

# Keytruda<sup>®</sup> (pembrolizumab) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami

Analiza ekonomiczna

Warszawa, grudzień 2020

**Autorzy**

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

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Merck Sp. z o. o.  
al. Jerozolimskie 142b  
02-305 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Merck Sp. z o. o.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Wprowadzenie .....</b>	<b>11</b>
1.1 Cel analizy .....	11
1.2 Komparatory .....	11
1.3 Populacja .....	11
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	13
1.5 Perspektywa .....	13
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie .....	13
1.7 Cena przedmiotowej technologii .....	14
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka .....	15
1.9 Ustalanie ceny progowej .....	15
<b>2 Metodyka analizy .....</b>	<b>16</b>
2.1 Ogólna charakterystyka .....	16
2.2 Opis modelu .....	16
2.2.1 Stany zdrowia uwzględnione w modelu .....	17
2.2.2 Korekta cyklu .....	18
2.2.3 Założenia modelu .....	19
2.3 Parametry kliniczne .....	20
2.3.1 Korekta zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora .....	20
2.3.2 Skuteczność kliniczna .....	22
2.3.3 Bezpieczeństwo .....	48
2.4 Użyteczności .....	51
2.4.1 Mieszany model regresji KN - 048 .....	51
2.4.2 Średnie wartości użyteczności stanu zdrowia .....	52
2.4.3 Dekrement użyteczności związany z wiekiem .....	53
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty .....	53
2.5.1 Koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia .....	55
2.5.2 Koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia .....	59
2.5.3 Koszt testów PD-L1 .....	63
2.5.4 Koszt podania leków .....	63
2.5.5 Koszt monitorowania stanu pacjenta .....	65
2.5.6 Koszt stanu przed progresją choroby .....	66
2.5.7 Koszt stanu po progresji choroby .....	69
2.5.8 Koszt opieki paliatywnej .....	73
2.5.9 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych .....	74
2.6 Zestawienie parametrów .....	80

2.7	Zakres analizy wrażliwości .....	80
2.7.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	80
2.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	87
2.8	Walidacja modelu .....	88
2.8.1	Walidacja wewnętrzna.....	88
2.8.2	Walidacja zewnętrzna .....	88
2.8.3	Walidacja konwergencji .....	91
<b>3</b>	<b>Wyniki.....</b>	<b>93</b>
3.1	Monoterapia pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU .....	93
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej.....	93
3.1.2	Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.....	95
	.....	100
3.2	Monoterapia pembrolizumabem vs platyna + 5-FU.....	101
3.2.1	Wyniki analizy podstawowej .....	101
3.2.2	Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.....	103
3.2.3	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości .....	109
3.3	Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU .....	110
3.3.1	Wyniki analizy podstawowej .....	110
3.3.2	Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.....	112
3.3.3	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości .....	118
3.4	Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs platyna + 5-FU .....	119
3.4.1	Wyniki analizy podstawowej .....	119
3.4.2	Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.....	121
3.4.3	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości .....	127
3.5	Pembrolizumab vs wszystkie technologie opcjonalne .....	128
<b>4</b>	<b>Podsumowanie wyników analizy podstawowej.....</b>	<b>131</b>
<b>5</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>134</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>137</b>
<b>7</b>	<b>Wnioski końcowe .....</b>	<b>140</b>
<b>Aneks 1. Przegląd użyteczności .....</b>	<b>141</b>	
Metodyka przeglądu.....	141	
Wyniki przeglądu .....	142	
Omówienie włączonych badań i wnioski .....	143	
<b>Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych .....</b>	<b>144</b>	
Metodyka przeglądu.....	144	
Wyniki przeglądu .....	145	
Omówienie włączonych badań i wnioski .....	147	
<b>Aneks 3. Zestawienie parametrów.....</b>	<b>150</b>	
<b>Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel .....</b>	<b>155</b>	



<b>Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego .....</b>	<b>158</b>
Cel i zakres badania.....	158
Metodyka .....	158
Wyniki .....	158
Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych .....	159
<b>Aneks 6. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2020 roku .....</b>	<b>160</b>
<b>Spis rysunków .....</b>	<b>163</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>166</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>170</b>

# Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	fluoracyl
AF	współczynnik przyspieszenia (ang. <i>acceleration factor</i> )
AFT	model z przeskalowanym czasem przeżycia (ang. <i>Accelerated Failure Time Models</i> )
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	łączny pozytywny wynik (ang. <i>combined positive score</i> )
CTAE	wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i> )
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i> )
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EQ-5D-3L	trójwymiarowy kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
fpNMA	<i>Fractional polynomial network meta-analysis</i>
HNSCC	płatkonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i> ):
HR	współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQoL	jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )
HSUV	użyteczność stanu zdrowia (ang. <i>health state utility value</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
IPCW	metoda statystyczna korygująca efekt <i>crossover</i> (ang. <i>Inverse Probability of Censoring Weights</i> )
ISPOR	Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoeconomiki i Wyników Badań (ang. <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> )
KM	krzywa Kaplana Meiera
LY	lata życia (ang. <i>life years</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
PF	brak progresji choroby (ang. <i>progression free</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PH	model proporcjonalnego hazardu
PSM	<i>Partitioned survival model</i>
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )

RPSFT	metoda statystyczna korygująca efekt <i>crossover</i> (ang. <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i> )
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
TK	tomografia komputerowa
ToT	czas trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i> )
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> )
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# Streszczenie

## Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego preparatu Keytruda® (pembrolizumab), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ .

**Zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego Keytruda®, pembrolizumab jest zarejestrowany w leczeniu raka głowy i szyi do stosowania zarówno w formie monoterapii jak i terapii skojarzonej z chemioterapią. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej oraz w zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki uzyskane dla pembrolizumabu stosowanego w monoterapii jak i pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią.**

## Metoda

W analizie założono finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania: 16 251,42 PLN. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie.

W ramach niniejszej analizy porównano koszty i konsekwencje leczenia pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jak również w terapii skojarzonej (pembrolizumab + platyna + 5-FU) z cetuksymabem stosowanym w połączeniu z chemioterapią (cetuksymab + platyna + 5-FU) oraz z samą chemioterapią (platyna + 5-FU). Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, produkt leczniczy Keytruda® nie jest obecnie refundowany w leczeniu raka głowy i szyi. Aktualnie w Polsce pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi leczenia są preparatami obejmującymi związek platyny i 5-FU oraz w ramach programu lekowego B.52. (Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi), mają możliwość zastosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny. Refundacja cetuksymabu ograniczona jest do następujących wskazań ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14 [Program lekowy B.52].

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami u dorosłych pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej), przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia (LY) oraz latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika efektywności i użyteczności kosztów (ICER i ICUR). Przeprowadzenie analizy użyteczności-kosztów uzasadnione jest również ze względu na wpływ HNSCC na jakość życia pacjentów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów [koszt substancji czynnych (pembrolizumab), koszt monitorowania leczenia] oraz ze względu na sposób finansowania technologii opcjonalnych (program lekowy i refundacja w ramach katalogu C) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia podtrzymującego, kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie), dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego. W analizie, z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywny horyzont czasowy (20 lat).

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). PSM wykorzystuje niezależnie modelowane, niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych. W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: chorobę bez progresji, progresję choroby i zgon. Dane dotyczące przeżycia pacjentów z ramion pembrolizumabu (monoterapia i terapia skojarzona) oraz cetuksymabu + chemioterapii uzyskano z badania KEYNOTE-048. W przypadku danych dotyczących przeżycia pacjentów z ramienia chemioterapii, nie zidentyfikowano badania, w którym bezpośrednio porównano pembrolizumab z chemioterapią, w związku z czym, w przypadku ramienia chemioterapii posłużono się wynikami przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, tj. fpNMA. W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie KEYNOTE-048, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie mapowania wyników kwestionariusza EQ-5D-3L wykorzystanego w badaniu KEYNOTE-048. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I i II linii leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, zużyciem zasobów dla stanu przed i po progresji choroby, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. [REDACTED]

[REDACTED] Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki. W niniejszej analizie przedstawiono uśrednione wyniki dla porównania pembrolizumabu ze wszystkimi uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi łącznie, co obrazuje porównanie pembrolizumabu z praktyką kliniczną stosowaną w Polsce w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ . Ponadto, pozwala na skorygowanie mniejszej wiarygodności wyników pochodzących z porównania pośredniego w przypadku analiz monoterapii i terapii skojarzonej pembrolizumabem z samą chemioterapią, dla których nie dysponowano danymi z zakresu skuteczności pochodzącymi z badania Keynote-048.

## Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

**Podsumowanie**

[Redacted text]

# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ .

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.

W analizie uwzględniono pembrolizumab stosowany jako monoterapię lub w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoracylu (5-FU).

## 1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla pembrolizumabu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w analizie problemu decyzyjnego [APD Keytruda].

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi leczeni są preparatami obejmującymi związki platyny (cisplatyny i karboplatyny) i 5-FU oraz w ramach programu lekowego B.52. (Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi), mają możliwość zastosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny. Refundacja cetuksymabu ograniczona jest do następujących wskazań ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14 [Program lekowy B.52].

W związku z powyższym jako technologie opcjonalne dla terapii pembrolizumabem uwzględniono:

- cetuksymab + chemioterapia oparta na związkach platyny i 5-FU;
- chemioterapia oparta na związkach platyny + 5-FU.

Związki platyny i 5-FU są objęte refundacją w ramach katalogu C (chemioterapia). Cetyksymab refundowany jest w ramach programu lekowego B.52.

Wybór powyższych komparatorów jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

## 1.3 Populacja

Wnioskowaną populację stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ . W ramach niniejszej analizy,

uwzględniono pierwszą linię leczenia HNSCC. W modelu, w zakresie analizowanej populacji dostępne są trzy opcje: wszyscy pacjenci z badania KEYNOTE-048, pacjenci z wynikiem CPS  $\geq 1$  oraz pacjenci z wynikiem CPS  $\geq 20$ . Ze względu na fakt, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci z CPS  $\geq 1$ , w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki tylko dla tak zdefiniowanej populacji.

Głównym źródłem danych z zakresu wejściowych danych demograficznych było badanie KEYNOTE-048, tj. badanie w którym bezpośrednio porównano pembrolizumab stosowany w monoterapii jak i pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią względem cetuksymabu podawanego w połączeniu z chemioterapią. W badaniu KEYNOTE-048 uwzględniono wnioskowaną populację pacjentów. Jak wspomniano w rozdziale 1.2, certolizumab w Polsce jest refundowany w ramach konkretnych lokalizacji HNSCC, natomiast w badaniu KEYNOTE-048 uwzględniono ogólnie populację pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badania dla cetuksymabu, w którym uwzględniono populację idealnie zgodną z kryteriami włączenia do PL B.52. (również w badaniu EXTREME, tj. badanie porównujące cetuksymab z chemioterapią, uwzględnione w ramach niniejszej analizy w celu pośredniego porównania pembrolizumabu z chemioterapią, nie uwzględniono wyników dla lokalizacji HNSCC wymienionych w PL B.52.), w związku z czym dane z badania KEYNOTE-48, pomimo powyżej wymienionego ograniczenia, stanowią jedyne źródło danych. W zakresie wejściowych danych demograficznych w modelu uwzględniono następujące parametry: wiek, waga i powierzchnia ciała. Dwie ostatnie cechy wykorzystywane są w celu oszacowania kosztów terapii dawkowanych w zależności od wagi lub powierzchni ciała. W badaniu KEYNOTE-48 uwzględniono dwa ramiona dla pembrolizumabu, tj. pembrolizumab stosowany w monoterapii oraz pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. W modelu zaimplementowano oddzielne dane demograficzne dla ramienia monoterapii oraz dla ramienia terapii skojarzonej (dane wejściowe uwzględnione w przypadku obu ramion pembrolizumabu są zbliżone). Charakterystykę pacjentów stosujących monoterapię i terapię skojarzoną podsumowano w Tab. 3 i Tab. 4.

**Tab. 3. Charakterystyka populacji przyjmującej monoterapię.**

Cecha	Średnia wartość	Odchylenie standardowe
Wiek [lata]	60,77	9,6
Waga [kg]	69,37	14,81
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,60	0,24
Odsetek kobiet	0,17	-

**Tab. 4. Charakterystyka populacji przyjmującej terapię skojarzoną.**

Cecha	Średnia wartość	Odchylenie standardowe
Wiek [lata]	60,72	10,09
Waga [kg]	68,17	14,35
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,74	0,23
Odsetek kobiet	0,18	-



## 1.4 Typ analizy ekonomicznej

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami u dorosłych pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej), przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER). Wybór takich strategii wynika również z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Nawracający i (lub) przerzutowy płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi wpływa zarówno na długość, jak i jakość życia chorych [onkologia.org]. Biorąc pod uwagę fakt, że choroba prowadzi do zgonu w stosunkowo krótkim okresie modelowania oraz niepewność pomiarów użyteczności stanu zdrowia u pacjentów w okresie terminalnym, analiza efektywności kosztów, będąca uzupełnieniem analizy użyteczności kosztów, ma szczególnie duże znaczenie.

## 1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów [koszt substancji czynnych (pembrolizumab), koszt monitorowania leczenia] oraz ze względu na sposób finansowania technologii opcjonalnych (program lekowy i refundacja w ramach katalogu C) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia podtrzymującego, kosztach opieki terminalnej oraz przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie i są pomijalne), dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (tj. 60,77 lata dla ramienia populacji przyjmującej monoterapię i 60,72 lata dla populacji przyjmującej terapię skojarzoną), horyzont ten został ograniczony do 20 lat (<0,001% pacjentów przeżywa 20 lat obserwacji), co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

W analizie wrażliwości, za autorami modelu, testowano krótszy horyzont czasowy, tj. horyzont 10 lat.



Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany  $t=0$ ) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu  $c_T$  poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania  $r$  przyjęto:

$$PV = c_T * (1 + r)^{-T}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 2-go roku analizy.

## 1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Keytruda®, 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku, produkt leczniczy Keytruda® nie jest obecnie refundowany w leczeniu raka głowy i szyi, natomiast jest refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) [Program lekowy B.6] i czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) [Program lekowy B.59].

Analiza kliniczna wykazała wyższość pembrolizumabu (Keytruda®) względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie. Nie zachodzi zatem zapis art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja pembrolizumabu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) o populację dorosłych pacjentów z rakiem płaskonabłonkowego głowy i szyi (jama ustna, gardło lub krtań) z chorobą nawracającą i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  i którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (z wyłączeniem chemioterapii stosowanej łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego).

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1143.0, Pembrolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko pembrolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych przy utrzymaniu dotychczasowego poziomu finansowania.

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji preparatu Keytruda® przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Ceny preparatu Keytruda®.

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

## 1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

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

## 1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 155 514 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Result\_tables” w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel).

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że zamiana ceny zbytu netto na cenę progową spowoduje zmianę sposobu odpłatności czy podstawy limitu w grupie.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

## 2 Metodyka analizy

### 2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). PSM wykorzystuje niezależnie modelowane, niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych. W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: chorobę bez progresji, progresję choroby i zgon. Dane dotyczące przeżycia pacjentów z ramion pembrolizumabu (monoterapia i terapia skojarzona) oraz cetuksymabu + chemioterapii uzyskano z badania KEYNOTE-048. W przypadku danych dotyczących przeżycia pacjentów z ramienia chemioterapii, nie zidentyfikowano badania, w którym bezpośrednio porównano pembrolizumab z chemioterapią, w związku z czym w przypadku ramienia chemioterapii posłużono się wynikami przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, tj. fpNMA. W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie KEYNOTE-048, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie mapowania wyników kwestionariusza EQ-5D-3L wykorzystanego w badaniu KEYNOTE-048. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I i II linii leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, zużyciem zasobów dla stanu przed i po progresji choroby, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. [REDACTED]

[REDACTED] Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 2.2 Opis modelu

Zastosowany model oparty na strategii modelowania PSM, zgodnie z przyjętymi zasadami modelowania w onkologii, jest modelem przeżycia podzielonym na trzy stany zdrowia: brak progresji choroby (PF), progresja choroby (PD) i zgon. Stany te wzajemnie się wykluczają i mają znaczenie kliniczne, ponieważ są identyfikowane w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) z badania KEYNOTE-048, które są związane ze zmianami w jakości życia powiązanej ze zdrowiem (HRQoL) i z wykorzystaniem zasobów. Wykorzystanie punktów końcowych PFS i OS do identyfikacji klinicznej ewolucji choroby jest powszechne, szeroko akceptowane przez agencje oceny technologii medycznych i potwierdzone przez ekspertów klinicznych, zarówno w szerszym obszarze onkologicznym, jak i w szczególności w płaskonabłonkowym raku głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

Historia choroby grupy pacjentów jest modelowana równolegle dla każdej strategii leczenia, natomiast efekty leczenia modelowane są pod kątem opóźnienia czasu do wystąpienia progresji i wydłużenia całkowitego przeżycia. Kluczowym badaniem klinicznym, na podstawie którego zebrano dane dotyczące PFS i OS dla obu ramion interwencji (pembrolizumabu w monoterapii i terapii skojarzonej) oraz ramienia komparatora



(cetuksymabu + chemioterapii opartej na związkach platyny i 5-FU), było badanie KEYNOTE-048, tj. badanie III fazy. We wspomnianym badaniu PFS zdefiniowano jako czas, który upłynął od randomizacji do progresji lub zgonu (złożony punkt końcowy), natomiast OS zdefiniowano jako czas, który upłynął od randomizacji do zgonu spowodowanego dowolną przyczyną. Dane z zakresu PFS i OS zebrane w badaniu KEYNOTE-048, modelowane są dwustopniowo, tj. w pierwszym etapie modelowane są przy użyciu metody nieparametrycznej, w której do zdefiniowanego przez użytkownika punktu odcięcia wykorzystywane są krzywe Kaplana-Meiera, a następnie po osiągnięciu zdefiniowanego przez użytkownika momentu odcięcia wykorzystywane są krzywe parametryczne dopasowane do danych na poziomie indywidualnego pacjenta, które następnie są ekstrapolowane w całym horyzoncie analizy. W modelu oprócz PFS i OS, uwzględniono również krzywe ToT (ang. *time on treatment*), którą określają czas leczenia analizowanymi substancjami. Krzywa ToT modelowana jest z wykorzystaniem modelu parametrycznego w całym horyzoncie analizy.

W przypadku porównania pembrolizumabu z chemioterapią, nie zidentyfikowano badania, w którym bezpośrednio porównano pembrolizumab z chemioterapią, w związku z czym w przypadku ramienia chemioterapii posłużono się wynikami przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, tj. fpNMA.

W przypadku ramienia drugiego komparatora (chemioterapii opartej na związkach platyny i 5-FU) nie dysponowano wynikami badania, w którym bezpośrednio porównano wnioskowaną interwencję z chemioterapią. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w celu porównania pembrolizumabu z chemioterapią, w modelu wykorzystano wyniki metaanalizy fpNMA.

## 2.2.1 Stany zdrowia uwzględnione w modelu

W analizowanym modelu, krzywa OS jest używana do określenia odsetka pacjentów żyjących w danym cyklu modelu. Obszar pod krzywą OS jest podzielony na stany zdrowia PF (przeżycie wolne od progresji) i PD (progresja choroby). Odsetek pacjentów w stanie zdrowia PF jest zdefiniowany za pomocą krzywej PFS specyficznej dla analizowanej terapii. Odsetek pacjentów w stanie PD jest definiowany jako różnica między krzywymi OS i PFS, ponieważ te stany zdrowia wzajemnie się wykluczają, tj. pacjenci mogą znajdować się tylko w jednym stanie w każdym punkcie czasowym. Poniżej przedstawiono równania służące do wyznaczenia odsetka pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia w każdym cyklu:

$$PF_t = P_{PF}(t)$$

$$Zgon_t = 1 - P_{OS}(t)$$

$$PD_t = P_{OS}(t) - P_{PF}(t),$$

gdzie:  $P_{PF}(t)$  to krzywa PFS w czasie  $t$ ;  $P_{OS}(t)$  to krzywa OS w czasie  $t$ ;  $PF_t$ ,  $Zgon_t$ ,  $PD_t$  to odsetki pacjentów w stanach zdrowia PF, zgon i PD.

Wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie PF. Pod koniec każdego cyklu pacjenci mogą przejść do stanu PD lub śmierci lub pozostać w stanie zdrowia PF, jak przedstawiono na Rys. 1. W modelu opartym na strategii modelowania PSM przyjmuje się, że zdarzenia są postępujące, wzajemnie się wykluczające i nieodwracalne. Oznacza to, że gdy pacjenci postępują i przechodzą ze stanu PF do stanu zdrowia PD, mogą oni pozostać w stanie zdrowia PD lub są narażeni na śmierci i nie mogą wrócić do stanu PF. Śmierć jest stanem, z którego pacjenci nie mogą przejść do żadnego innego stanu (stan pochłaniający). Przyjmuje się, że

przejście ze stanu zdrowia PF do stanu PD prowadzi do pogorszenia jakości życia, które można przypisać postępowi choroby.

Historia choroby w analizowanej grupie pacjentów jest oceniana w dożywotnim horyzoncie analizy, który wynosi 20 lat (na podstawie zidentyfikowanych danych klinicznych przyjęto, że w tym okresie większość pacjentów umrze). W modelu uwzględniono tygodniowe cykle (tj. 7 dni), które wynikają ze sposobu dawkowania substancji uwzględnionych w modelu.

Rys. 1. Schemat analizowanego modelu.



## 2.2.2 Korekta cyklu

Wytyczne dotyczące modelowania zalecają stosowanie korekt cyklu, w celu minimalizacji błędu systematycznego występującego przy obliczaniu skumulowanych wyników w dyskretnych modelach czasowych uwzględniających przejścia między stanami [Briggs 2006]. Najbardziej popularnym podejściem jest stosowanie korekty połowy cyklu, rekomendowanej przez Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoeconomiki i Wyników Badań (ISPOR) [Siebert 2012], przy czym aktualnie metodą zbliżającą się do złotego standardu korekty jest reguła 1/3 Simpsona [Elbasha 2016]. Obie powyżej wymienione metody, jak również opcja braku korekty zostały uwzględnione w analizowanym modelu. Zgodnie z zaleceniami autorów modelu, w analizie podstawowej wykorzystano regułę 1/3 Simpsona. Ze względu na niewielki wpływ pozostałych opcji na ostateczne wyniki analizy, nie testowano ich w ramach analizy wrażliwości. W modelu ekonomicznym koszty nabycia i podania leku przypisywane są na początku cyklu, ponieważ zdarzenia te występują w konkretnych punktach w czasie, w związku z czym w zakresie powyżej wymienionych kategorii kosztów nie uwzględniono korekty cyklu. Inaczej dzieje się z zasobami takimi, jak rutynowe zarządzanie chorobą, które są związane z przebywaniem w określonych stanach zdrowia, a nie z czasem tych zmian, w związku z czym w przypadku powyższych kategorii, uwzględniono korektę cyklu.

### Reguła 1/3 Simpsona

Reguła 1/3 Simpsona określa odsetek osób znajdujących się w danym stanie zdrowia na cykl jako obszar pod wykresem funkcji kwadratowej, przechodzący przez punkty  $tk-1$ ,  $tk$ ,  $tk+1$



w przedziale  $[t_k-1, t_k + 1]$ . Złożona reguła 1/3 Simpsona wymaga, aby horyzont czasowy był liczbą parzystą. Skorygowane wyniki modelu dla nieparzystej i parzystej liczby cykli przedstawione są przy pomocy następujących wzorów:

$$\text{Parzysta liczba cykli } S_{t-t+1(WCC)}: \frac{1}{3} \times S_t + \frac{2}{3} \times S_{t+1}$$

$$\text{Nieparzysta liczba cykli } S_{t-t+1(WCC)}: \frac{2}{3} \times S_t + \frac{1}{3} \times S_{t+1},$$

gdzie  $S_{t-t+1(WCC)}$  oznacza skorygowany skumulowany wynik dla cyklu rozpoczynającego się w czasie  $t$  i kończącego się w czasie  $t + 1$ ;  $S_t$  to stopień zajętości danego stanu zdrowia na początku cyklu (czas =  $t$ );  $S_{t+1}$  to stopień zajętości stanu zdrowia na początku następnego cyklu (czas =  $t+1$ ).

### Korekta połowy cyklu z wykorzystaniem tablic życia

Korekta cyklu, w ramach metody opartej na tablicach trwania życia, opiera się na następującym wzorze:

$$S_{t-t+1(WCC)} = 0.5 \times S_t + 0.5 \times S_{t+1},$$

gdzie  $S_{t-t+1(WCC)}$  oznacza skorygowany skumulowany wynik dla cyklu rozpoczynającego się w czasie  $t$  i kończącego się w czasie  $t + 1$ ;  $S_t$  to stopień zajętości danego stanu zdrowia na początku cyklu (czas =  $t$ );  $S_{t+1}$  to stopień zajętości stanu zdrowia na początku następnego cyklu (czas =  $t+1$ ). W modelu uwzględniono polskie tablice trwania życia [GUS 2019].

## 2.2.3 Założenia modelu

### Ogólne założenia

- Wyniki modelu są szacowane w tygodniowych okresach cyklicznych w horyzoncie czasowym 20 lat;
- Rok w modelu zdefiniowany jest jako 52 tygodnie, natomiast każdy cykl tygodniowy odpowiada 7-dniowemu tygodniowi;
- Koszty zarządzania chorobą w danym stanie zdrowia, koszty monitorowania specyficzne dla danego leczenia oraz wyniki zdrowotne są obliczane przy użyciu korekty cyklu (zasada 1/3 Simpsona), z wyjątkiem:
  - kosztów związanych z czasem do śmierci i dekrementów użyteczności, które są przypisywane tym pacjentom, którzy umierają;
  - jednorazowych kosztów związanych z wystąpieniem progresji i późniejszych kosztów leczenia ( II linia leczenia), które dotyczą nowych pacjentów z progresją choroby;
  - kosztów nabycia i podania leku, które są obliczane na podstawie liczby pacjentów w stanie PF na początku odpowiedniego cyklu, aby odzwierciedlić, że terapia jest prowadzona w stałych i dyskretnych punktach czasowych (np. co 3 tygodnie).

### Założenia modelu związane ze skutecznością kliniczną

- W modelu założono, że tylko początkowe terapie (terapię stosowane w I linii leczenia) mają wpływ na otrzymywane wyniki kliniczne. Kolejne terapie (II linie

leczenia) nie wpływają na skuteczność leczenia lub jakość życia (tj. nie modelowano oddzielnie skuteczności leczenia kolejnych linii) i zostały uwzględnione jedynie w celu dokładnego oszacowania kosztów terapii analizowanymi substancjami. Ponadto należy podkreślić, że wpływ kolejnych linii leczenia na przeżycie całkowite pacjentów został uwzględniony w ramach krzywych OS z badania KEYNOTE-48, w którym pacjenci po progresji choroby otrzymywali kolejne linie leczenia;

- OS dostosowano do ogólnego ryzyka śmiertelności, szacowanego przy użyciu tabel śmiertelności w populacji ogólnej, które uwzględniają wiek początkowy populacji i czas trwania leczenia;
- Zanikanie efektu leczenia (ang. *treatment effect waning*) zostało uwzględnione w analizach wrażliwości, tj. w scenariuszach, w których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym (po 5 lub 10 latach od zerowego cyklu modelu – arbitralnie wybrane punkty odcięcia) i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby dla interwencji jest równe prawdopodobieństwu określone dla komparatora.

