	0,0006	98843	60	45,58
38	0,00207	97009	200	37,52	0,00067	98783	66	44,61
39	0,00225	96809	218	36,59	0,00075	98717	74	43,64
40	0,00246	96591	238	35,68	0,00084	98643	83	42,67
41	0,0027	96354	261	34,76	0,00094	98560	92	41,7
42	0,00298	96093	286	33,86	0,00105	98467	103	40,74
43	0,00329	95807	315	32,96	0,00118	98364	116	39,78
44	0,00364	95491	347	32,06	0,00131	98248	129	38,83
45	0,00402	95144	382	31,18	0,00146	98119	144	37,88
46	0,00444	94761	421	30,3	0,00163	97976	160	36,94
47	0,0049	94341	462	29,43	0,00181	97816	177	36
48	0,00541	93878	508	28,58	0,002	97639	196	35,06
49	0,00596	93371	557	27,73	0,00222	97444	216	34,13
50	0,00657	92814	610	26,89	0,00246	97227	239	33,2
51	0,00724	92205	667	26,07	0,00272	96989	264	32,28
52	0,00797	91537	730	25,25	0,00301	96725	291	31,37
53	0,00877	90808	796	24,45	0,00334	96433	322	30,46
54	0,00964	90011	868	23,66	0,0037	96111	355	29,57
55	0,01059	89143	944	22,89	0,00409	95756	392	28,67
56	0,01161	88199	1024	22,13	0,00452	95364	431	27,79
57	0,0127	87176	1107	21,38	0,00499	94933	474	26,91
58	0,01386	86069	1193	20,65	0,0055	94460	519	26,04
59	0,01509	84876	1281	19,94	0,00605	93941	568	25,19
60	0,0164	83594	1371	19,23	0,00665	93372	621	24,34
61	0,01778	82224	1462	18,55	0,0073	92751	677	23,5
62	0,01922	80762	1552	17,87	0,00801	92074	737	22,67
63	0,02073	79210	1642	17,21	0,00877	91336	801	21,84
64	0,02231	77568	1730	16,57	0,0096	90535	869	21,03
65	0,02394	75837	1816	15,93	0,01048	89667	940	20,23
66	0,02565	74022	1898	15,31	0,01143	88727	1014	19,44
67	0,02741	72123	1977	14,7	0,01243	87713	1090	18,66

Wiek		Mężczyźni			Kobiety			
x	qx	lx	dx	ex	qx	lx	dx	ex
68	0,02926	70146	2052	14,1	0,0135	86623	1169	17,89
69	0,03121	68094	2125	13,51	0,01463	85453	1250	17,13
70	0,03329	65969	2196	12,93	0,01585	84203	1335	16,37
71	0,03555	63773	2267	12,36	0,01718	82869	1424	15,63
72	0,03806	61506	2341	11,8	0,01866	81445	1520	14,89
73	0,04086	59165	2418	11,24	0,02035	79925	1627	14,17
74	0,04404	56747	2499	10,7	0,02232	78299	1748	13,45
75	0,04765	54248	2585	10,17	0,02464	76551	1887	12,75
76	0,05174	51663	2673	9,65	0,02741	74665	2046	12,06
77	0,05635	48990	2760	9,15	0,03068	72618	2228	11,38
78	0,06148	46229	2842	8,67	0,03454	70390	2431	10,73
79	0,06715	43387	2913	8,21	0,03903	67959	2653	10,09
80	0,07332	40474	2968	7,76	0,0442	65306	2886	9,48
81	0,07999	37506	3000	7,34	0,05005	62420	3124	8,9
82	0,08713	34506	3007	6,93	0,05659	59296	3355	8,34
83	0,09474	31499	2984	6,54	0,06381	55941	3570	7,81
84	0,1028	28515	2931	6,18	0,07171	52371	3756	7,31
85	0,11135	25584	2849	5,83	0,08029	48615	3903	6,83
86	0,12041	22735	2738	5,49	0,08955	44712	4004	6,39
87	0,13001	19998	2600	5,18	0,09949	40708	4050	5,97
88	0,14024	17398	2440	4,88	0,11018	36658	4039	5,57
89	0,15116	14958	2261	4,59	0,12164	32619	3968	5,2
90	0,16272	12697	2066	4,32	0,13389	28651	3836	4,85
91	0,17525	10631	1863	4,06	0,1471	24815	3650	4,52
92	0,18851	8768	1653	3,82	0,1612	21165	3412	4,21
93	0,2025	7115	1441	3,59	0,1762	17753	3128	3,93
94	0,21722	5674	1233	3,37	0,19212	14625	2810	3,66
95	0,23268	4442	1033	3,17	0,20894	11815	2469	3,41
96	0,24886	3408	848	2,98	0,22666	9347	2118	3,18
97	0,26575	2560	680	2,8	0,24526	7228	1773	2,96
98	0,28334	1880	533	2,63	0,26473	5455	1444	2,76
99	0,30162	1347	406	2,48	0,28504	4011	1143	2,58
100	0,32054	941	302	2,33	0,30613	2868	878	2,41

Tabela 40.
Prawdopodobieństwa zgonu w zależności od wieku – wartości otrzymane na podstawie danych GUS [11]