#### **Założenia modelu związane z bezpieczeństwem**

- TRAE mogą wystąpić w każdym cyklu modelu dla terapii stosowanych w I linii leczenia raka głowy i szyi. W modelu uwzględniono również TRAE związane z dalszym leczeniem (II linia leczenia);
- Przerwanie terapii z powodu TRAE zostało uwzględnione w krzywej ToT (z badania KEYNOTE-048).

#### **Założenia modelu związane z użytecznością**

- W modelu uwzględniono wartości użyteczności związane ze stanem zdrowia wolnym od progresji (PF) i progresją choroby (PD). Założono, że stosowane leczenie nie wpływa na uzyskiwane wartości użyteczności;
- Dekrementy użyteczności są stosowane do pacjentów doświadczających TRAE w celu uwzględnienia ich wpływ na jakość życia;
- Dekrementy użyteczności są stosowane również dla 12 miesięcy przed śmiercią pacjenta, aby uwzględnić dodatkowe pogorszenie jakości życia w ostatnich miesiącach prowadzących do śmierci. Ten spadek jakości życia można przypisać nasileniu się objawów niezwiązanych z leczeniem, takich jak ból i duszność, ponieważ choroba pacjenta pogarsza się w miesiącach poprzedzających śmierć.

## **2.3 Parametry kliniczne**

### **2.3.1 Korekta zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora**

Oczekuje się, że pacjenci z ramienia terapii standardowej zaprzestaną leczenia wcześniej w porównaniu do pacjentów z ramienia pembrolizumabu i po potwierdzeniu postępującej choroby mogą przejść na terapię immunologiczną. W Polsce, w II linii leczenia HNSCC, refundowaną immunoterapią jest niwolumab. Pacjenci z ramienia cetuksymabu w badaniu KEYNOTE-48, po progresji choroby w II linii leczenia mogli otrzymać immunoterapię (co

zostało uwzględnione w krzywych OS). W związku z faktem, iż w niektórych krajach niwolumab może nie być dostępny w II linii leczenia raka głowy i szyi, w modelu uwzględniono opcję skorygowania wpływu immunoterapii stosowanej po progresji choroby w ramieniu komparatora. W modelu uwzględniono następujące opcje korekty: korektę dwustopniową (ang. *Two - Stage*), RPSFT (ang. *Rank Preserving Structural Failure Time*), IPCW (ang. *Inverse Probability of Censoring Weights*) lub możliwość wyboru braku korekty zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora. Ze względu na fakt, że w Polsce niwolumab dostępny jest w II linii leczenia, w analizie podstawowej uwzględniono brak korekty zmiany leczenia po progresji choroby. W ramach analizy wrażliwości testowano jeden scenariusz, w którym uwzględniono dwustopniową metodę korekty zmiany leczenia (metoda rekomendowana przez autorów modelu).

Metoda dwustopniowego dostosowania do zmiany leczenia została opracowana przez Grizzle'a [Grizzle 1965]. Metodę tę stosuje się do oszacowania alternatywnych czasów przeżycia u pacjentów, którzy zmienili leczenie, tj. czasów przeżycia, które byłyby obserwowane przy braku zmiany. Pierwszy etap metody obejmuje oszacowanie wpływu zmiany leczenia na wtórne przeżycie wyjściowe. Porównywane są dane między pacjentami, którzy przeszli do grupy interwencji, a pacjentami, którzy pozostali w grupie przyjmującej komparator. W tym celu stosowane są modele parametryczne (np. Weibulla lub uogólniony Gamma), co pozwala na oszacowanie efektu związanego ze zmianą w postaci współczynnika czasu, o który przeżycie danego pacjenta jest zwiększone lub zmniejszone w związku ze zmianą leczenia. Etap drugi polega na wykorzystaniu tego oszacowanego efektu do wyprowadzenia alternatywnych czasów przeżycia dla analizowanej grupy pacjentów. Na podstawie skorygowanych czasów przeżycia wyznaczany jest w kolejnym kroku hipotetyczny rozkład przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej i taki nieobciążony efektem *crossover* rozkład porównywany jest z rozkładem OS w grupie interwencji, w wyniku czego możliwe jest oszacowanie HR.

Metoda RPSFT została opracowana przez Robinsa i Tsiatisa [Robins i Tsiatis 1991]. W metodzie tej obserwowany czas przeżycia chorego dzielony jest na dwa rozłączne okresy: czas przebywania chorego w grupie kontrolnej i czas przebywania chorego w grupie eksperymentalnej. W sytuacji, gdy nie następuje zmiana terapii, jeden z tych okresów jest zerowany. W grupie chorych przypisanych do terapii kontrolnej obliczany jest następnie hipotetyczny czas wystąpienia zgonu w przypadku, gdyby nie doszło do zmiany terapii na eksperymentalną. Odbywa się to poprzez odpowiednie „przyspieszenie” czasu spędzonego przez pacjentów na eksperymentalnym leczeniu (po zmianie terapii kontrolnej) o stały czynnik). Metoda RPSFT opiera się bowiem na wykorzystaniu tzw. modeli z przeskalowanym czasem przeżycia (modele AFT, ang. *Accelerated Failure Time Models*), w których zakłada się, że zmienne towarzyszące (w tym przypadku rodzaj leczenia) w sposób istotny wpływają na czas wystąpienia zdarzenia, zmieniając go o stałą krotność, nazywaną współczynnikiem przyspieszenia (AF, ang. *acceleration factor*).

Metoda IPCW została opracowana przez Robinsa [Robins 2000]. W metodzie tej celem jest odtworzenie scenariusza, w którym żaden pacjent nie przechodzi z grupy terapii kontrolnej do interwencji. W tym celu w grupie kontrolnej wyszukiwani są pacjenci z podobnymi cechami do tych, którzy przeszli do leczenia eksperymentalnego, a następnie przypisywane są wyższe wagi tym pacjentom, którzy pozostali w leczeniu kontrolnym oraz wagi zerowe pacjentom przechodzącym. Dzięki temu kompensowany jest efekt przejścia pacjenta do drugiego ramienia leczenia.

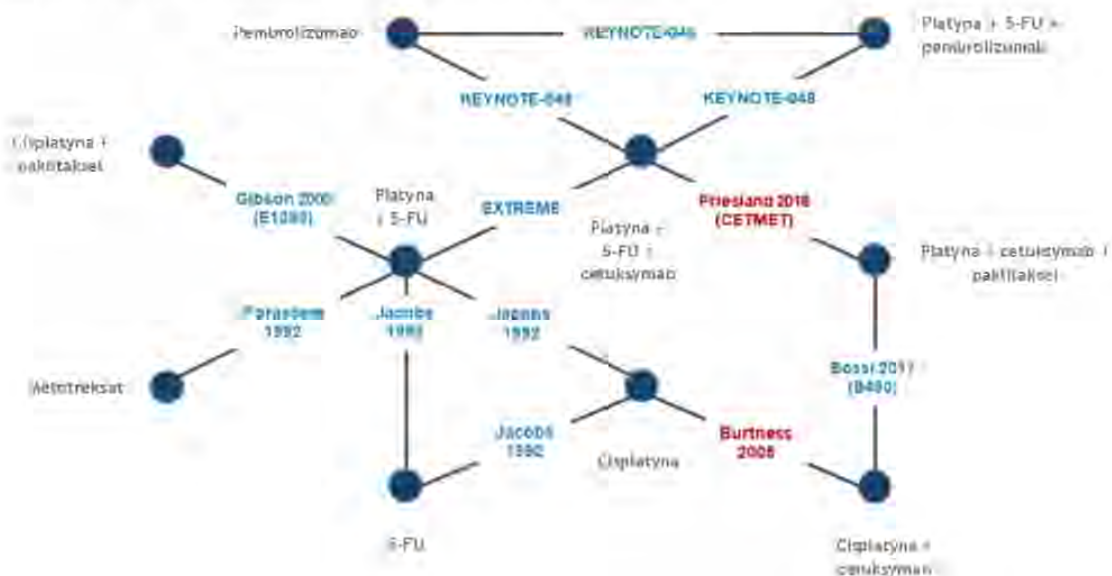


### 2.3.2 Skuteczność kliniczna

Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych w badaniu KEYNOTE-048, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja danych. Do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano siedem rozkładów parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, gamma, log-normalny, log-logistyczny i uogólniony gamma). W celu określenia najlepszego dopasowania modelu zastosowano algorytm opisany w dokumencie NICE Decision Support Unit (NICE DSU) [Latimer 2013]. Powyższy algorytm obejmuje testowanie kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*) oraz dodatkowo opinii 5 brytyjskich ekspertów. Modele parametryczne dopasowano do danych dotyczących OS, PFS i ToT.

W przypadku ramienia pembrolizumabu (stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią jak i stosowanego w monoterapii) jak i ramienia cetuksymabu, głównym źródłem danych z zakresu skuteczności były krzywe Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-48. Natomiast w przypadku porównania wnioskowanej interwencji z samą chemioterapią, wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej, tj. metaanalizy wielowymiarowego efektu terapeutycznego (fpNMA). Zmienne w czasie współczynniki hazardu (HR), które są generowane przy użyciu metody fpNMA, są uważane za bardziej odpowiednie w przypadkach, w których założenie proporcjonalnego hazardu nie jest spełnione (jak wykazano w rozdziałach poniżej w badaniu KEYNOTE-48 założenie PH nie zostało spełnione). W podejściu fpNMA funkcje hazardu interwencji, porównywane w randomizowanym badaniu kontrolowanym (RCT), są modelowane przy użyciu ułamkowych wielomianów, a różnica między parametrami tych ułamkowych wielomianów w badaniu jest syntetyzowana i pośrednio porównywana między próbami w sieci. Na Rys. 2 przedstawiono sieć wykorzystaną przez autorów modelu w celu pośredniego porównania pembrolizumabu z technologiami opcjonalnymi uwzględnionymi w modelu. W modelu oprócz cetuksymabu + chemioterapii oraz samej chemioterapii, autorzy modelu uwzględnili również inne komparatory, które nie stanowią technologii opcjonalnej dla pembrolizumabu w warunkach polskich, w związku z czym nie zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy. W związku z faktem uwzględnienia jedynie dwóch technologii opcjonalnych dla pembrolizumabu w warunkach polskich, w ramach analizy klinicznej porównanie pembrolizumabu z chemioterapią przeprowadzono w oparciu o pośrednie porównanie metodą Buchera (ze względu na uwzględnienie tylko dwóch badań, nie było potrzeby wykonywania metaanalizy sieciowej, tak jak miało to miejsce w przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów modelu, którzy ze względu na uwzględnienie większej liczby komparatorów dysponowali wynikami 8 badań). Należy podkreślić, że w obu przypadkach (tj. w przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera, jak i fpNMA), w celu porównania pembrolizumabu z samą chemioterapią jako źródło wykorzystano te same dane, tj. badanie KEYNOTE-048 i badanie EXTREME oraz, iż w obu przypadkach wykazano, że leczenie pembrolizumabem (zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej) jest skuteczniejsze niż leczenie samą chemioterapią. W modelu dodatkowo uwzględniono również wyniki dla porównania pembrolizumabu z cetuksymabem, wygenerowane z fpNMA. Ze względu na fakt, że najbardziej pożądaną opcją są wyniki z badania bezpośrednio porównującego interwencję z danym komparatorem, wyników uzyskanych z fpNMA (dla porównania pembrolizumabu z cetuksymabem), nie testowano w ramach niniejszej analizy.

Rys. 2. Sieć wykorzystana przez autorów modelu.



W modelu uwzględniono oddzielne dane dla porównania pembrolizumabu stosowanego w monoterapii oraz pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, tj. w modelu zaimplementowano wyniki dla wszystkich ramion leczenia uwzględnionych w badaniu KEYNOTE-48 (w badaniu KEYNOTE-48 uwzględniono oddzielne ramię cetuksymabu dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii oraz oddzielne ramię dla porównania z terapią skojarzoną). W przypadku analizy wyników z porównania pembrolizumabu w terapii skojarzonej vs cetuksymab + chemioterapia, w modelu dostępna jest opcja uwzględnienia dla takiego porównania danych z ramienia pembrolizumabu w monoterapii, tj. uwzględnienia wejściowych danych demograficznych dla pembrolizumabu w monoterapii oraz parametrów dla cetuksymabu + chemioterapii uzyskanych z porównania powyżej wymienionego komparatora z pembrolizumabem w monoterapii. Powyższą opcję testowano w ramach analizy wrażliwości.

W modelu, w zakresie danych dotyczących skuteczności leczenia, uwzględniono również opcję dotyczącą zanikania efektu leczenia (ang. *treatment effect waning*). W ramach powyżej wymienionej opcji, założono, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym (po 5 lub 10 latach od zerowego cyklu modelu – arbitralnie wybrane punkty odcięcia) i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby dla interwencji jest równe prawdopodobieństwu określone dla komparatora. Powyższą opcję testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. uwzględniono dwa scenariusze:

- korzyści terapeutyczne kończą się po 5 latach;
- korzyści terapeutyczne kończą się po 10 latach.

## 2.3.2.1 Monoterapia

### 2.3.2.1.1 Przeżycie wolne od progresji

W badaniu KEYNOTE-048 uwzględniono dwa rodzaje danych z zakresu PFS: PFS oceniane przez badacza (INV) i PFS oceniane przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC). W modelu

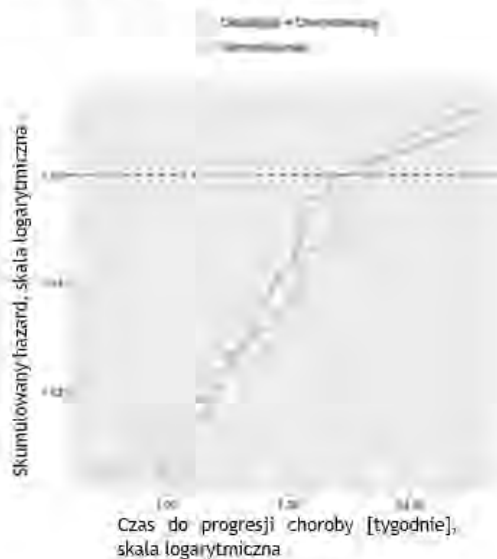


wykorzystano dane dla PFS ocenianego przez IRC. Ocena IRC jest preferowana, aby zminimalizować błąd w interpretacji radiograficznej [Gfl 2007]. Jako podstawowy czas rozpoczęcia analizy przyjęto randomizację, a dane zbierano do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu, lub do dnia cenzurowania. Pacjentów objętych analizą poddawano cenzurze w momencie wizyty, podczas której nastąpiło przerwanie badania lub w przypadku braku danych z obserwacji, tj. każdy uczestnik został oceniany w dniu ostatniej zarejestrowanej wizyty kontrolnej. Wybór parametrycznego modelu przeżycia oparto na ocenie dopasowania według wskaźników AIC i BIC oraz wizualnego dopasowania. Spełnienie założeń parametrycznego modelu proporcjonalnego hazardu (PH) zweryfikowano wizualnie za pomocą wykresu skumulowanych logarytmicznie hazardów oraz dodatkowo oceniono za pomocą testu korelacji Grambscha-Therneau.

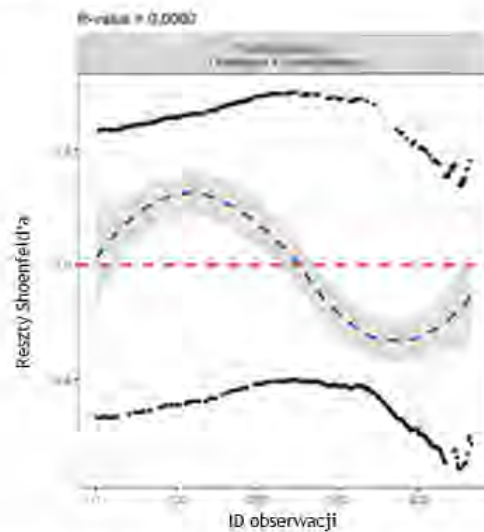
#### 2.3.2.1.1.1 Monoterapia pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU

Na podstawie wizualnej oceny log-skumulowanego wykresu hazardu (Rys. 3), wyniki PFS obserwowane w dwóch analizowanych ramionach badania (pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab + platyna + 5-FU), nie są zgodne z założeniami PH, tj. przebieg krzywych nie jest równoległy. Wynik testu Grambscha - Therneau jest istotny statystycznie ( $p < 0,05$ ), wskazując na odrzucenie założenia dotyczącego PH dla PFS. Tezę tę potwierdzono również w analizie wykresu reszt Schoenfeld'a przedstawionego na Rys. 4.

**Rys. 3. Log-skumulowany wykres hazardu: PFS – pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab + platyna + 5-FU.**

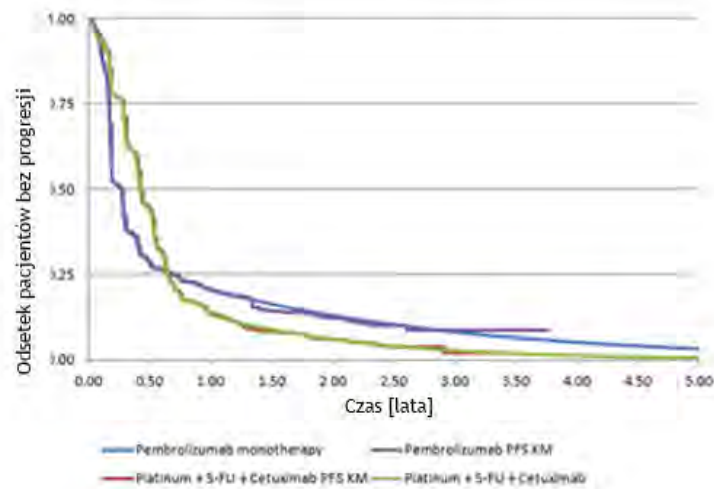


Rys. 4. Wykres reszt Shoenfeld'a: PFS – pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab + platyna + 5-FU.

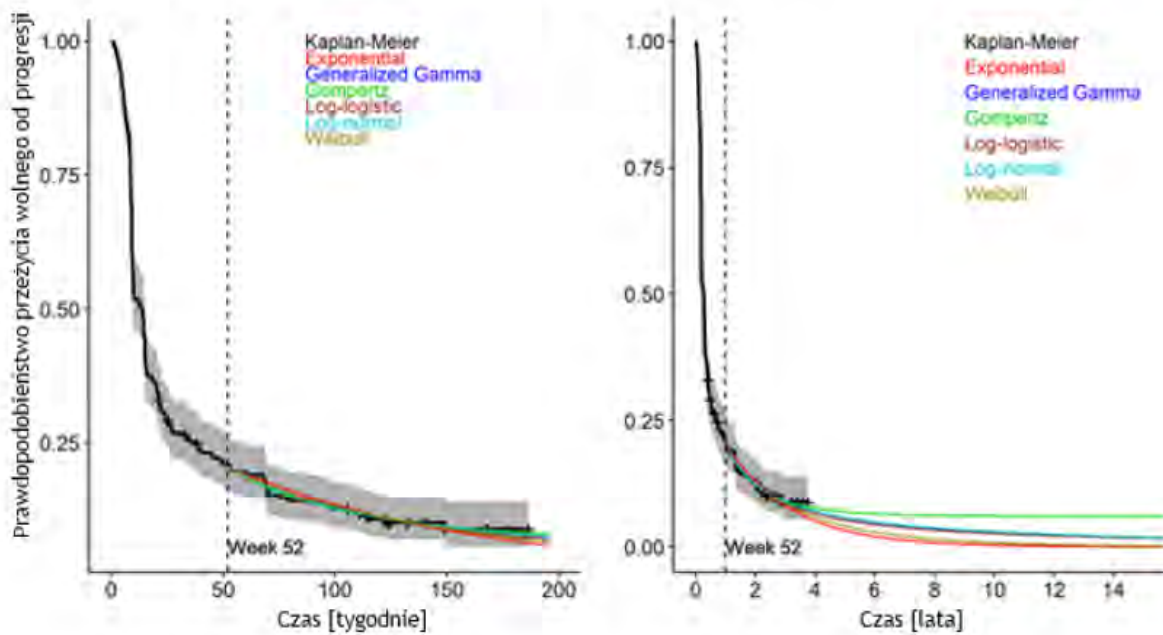


W analizie PFS wykorzystano podejście dwustopniowe (dane z krzywej Kaplana-Meiera do zdefiniowanego punktu odcięcia i krzywe parametryczne od zdefiniowanego punktu odcięcia, wykorzystywane następnie w całym horyzoncie analizy). Autorzy modelu uwzględnili następujące punkty odcięcia: 25 lub 52 tydzień. W ramach analizy podstawowej wybrano 52-tygodniowy punkt odcięcia, tak aby wykorzystać najwięcej danych z badania, które zapewniają również najbardziej dokładne dopasowanie. Na Rys. 6 i Rys. 7 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera z dopasowanymi modelami parametrycznymi. Do ekstrapolacji danych poza punkt odcięcia użyto krzywej, dającej najlepsze dopasowanie (zgodnie z algorytmem NICE DSU, pierwsza krzywa o najniższej wartości sumy parametrów AIC i BIC, wspólna dla obu ramion badania), tj. model wykładniczy, patrz szczegóły w Tab. 6. Ekstrapolacje dotyczące PFS, przy użyciu rozkładu wykładniczego dla 52-tygodniowego punktu odcięcia przedstawiono na Rys. 5.

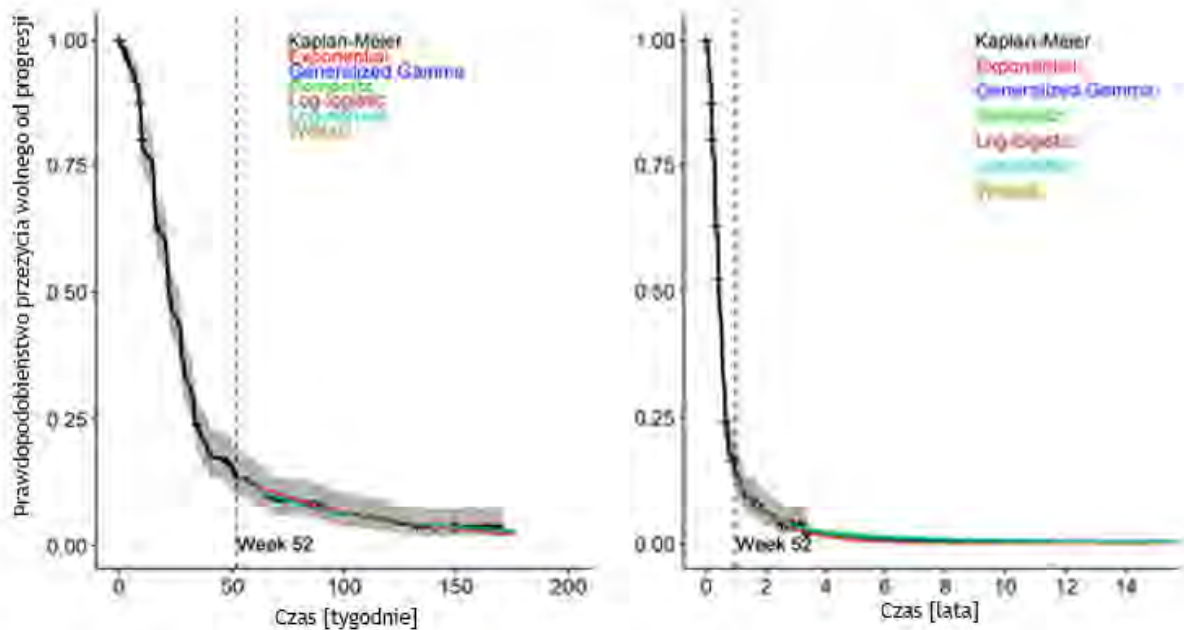
Rys. 5. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab vs cetuksymab + platyna + 5-FU (punkt odcięcia –52 tygodnie, monoterapia, CPS  $\geq 1$ ).



Rys. 6. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 52 tygodniu, pembrolizumab w monoterapii.



**Rys. 7. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 52 tygodniu, cetuksymab + platyna + 5-FU.**



**Tab. 6. Kryteria dopasowania dla PFS: pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab + platyna + 5-FU**

Model	Pembrolizumab monoterapia			Model	Cetuksymab + platyna + 5-FU		
	AIC	BIC	SUMA		AIC	BIC	SUMA
Wykładniczy	288,3921	290,3042	578,6963	Wykładniczy	241,6625	243,1283	484,7908
Log-normalny	288,2556	292,0796	580,3352	Gompertza	243,1585	246,0900	489,2485
Gompertza	288,3141	292,1381	580,4522	Log-logistyczny	243,2146	246,1460	489,3606
Log-logistyczny	288,4900	292,3141	580,8041	Weibulla	243,2688	246,2002	489,469
Weibulla	289,7708	293,5948	583,3655	Log-normalny	243,7595	246,6910	490,4505
Uogólniony gamma	290,2545	295,9906	586,2451	Uogólniony gamma	244,9665	249,3637	494,3302

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa, 5-FU - fluoracyl.

Podsumowując, wszystkie analizowane modele parametryczne charakteryzowały się dobrym dopasowaniem do obserwowanych danych (miały zbliżone wartości AIC i BIC – patrz tabela powyżej).

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne modele parametryczne (szczegóły w arkuszu „Survival” w modelu):

- model log-normalny z ekstrapolacją od 52 tygodnia – model dający drugie najlepsze dopasowanie w przypadku danych dla interwencji (pembrolizumab w monoterapii) oraz piąte najlepsze dopasowanie w przypadku danych dla komparatora (cetuksymab + platyna + 5-FU);

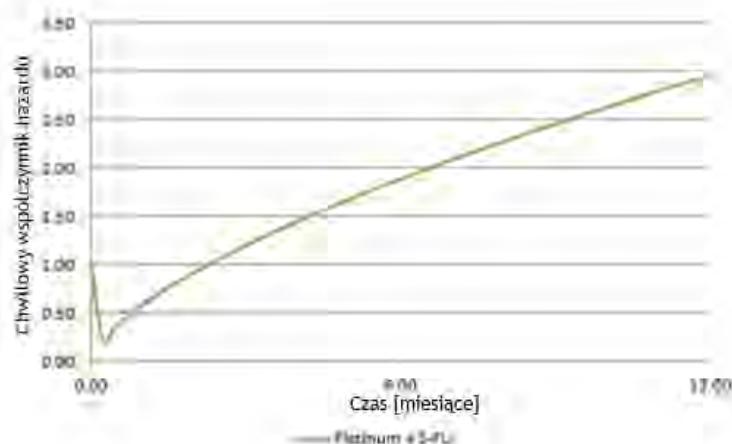


- wykorzystanie modelu parametrycznego w całym horyzoncie analizy – model uogólniony gamma (model, który dawał najlepsze dopasowanie w przypadku interwencji i drugie najlepsze dopasowanie w przypadku komparatora).