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Śmiertelność w populacji ogólnej	Śmiertelność w populacji ogólnej na tydzień
0	0,00446	0,00361	0,00404	0,00008
1	0,00028	0,00023	0,00025	0,00000
2	0,00019	0,00015	0,00017	0,00000
3	0,00013	0,00010	0,00011	0,00000
4	0,00010	0,00008	0,00009	0,00000
5	0,00009	0,00008	0,00008	0,00000
6	0,00009	0,00008	0,00008	0,00000
7	0,00009	0,00008	0,00008	0,00000
8	0,00009	0,00007	0,00008	0,00000
9	0,00009	0,00007	0,00008	0,00000
10	0,00010	0,00007	0,00008	0,00000
11	0,00010	0,00008	0,00009	0,00000
12	0,00011	0,00010	0,00010	0,00000
13	0,00013	0,00012	0,00012	0,00000
14	0,00017	0,00014	0,00015	0,00000
15	0,00022	0,00016	0,00019	0,00000
16	0,00032	0,00019	0,00025	0,00000
17	0,00045	0,00022	0,00033	0,00001
18	0,00059	0,00024	0,00041	0,00001
19	0,00071	0,00026	0,00048	0,00001
20	0,00080	0,00026	0,00053	0,00001
21	0,00085	0,00025	0,00055	0,00001
22	0,00088	0,00024	0,00056	0,00001
23	0,00090	0,00023	0,00056	0,00001
24	0,00093	0,00023	0,00058	0,00001
25	0,00097	0,00023	0,00060	0,00001
26	0,00101	0,00025	0,00063	0,00001
27	0,00105	0,00026	0,00065	0,00001
28	0,00109	0,00028	0,00068	0,00001
29	0,00114	0,00031	0,00072	0,00001
30	0,00121	0,00033	0,00077	0,00001
31	0,00128	0,00035	0,00081	0,00002
32	0,00136	0,00038	0,00087	0,00002
33	0,00145	0,00041	0,00093	0,00002
34	0,00154	0,00045	0,00099	0,00002
35	0,00165	0,00050	0,00107	0,00002

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Śmiertelność w populacji ogólnej	Śmiertelność w populacji ogólnej na tydzień
36	0,00177	0,00055	0,00116	0,00002
37	0,00191	0,00060	0,00125	0,00002
38	0,00207	0,00067	0,00136	0,00003
39	0,00225	0,00075	0,00149	0,00003
40	0,00246	0,00084	0,00164	0,00003
41	0,00270	0,00094	0,00181	0,00003
42	0,00298	0,00105	0,00200	0,00004
43	0,00329	0,00118	0,00222	0,00004
44	0,00364	0,00131	0,00246	0,00005
45	0,00402	0,00146	0,00272	0,00005
46	0,00444	0,00163	0,00301	0,00006
47	0,00490	0,00181	0,00333	0,00006
48	0,00541	0,00200	0,00367	0,00007
49	0,00596	0,00222	0,00405	0,00008
50	0,00657	0,00246	0,00447	0,00009
51	0,00724	0,00272	0,00492	0,00009
52	0,00797	0,00301	0,00542	0,00010
53	0,00877	0,00334	0,00597	0,00011
54	0,00964	0,00370	0,00657	0,00013
55	0,01059	0,00409	0,00722	0,00014
56	0,01161	0,00452	0,00793	0,00015
57	0,01270	0,00499	0,00868	0,00017
58	0,01386	0,00550	0,00949	0,00018
59	0,01509	0,00605	0,01034	0,00020
60	0,01640	0,00665	0,01126	0,00022
61	0,01778	0,00730	0,01222	0,00024
62	0,01922	0,00801	0,01325	0,00026
63	0,02073	0,00877	0,01432	0,00028
64	0,02231	0,00960	0,01546	0,00030
65	0,02394	0,01048	0,01665	0,00032
66	0,02565	0,01143	0,01790	0,00035
67	0,02741	0,01243	0,01919	0,00037
68	0,02926	0,01350	0,02055	0,00040
69	0,03121	0,01463	0,02198	0,00043
70	0,03329	0,01585	0,02351	0,00046
71	0,03555	0,01718	0,02517	0,00049
72	0,03806	0,01866	0,02701	0,00052

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Śmiertelność w populacji ogólnej	Śmiertelność w populacji ogólnej na tydzień
73	0,04086	0,02035	0,02907	0,00057
74	0,04404	0,02232	0,03145	0,00061
75	0,04765	0,02464	0,03418	0,00067
76	0,05174	0,02741	0,03736	0,00073
77	0,05635	0,03068	0,04102	0,00080
78	0,06148	0,03454	0,04522	0,00089
79	0,06715	0,03903	0,04999	0,00098
80	0,07332	0,04420	0,05534	0,00109
81	0,07999	0,05005	0,06129	0,00121
82	0,08713	0,05659	0,06782	0,00135
83	0,09474	0,06381	0,07495	0,00149
84	0,10280	0,07171	0,08267	0,00165
85	0,11135	0,08029	0,09100	0,00183
86	0,12041	0,08955	0,09995	0,00202
87	0,13001	0,09949	0,10954	0,00222
88	0,14024	0,11018	0,11985	0,00244
89	0,15116	0,12164	0,13092	0,00269
90	0,16272	0,13389	0,14274	0,00295
91	0,17525	0,14710	0,15554	0,00323
92	0,18851	0,16120	0,16920	0,00355
93	0,20250	0,17620	0,18372	0,00388
94	0,21722	0,19212	0,19914	0,00425
95	0,23268	0,20894	0,21543	0,00464
96	0,24886	0,22666	0,23259	0,00506
97	0,26575	0,24526	0,25062	0,00551
98	0,28334	0,26473	0,26950	0,00600
99	0,30162	0,28504	0,28921	0,00652
100	0,32054	0,30613	0,30969	0,00708