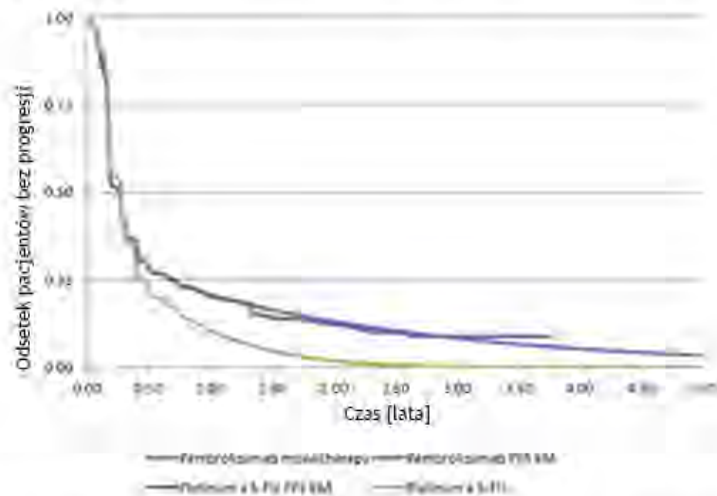
#### 2.3.2.1.1.2 Monoterapia pembrolizumabem vs platyna + 5-FU – porównanie pośrednie

Ze względu na niespełnienie założeń PH, w celu porównania monoterapii pembrolizumabem z terapią platyną + 5-FU przeprowadzono metaanalizę wielowymiarowego efektu terapeutycznego (fpNMA). Porównawczą skuteczność leczenia pembrolizumabem i terapią platyną + 5-FU w zakresie przeżycia wolnego od progresji modelowano z zastosowaniem zmiennych w czasie HR. Model pozwala na użycie utamkowego wielomianu do drugiego rzędu w celu wyrażenia logarytmu chwilowych współczynników hazardu. Na Rys. 8 przedstawiono chwilowe HR dla PFS. Wartości HR są wyprowadzone z fpNMA poprzez ustawienie grupy z ramienia interwencji jako leczenia referencyjnego, dzięki czemu zmienne w czasie HR są wyrażane w odniesieniu do krzywej przeżycia pembrolizumabu w monoterapii. W przypadku ramienia pembrolizumabu (podobnie jak w przypadku porównania z cetuksymabem + chemioterapią) wykorzystano podejście dwustopniowe (dane z krzywej Kaplana-Meiera do 52 tygodnia i następnie model wykładniczy w całym horyzoncie analizy – najlepiej dopasowany model do danych z ramienia pembrolizumabu, patrz Tab. 6). W przypadku ramienia chemioterapii, jak wspomniano powyżej w celu wygenerowania krzywej PFS dla ramienia chemioterapii wykorzystano wartości zmiennego w czasie HR, uzyskane za pomocą fpNMA. Krzywe PFS wykorzystane w celu porównania pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią oparta na związkach platyny przedstawiono na Rys. 9.

**Rys. 8. Wykres zależności chwilowego HR dla PFS w odniesieniu do pembrolizumabu w monoterapii.**



**Rys. 9. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab vs platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 52 tygodnie, monoterapia, CPS  $\geq 1$ ).**



W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne modele parametryczne (szczegóły w arkuszu „Survival” w modelu):

- model log-normalny, z ekstrapolacją od 52 tygodnia – model dający drugie najlepsze dopasowanie w przypadku danych dla interwencji (pembrolizumab w monoterapii);
- wykorzystanie modelu parametrycznego w całym horyzoncie analizy – model uogólniony gamma (model, który dawał najlepsze dopasowanie w przypadku interwencji).

### 2.3.2.1.2 Przeżycie całkowite

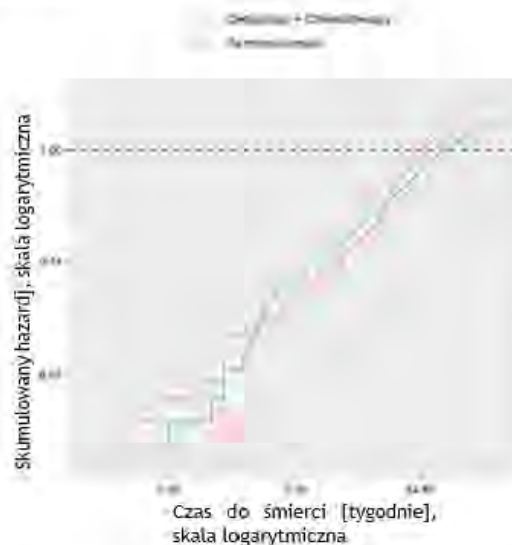
W przypadku analizy danych OS, w badaniu KEYNOTE-048, jako wyjściowy czas rozpoczęcia analizy przyjęto randomizację, a dane zbierano do momentu zgonu lub do dnia cenzurowania. Pacjentów objętych analizą poddawano cenzurze w momencie wizyty, podczas której nastąpiło przerwanie badania lub w przypadku braku danych z obserwacji, tj. każdy uczestnik został ocenzurowany w dniu ostatniej zarejestrowanej wizyty kontrolnej. Wybór parametrycznego modelu przeżycia oparto na ocenie dopasowania według wskaźników AIC i BIC oraz wizualnego dopasowania. Spełnienie założeń parametrycznego modelu proporcjonalnego hazardu (PH) zweryfikowano wizualnie za pomocą wykresu skumulowanych logarytmicznie hazardów oraz dodatkowo oceniono za pomocą testu korelacji Grambscha-Therneau.

#### 2.3.2.1.2.1 Monoterapia pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU

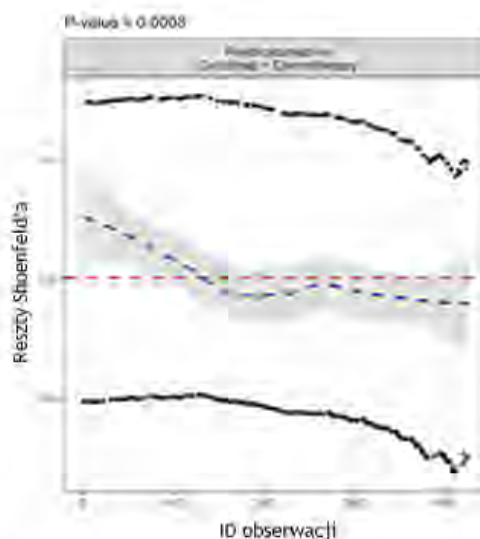
Na podstawie wizualnej oceny log-skumulowanego wykresu hazardu (Rys. 10), wyniki OS obserwowane w dwóch analizowanych ramionach badania (pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab + platyna + 5-FU), nie są zgodne z założeniami PH, tj. przebieg krzywych nie jest równoległy. Wynik testu Grambscha - Therneau jest statystycznie istotny ( $p=0,0008$ ), wskazując na odrzucenie założenia dotyczącego PH dla OS. Tezę tę potwierdzono również w analizie wykresu reszt Schoenfeld’a przedstawionego na Rys. 11.



**Rys. 10. Log-skumulowany wykres hazardu: OS – pembrolizumab w monoterapii oraz platyna + 5-FU.**

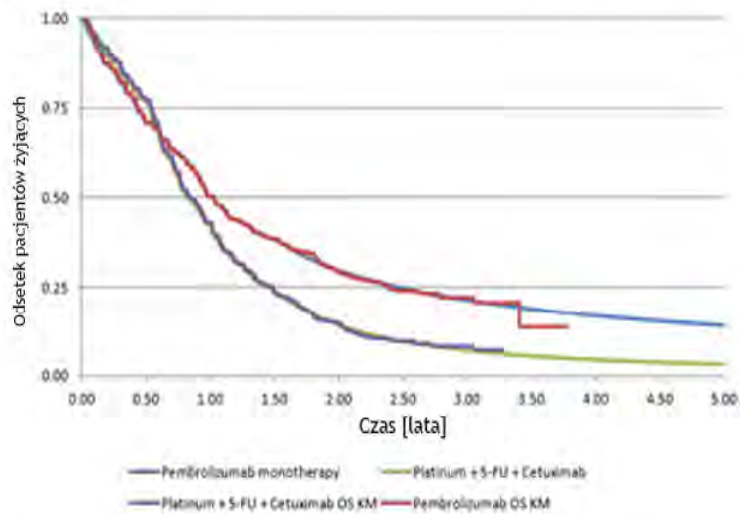


**Rys. 11. Wykres reszt Shoenfeld'a: OS – pembrolizumab w monoterapii oraz platyna + 5-FU.**

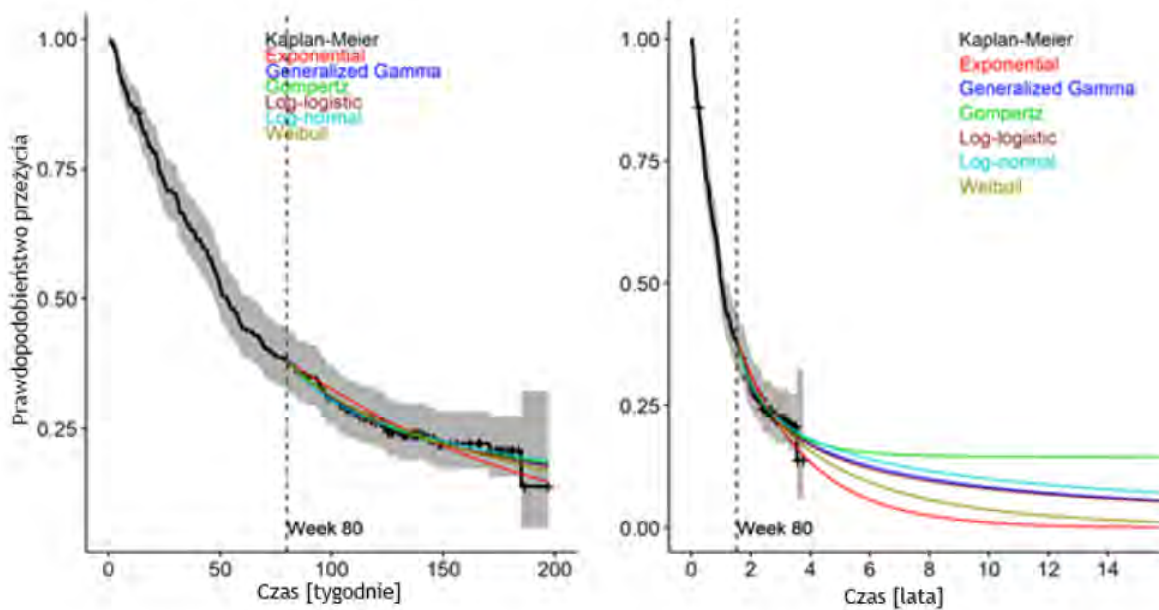


Podobnie jak w przypadku PFS, w przypadku OS również zastosowano dwustopniowe modelowanie (krzywa Kaplana-Meiera + model parametryczny). Z analizowanych punktów odcięcia dla OS (45 i 80 tydzień), 80-tygodniowy pozwolił na znacznie lepsze dopasowanie i ekstrapolację przy użyciu funkcji log-logistycznej, w porównaniu do 45-tygodniowego punktu odcięcia. Na Rys. 13 i Rys. 14 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera z dopasowanymi modelami parametrycznymi. Do ekstrapolacji danych poza punkt odcięcia użyto krzywej, dającej najlepsze dopasowanie (zgodnie z algorytmem NICE DSU, pierwsza krzywa o najniższej wartości sumy parametrów AIC i BIC, wspólna dla obu ramion badania), tj. model log-logistyczny (drugi najlepiej dopasowany model w przypadku danych dla pembrolizumabu jak i komparatora), patrz szczegóły w Tab. 7. Ekstrapolacje przeżycia przy użyciu log-logistycznego rozkładu w punkcie odcięcia po 80 tygodniach przedstawiono na Rys. 12.

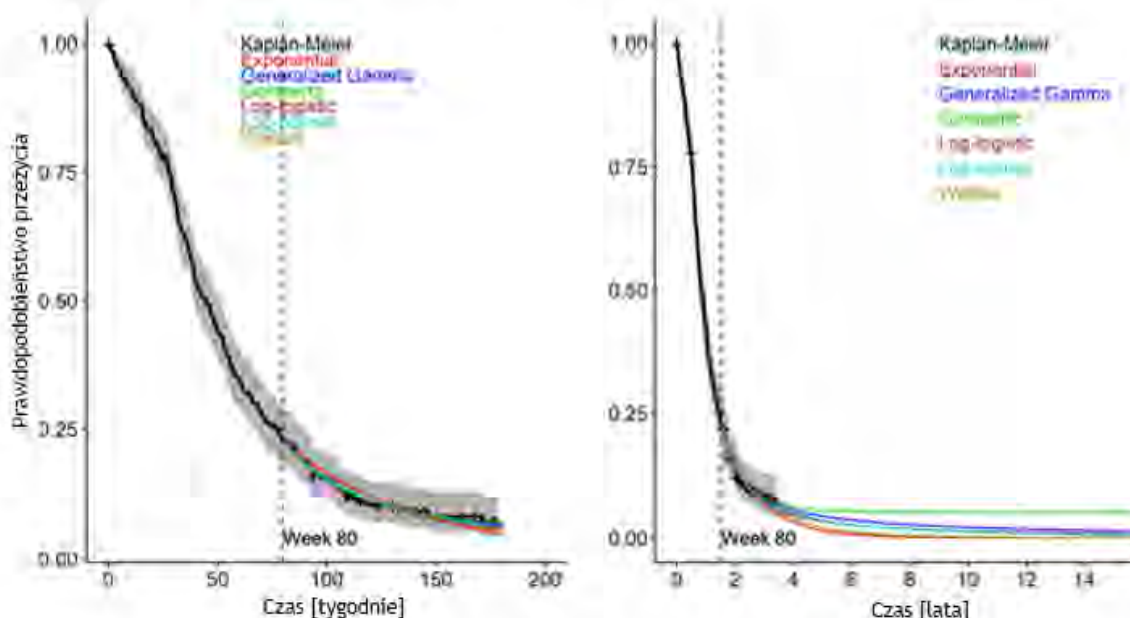
Rys. 12. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia całkowitego: pembrolizumab vs cetuksymab + platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 80 tygodni, monoterapia, CPS  $\geq 1$ ).



Rys. 13. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 80 tygodniu, pembrolizumab w monoterapii.



**Rys. 14. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 80 tygodniu, cetuksymab + platyna + 5-FU.**



**Tab. 7. Kryteria dopasowania dla OS: pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab + platyna + 5-FU**

Model	Pembrolizumab monoterapia			Model	Cetuksymab + platyna + 5-FU		
	AIC	BIC	SUMA		AIC	BIC	SUMA
Wykładniczy	455,1992	457,7842	912,9835	Log-normalny	349,6054	353,6915	703,2969
Log-logistyczny	453,9453	459,1152	913,0606	Log-logistyczny	350,7538	354,8400	705,5938
Gompertza	454,2021	459,3721	913,5742	Gompertza	351,1304	355,2165	706,3469
Weibulla	454,2651	459,4350	913,7001	Uogólniony gamma	351,0080	357,1371	708,1451
Log-normalny	455,8609	461,0308	916,8917	Wykładniczy	353,2307	355,2738	708,5045
Uogólniony gamma	-39870,85	-39863,10	79733,9548	Weibulla	354,3983	358,4844	712,8828

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa, 5-FU – fluoracyl.

Podsumowując, wszystkie analizowane modele parametryczne charakteryzowały się dobrym dopasowaniem do obserwowanych danych (miały zbliżone wartości AIC i BIC – patrz tabela powyżej), z wyjątkiem uogólnionego modelu gamma dla pembrolizumabu w monoterapii.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne modele parametryczne (szczegóły w arkuszu „Survival” w modelu):

- model wykładniczy z ekstrapolacją od 80 tygodnia – model dający najlepsze dopasowanie w przypadku ramienia interwencji (pembrolizumab w monoterapii);
- model log-normalny z ekstrapolacją od 80 tygodnia – model dający najlepsze dopasowanie w przypadku ramienia komparatora (cetuksymab + platyna + 5-FU);



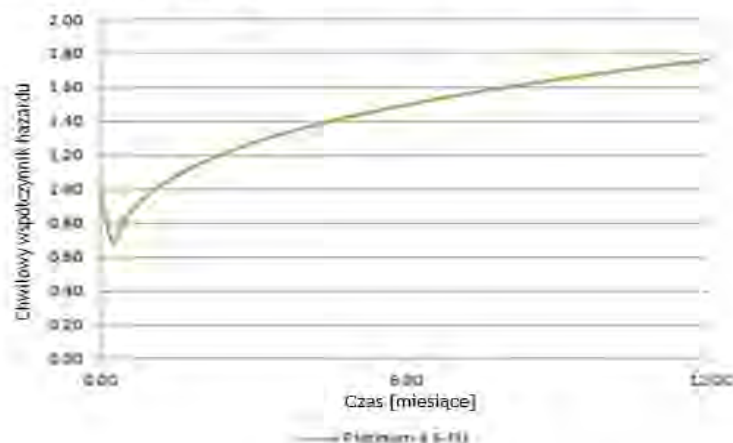
- model Weibulla z ekstrapolacją od 80 tygodnia – założenie konserwatywne, najgorzej dopasowany model w przypadku ramienia komparatora;
- ekstrapolację od 45 tygodnia (uwzględnienie modelu log-logistycznego – najlepiej dopasowany w przypadku komparatora i 2 najlepiej dopasowany w przypadku interwencji) – alternatywny punkt odcięcia danych, po którym uwzględniane są krzywe parametryczne,
- wykorzystanie modelu parametrycznego w całym horyzoncie analizy – model log-logistyczny (najlepiej dopasowany dla interwencji i 2 najlepiej dopasowany dla komparatora).

### 2.3.2.1.2.2 Monoterapia pembrolizumabem vs platyna + 5-FU - porównanie pośrednie

W celu porównanie monoterapii pembrolizumabem z terapią platyną + 5-FU przeprowadzono metaanalizę fpNMA (patrz szczegółowy opis w rozdziale 2.3.2.1.1.2). Porównawczą skuteczność leczenia pod kątem czasu przeżycia całkowitego modelowano stosując zmienne w czasie HR.

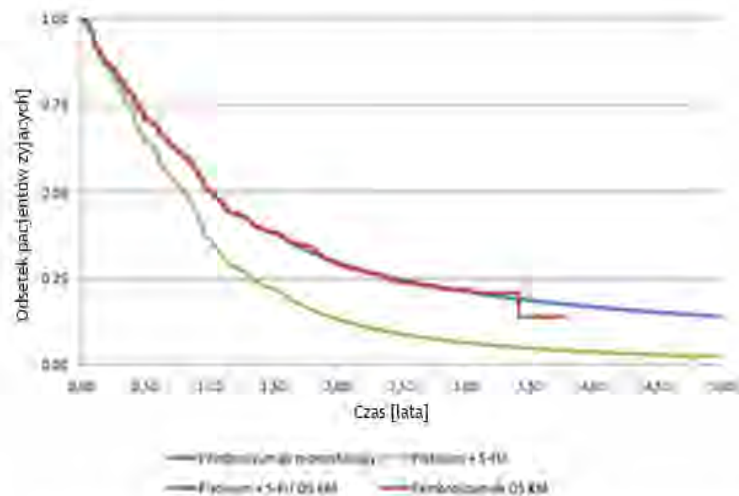
Rys. 15 przedstawia chwilowe HR dla OS. Wartości HR są wyprowadzone z fpNMA poprzez ustawienie grupy z ramienia interwencji jako leczenia referencyjnego, dzięki czemu zmienne w czasie HR są wyrażane w odniesieniu do krzywej przeżycia pembrolizumabu w monoterapii. W przypadku ramienia pembrolizumabu (podobnie jak w przypadku porównania z cetuksymabem + chemioterapią) wykorzystano podejście dwustopniowe (dane z krzywej Kaplana-Meiera do 80 tygodnia i następnie model log-logistyczny w całym horyzoncie analizy). W przypadku ramienia chemioterapii, jak wspomniano powyżej w celu wygenerowania krzywej OS dla ramienia chemioterapii wykorzystano wartości zmiennego w czasie HR, uzyskane za pomocą fpNMA. Krzywe OS wykorzystane w celu porównania pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią oparta na związkach platyny przedstawiono na Rys. 16.

**Rys. 15. Wykres zależności chwilowego HR dla OS w odniesieniu do pembrolizumabu w monoterapii.**





Rys. 16. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab vs platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 80 tygodni, monoterapia, CPS  $\geq 1$ ).



W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne modele parametryczne (szczegóły w arkuszu „Survival” w modelu):

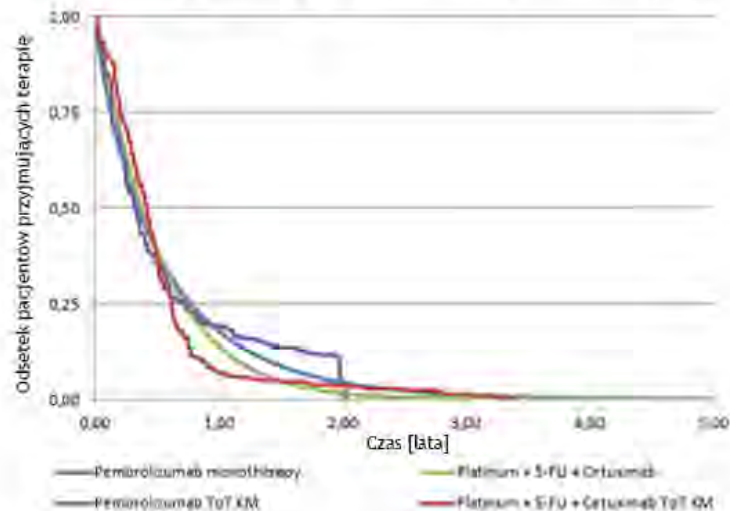
- model wykładniczy z ekstrapolacją od 80 tygodnia – model dający najlepsze dopasowanie w przypadku ramienia interwencji (pembrolizumab w monoterapii);
- model Weibulla z ekstrapolacją od 80 tygodnia – założenie konserwatywne, najgorzej dopasowany model;
- ekstrapolacja od 45 tygodnia (uwzględnienie modelu log-normalnego – najlepiej dopasowanego w przypadku interwencji) – alternatywny punkt odcięcia danych, po którym uwzględniane są krzywe parametryczne;
- wykorzystanie modelu parametrycznego w całym horyzoncie analizy – model log-logistyczny (najlepiej dopasowany dla interwencji).

### 2.3.2.1.3 Czas do przerwania leczenia

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, pacjenci leczeni są w ramach programu dopóki obserwuje się korzyści kliniczne, a leczenie jest tolerowane przez pacjenta. Podobny zapis uwzględniono również w przypadku pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-48. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy podstawowej w zakresie czasu leczenia, wykorzystano krzywą ToT z badania KEYNOTE-48. Ze względu na fakt, że pacjenci w badaniu KEYNOTE-48, zgodnie z protokołem badania otrzymywali leczenie wnioskowaną interwencją przez 24 miesiące (maksymalny czas leczenia zdefiniowany w badaniu), w ramach niniejszej analizy niemożliwe było wykorzystanie bezpośredniej krzywej Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-48 (w przypadku, której czas leczenia pacjentów kończył się po 24 miesiącach, a takiego zapisu nie ma we wnioskowanym programie lekowym). W związku z czym, w ramach niniejszej analizy, do krzywej Kaplan-Meiera dotyczącej ToT w badaniu KEYNOTE-48 dopasowano model parametryczny, który wykorzystywany jest w całym horyzoncie analizy. Do ekstrapolacji danych użyto krzywej dającej najlepsze dopasowanie (zgodnie z algorytmem NICE DSU, pierwsza krzywa o najniższej wartości sumy parametrów AIC i BIC, wspólna dla obu ramion badania), zgodnie z kryteriami AIC i BIC, tj. model Weibulla (Tab. 8). Ekstrapolacje czasu

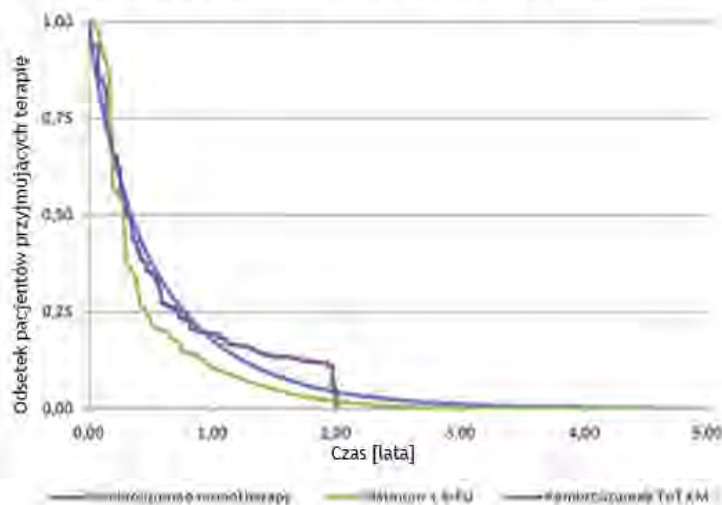
leczenia dla porównania pembrolizumabu w monoterapii vs cetuksymab + platyna + 5-FU przy użyciu rozkładu Weibulla w całym horyzoncie analizy przedstawiono na Rys. 17.

**Rys. 17. Ekstrapolacje danych dotyczących czasu trwania leczenia: pembrolizumab vs cetuksymab + platyna + 5-FU (monoterapia, CPS  $\geq 1$ ).**



W przypadku porównania pembrolizumabu z chemioterapią opartą na związkach platyny, ze względu na brak adekwatnych danych dla ramienia chemioterapii dotyczących czasu leczenia tym schematem, w zakresie krzywej ToT dla ramienia chemioterapii uwzględniono krzywą PFS, tj. leczenie chemioterapią opartą na związkach platyny trwa do momentu progresji. W przypadku ramienia pembrolizumabu stosowanego w monoterapii, krzywą ToT przyjęto adekwatnie jak dla porównania z cetuksymabem (patrz opis powyżej). Krzywe ToT uwzględnione w przypadku porównania pembrolizumabu z chemioterapią przedstawiono na Rys. 18.

**Rys. 18. Ekstrapolacje danych dotyczących czasu trwania leczenia: pembrolizumab vs platyna + 5-FU (monoterapia, CPS  $\geq 1$ ).**





**Tab. 8. Kryteria dopasowania dla ToT: pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab.**

Model	Pembrolizumab monoterapia			Model	Cetuksymab		
	AIC	BIC	SUMA		AIC	BIC	SUMA
Weibulla	2240,9873	2248,0777	4489,0650	Wykładniczy	2101,1480	2104,6492	4205,7972
Uogólniony gamma	2242,3517	2252,9872	4495,3390	Weibulla	2101,3344	2108,3370	4209,6714
Wykładniczy	2249,4258	2252,9710	4502,3968	Uogólniony gamma	2099,8873	2110,3911	4210,2784
Gompertza	2248,6610	2255,7513	4504,4123	Gompertza	2102,0046	2109,0071	4211,0116
Log-logistyczny	2274,3669	2281,4573	4555,8242	Log-logistyczny	2107,5128	2114,5153	4222,0281
Log-normalny	2303,0014	2310,0918	4613,0932	Log-normalny	2145,0786	2152,0811	4297,1598

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa, 5-FU - fluoracyl.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono, że krzywa ToT równa się krzywej PFS, tj. pacjenci są leczeni do momentu wystąpienia progresji.

## 2.3.2.2 Terapia skojarzona

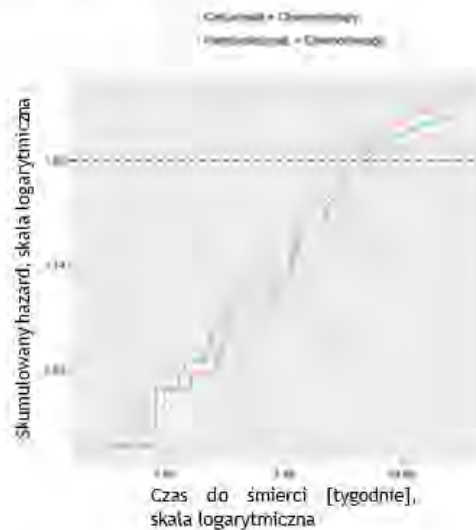
### 2.3.2.2.1 Przeżycie wolne od progresji

W badaniu KEYNOTE-048 uwzględniono dwa rodzaje danych z zakresu PFS: PFS oceniane przez badacza (INV) i PFS oceniane przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC). W modelu wykorzystano dane dla PFS ocenianego przez IRC. Ocena IRC jest preferowana, aby zminimalizować błąd w interpretacji radiograficznej [Gfl 2007]. Jako podstawowy czas rozpoczęcia analizy przyjęto randomizację, a dane zbierano do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu, lub do dnia cenzurowania. Pacjentów objętych analizą poddawano cenzurze w momencie wizyty, podczas której nastąpiło przerwanie badania lub w przypadku braku danych z obserwacji, tj. każdy uczestnik został oceniany w dniu ostatniej zarejestrowanej wizyty kontrolnej. Wybór parametrycznego modelu przeżycia oparto na ocenie dopasowania według wskaźników AIC i BIC oraz wizualnego dopasowania. Spełnienie założeń parametrycznego modelu proporcjonalnego hazardu (PH) zweryfikowano wizualnie za pomocą wykresu skumulowanych logarytmicznie hazardów oraz dodatkowo oceniono za pomocą testu korelacji Grambscha-Therneau.

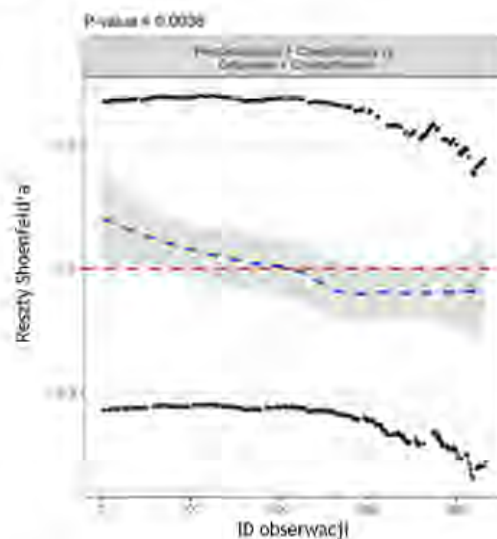
#### 2.3.2.2.1.1 Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU

Na podstawie wizualnej oceny log-skumulowanego wykresu hazardu (Rys. 19), wyniki PFS obserwowane w dwóch analizowanych ramionach badania (pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz cetuksymab + platyna + 5-FU), nie są zgodne z założeniami PH, tj. przebieg krzywych nie jest równoległy. Wynik testu Grambscha - Therneau jest istotnie statystyczny ( $p < 0,05$ ), wskazując na odrzucenie założenia dotyczącego PH dla PFS. Tezę tę potwierdzono również w analizie wykresu reszt Schoenfeld'a przedstawionego na Rys. 20.

**Rys. 19. Log-skumulowany wykres hazardu: PFS – pembrolizumab + chemioterapia oraz cetuksymab + chemioterapia.**



**Rys. 20. Wykres reszt Shoenfeld'a: PFS – pembrolizumab + chemioterapia oraz cetuksymab + chemioterapia.**

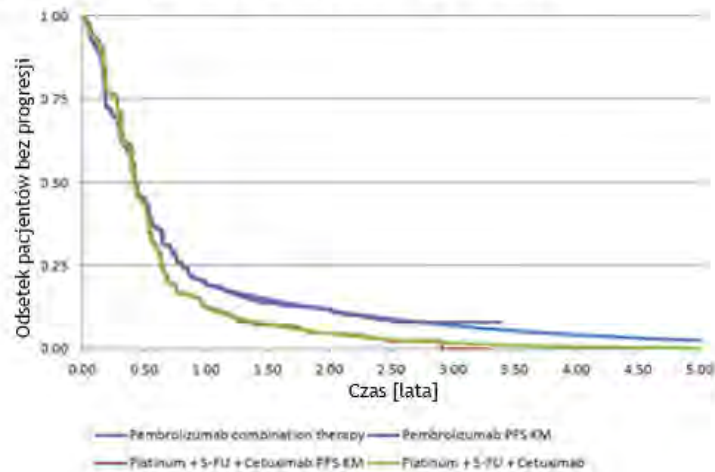


W analizie PFS wykorzystano podejście dwustopniowe (dane z krzywej Kaplana-Meiera do zdefiniowanego punktu odcięcia i krzywe parametryczne od zdefiniowanego punktu odcięcia, wykorzystywane następnie w całym horyzoncie analizy). Autorzy modelu uwzględnili następujące punkty odcięcia: 25 lub 52 tydzień. W ramach analizy podstawowej wybrano 52-tygodniowy punkt odcięcia, tak aby wykorzystać najwięcej danych z badania, które zapewniają również najbardziej dokładne dopasowanie. Na Rys. 22 i Rys. 23 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera z dopasowanymi modelami parametrycznymi. Do ekstrapolacji danych poza punkt odcięcia użyto krzywej, dającej najlepsze dopasowanie (zgodnie z algorytmem NICE DSU, pierwsza krzywa o najniższej wartości sumy parametrów AIC i BIC, wspólna dla obu ramion badania), tj. model wykładniczy (najlepiej dopasowany model w przypadku danych dla pembrolizumabu w terapii skojarzonej jak i komparatora),

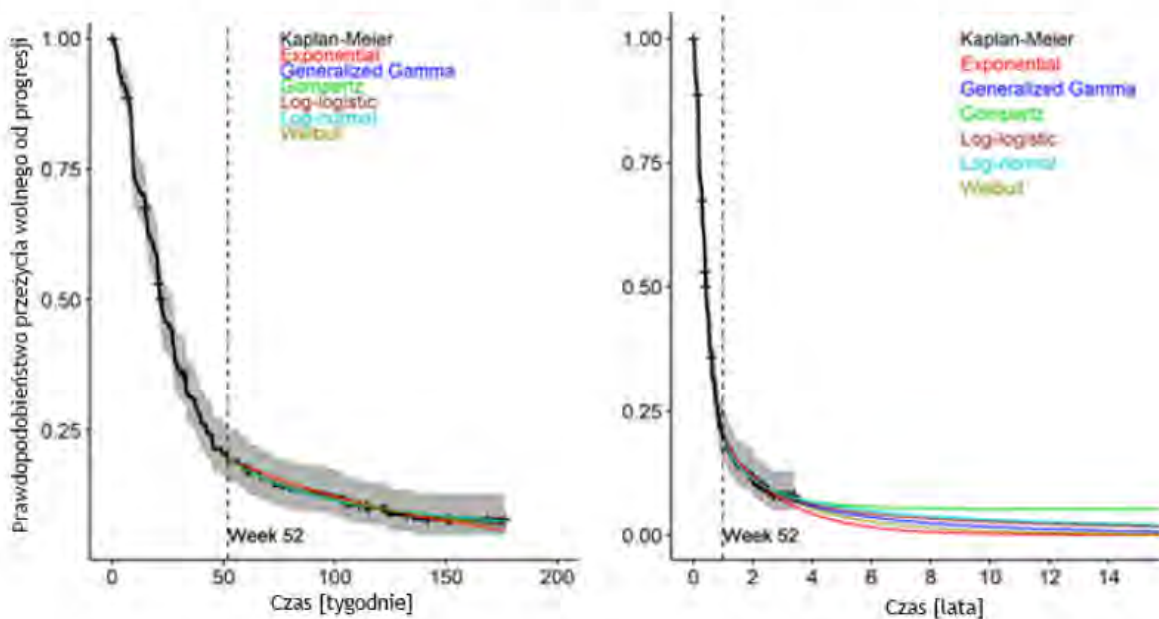


patrz szczegóły w Tab. 9. Ekstrapolacje dotyczące PFS przy użyciu rozkładu wykładniczego dla 52-tygodniowego punktu odcięcia przedstawiono na Rys. 21.

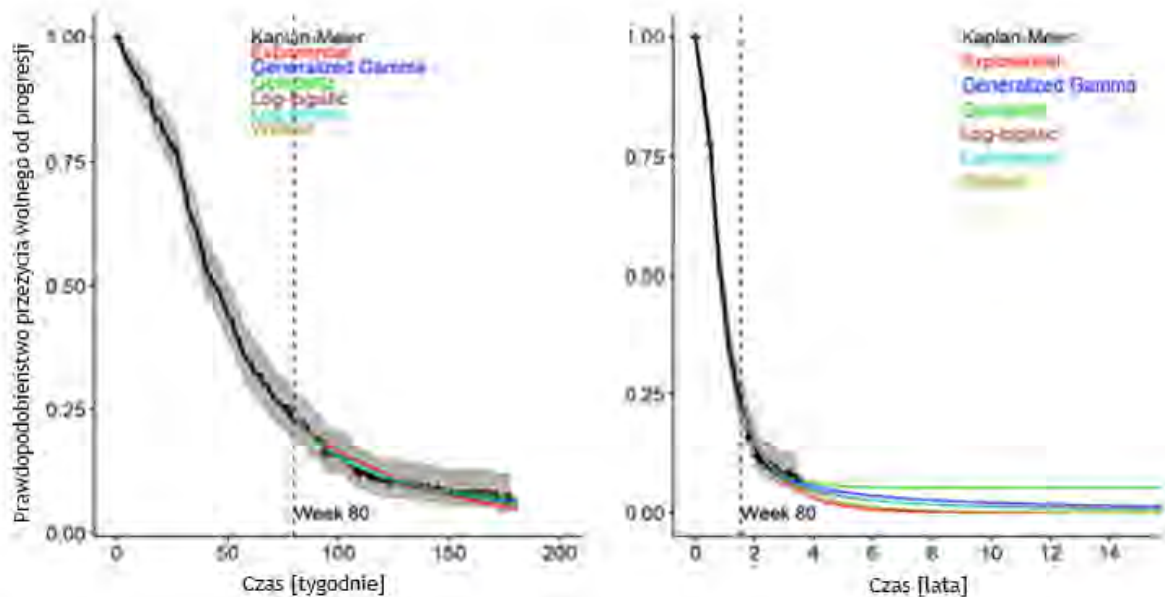
**Rys. 21. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia (punkt odcięcia – 52 tygodnie, terapia skojarzona, CPS  $\geq 1$ ).**



**Rys. 22. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 52 tygodniu, pembrolizumab w terapii skojarzonej.**



**Rys. 23. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 52 tygodniu, cetuksymab + platyna + 5-FU.**



**Tab. 9. Kryteria dopasowania dla PFS: pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz cetuksymab + platyna + 5-FU.**

Model	Pembrolizumab w terapii skojarzonej			Model	Cetuksymab + platyna + 5-FU		
	AIC	BIC	SUMA		AIC	BIC	SUMA
Wykładniczy	272,5667	274,3734	546,9402	Wykładniczy	221,8316	223,1275	444,9591
Gompertza	272,6980	276,3113	549,0094	Weibulla	223,7729	226,3645	450,1374
Log-logistyczny	272,7962	276,4096	549,2058	Gompertza	223,8150	226,4067	450,2217
Weibulla	273,3036	276,9169	550,2205	Log-logistyczny	224,8282	227,4199	452,2481
Log-normalny	273,7591	277,3724	551,1316	Log-normalny	225,6370	228,2287	453,8656
Uogólniony gamma	274,9793	280,3992	555,3785	Uogólniony gamma	225,7629	229,6504	455,4132

AIC – kryterium Akaïke; BIC – kryterium Bayesa, 5-FU = fluoracyl.

Podsumowując, wszystkie analizowane modele parametryczne charakteryzowały się dobrym dopasowaniem do obserwowanych danych (miały zbliżone wartości AIC i BIC – patrz tabela powyżej).

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne modele parametryczne (szczegóły w arkuszu „Survival” w modelu):

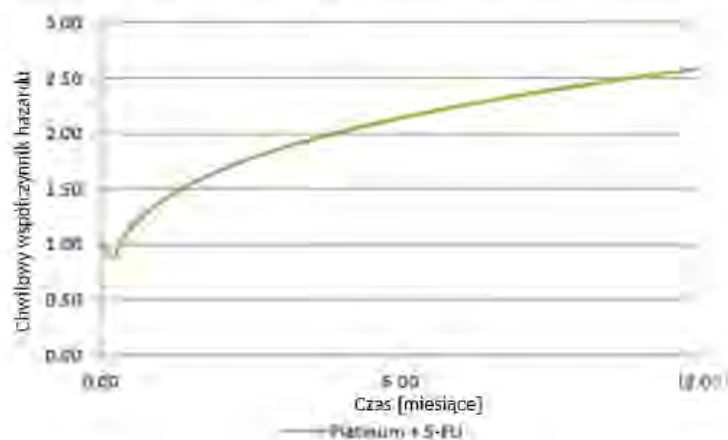
- model Gompertza z ekstrapolacją od 52 tygodnia – alternatywny model dający drugie najlepsze dopasowanie w przypadku danych dla interwencji (pembrolizumab w terapii skojarzonej) i 3 najlepsze dopasowanie w przypadku danych dla komparatora (cetuksymab + platyna + 5-FU),

- wykorzystanie modelu parametrycznego w całym horyzoncie analizy - model log-logistyczny (model, który dawał najlepsze dopasowanie).

### 2.3.2.2.1.2 Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs + platyna + 5-FU

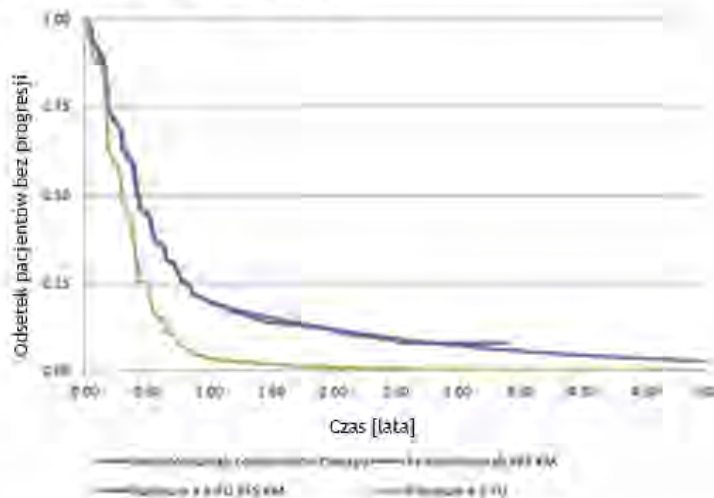
Ze względu na niespełnienie założeń PH, w celu porównania pembrolizumabu w terapii skojarzonej z terapią platyną + 5-FU przeprowadzono metaanalizę wielowymiarowego efektu terapeutycznego (fpNMA). Porównawczą skuteczność leczenia pembrolizumabem w terapii skojarzonej i terapią platyną + 5-FU w zakresie przeżycia wolnego od progresji modelowano z zastosowaniem zmiennych w czasie HR. Model pozwala na użycie ułamkowego wielomianu do drugiego rzędu w celu wyrażenia logarytmu chwilowych współczynników hazardu. Na Rys. 24 przedstawiono chwilowe HR dla PFS. Wartości HR są wyprowadzone z fpNMA poprzez ustawienie grupy z ramienia interwencji jako leczenia referencyjnego, dzięki czemu zmienne w czasie HR są wyrażane w odniesieniu do krzywej przeżycia pembrolizumabu w terapii skojarzonej. W przypadku ramienia pembrolizumabu w terapii skojarzonej (podobnie jak w przypadku porównania z cetuksymabem + chemioterapią) wykorzystano podejście dwustopniowe (dane z krzywej Kaplana-Meiera do 52 tygodnia i następnie model wykładniczy w całym horyzoncie analizy – najlepiej dopasowany model do danych z ramienia pembrolizumabu, patrz Tab. 9). W przypadku ramienia chemioterapii, jak wspomniano powyżej w celu wygenerowania krzywej PFS dla ramienia chemioterapii wykorzystano wartości zmiennego w czasie HR, uzyskane za pomocą fpNMA. Krzywe PFS wykorzystane w celu porównania pembrolizumabu w terapii skojarzonej z chemioterapią oparta na związkach platyny przedstawiono na Rys. 25.

Rys. 24. Wykres zależności chwilowego HR dla PFS w odniesieniu do pembrolizumabu w terapii skojarzonej.





**Rys. 25. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab + chemioterapia vs platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 52 tygodnie, terapia skojarzona, CPS  $\geq 1$ ).**



W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne modele parametryczne (szczegóły w arkuszu „Survival” w modelu):

- model Gompertza z ekstrapolacją od 52 tygodnia – model dający 2 najlepsze dopasowanie w przypadku danych dla interwencji (pembrolizumab w terapii skojarzonej),
- wykorzystanie modelu parametrycznego w całym horyzoncie analizy - model log-logistyczny (model, który dawał najlepsze dopasowanie).

### 2.3.2.2.2 Przeżycie całkowite

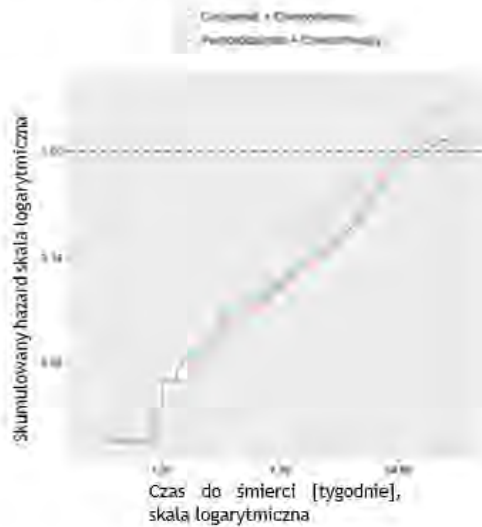
W przypadku analizy danych OS, w badaniu KEYNOTE-048, jako wyjściowy czas rozpoczęcia analizy przyjęto randomizację, a dane zbierano do momentu zgonu lub do dnia cenzurowania. Pacjentów objętych analizą poddawano cenzurze w momencie wizyty, podczas której nastąpiło przerwanie badania lub w przypadku braku danych z obserwacji, tj. każdy uczestnik został oceniany w dniu ostatniej zarejestrowanej wizyty kontrolnej. Wybór parametrycznego modelu przeżycia oparto na ocenie dopasowania według wskaźników AIC i BIC oraz wizualnego dopasowania. Spełnienie założeń parametrycznego modelu proporcjonalnego hazardu (PH) zweryfikowano wizualnie za pomocą wykresu skumulowanych logarytmicznie hazardów oraz dodatkowo oceniono za pomocą testu korelacji Grambscha-Therneau.

#### 2.3.2.2.2.1 Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU

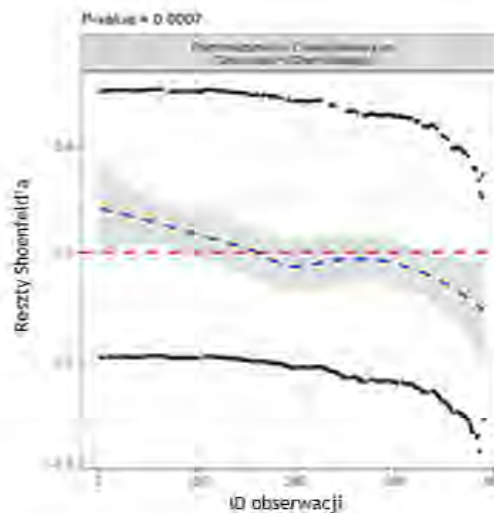
Na podstawie wizualnej oceny log-skumulowanego wykresu hazardu (Rys. 26), wyniki OS obserwowane w dwóch analizowanych ramionach badania (pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz cetuksymab + platyna + 5-FU), nie są zgodne z założeniami PH, tj. przebieg krzywych nie jest równoległy. Wynik testu Grambscha - Therneau jest statystycznie istotny ( $p < 0,05$ ), wskazując na odrzucenie założenia dotyczącego PH dla OS. Tezę tę potwierdzono również w analizie wykresu reszt Schoenfeld'a przedstawionego na Rys. 27.



Rys. 26. Log-skumulowany wykres hazardu: OS – pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz platyna + 5-FU.

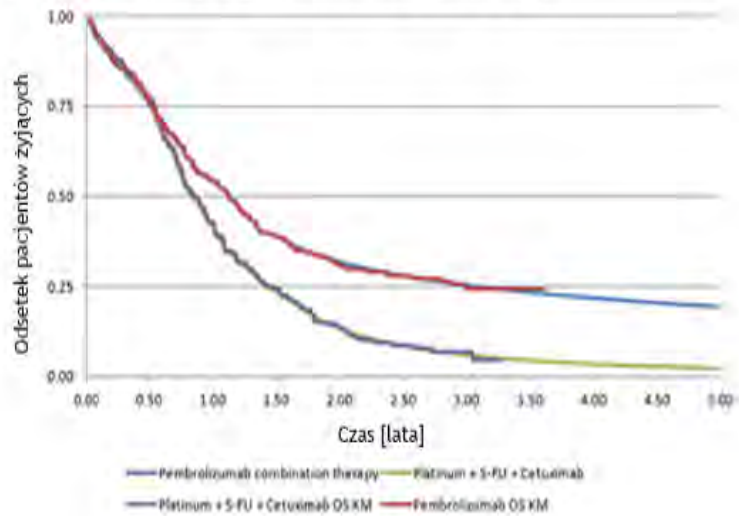


Rys. 27. Wykres reszt Shoenfeld'a: OS – pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz platyna + 5-FU.

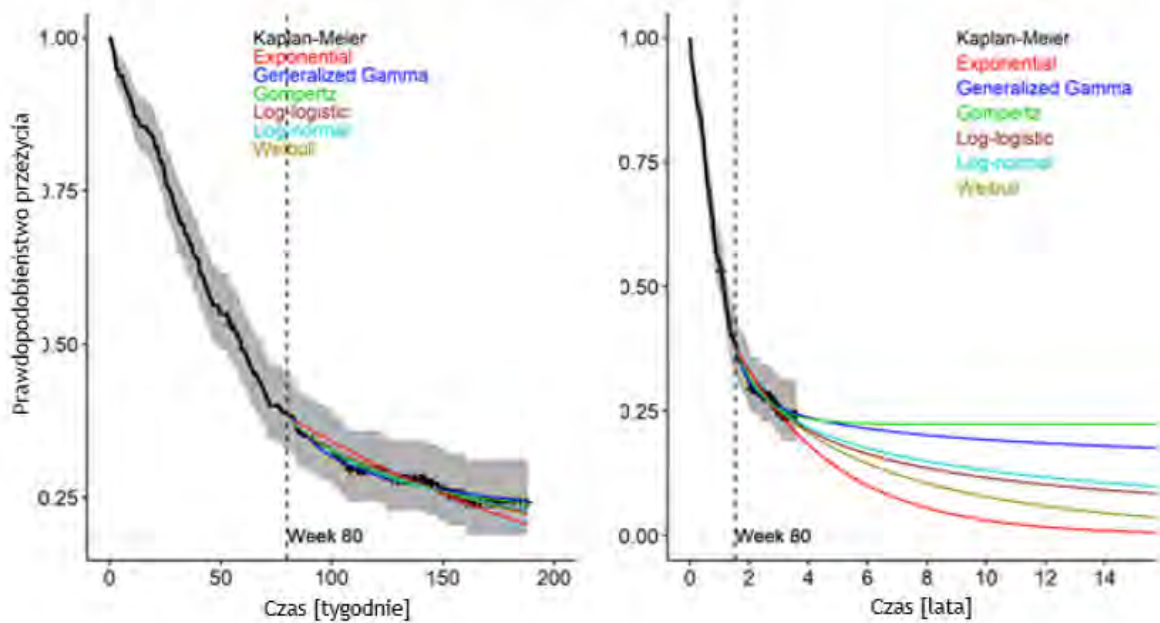


Podobnie jak w przypadku PFS, w przypadku OS również zastosowano dwustopniowe modelowanie (krzywa Kaplana-Meiera + model parametryczny). Z analizowanych punktów odcięcia dla OS (45 i 80 tydzień), 80-tygodniowy pozwolił na znacznie lepsze dopasowanie i ekstrapolację przy użyciu funkcji log-logistycznej, w porównaniu do 45-tygodniowego punktu odcięcia. Na Rys. 29 i Rys. 30 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera z dopasowanymi modelami parametrycznymi. Do ekstrapolacji danych poza punkt odcięcia użyto krzywej, dającej najlepsze dopasowanie (zgodnie z algorytmem NICE DSU, pierwsza krzywa o najniższej wartości sumy parametrów AIC i BIC, wspólna dla obu ramion badania), tj model log-normalny (najlepiej dopasowany model w przypadku danych dla pembrolizumabu w terapii skojarzonej jak i komparatora), patrz szczegóły w Tab. 10. Ekstrapolacje przy użyciu rozkładu log-normalnego w punkcie odcięcia 80 tygodni przedstawiono na Rys. 28.

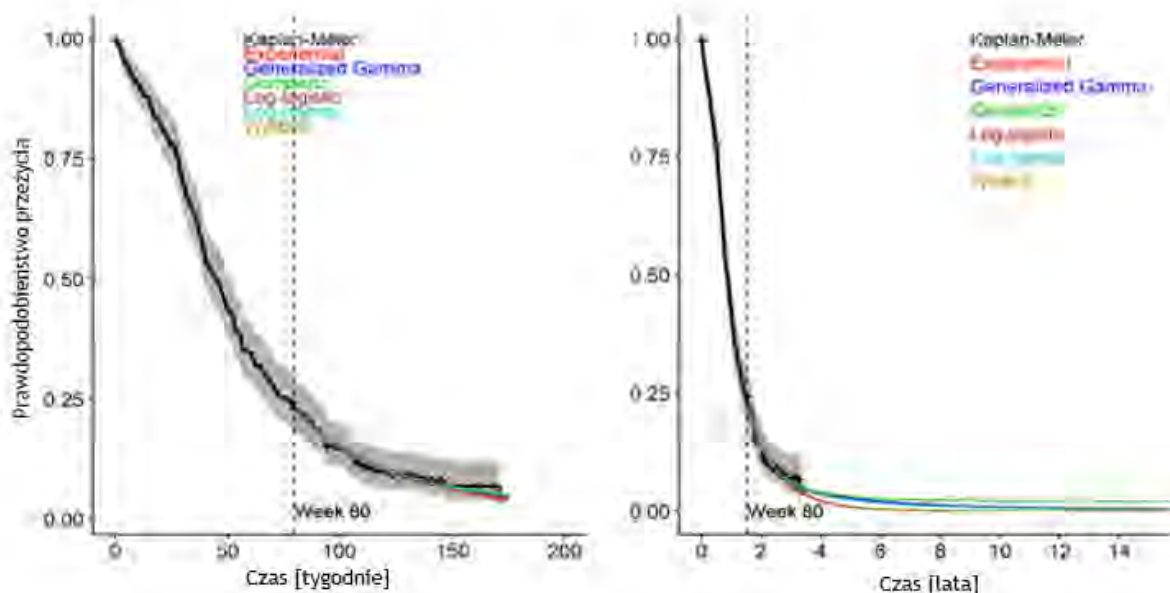
Rys. 28. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia całkowitego: pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia (punkt odcięcia – 80 tygodni, terapia skojarzona, CPS  $\geq 1$ ).



Rys. 29. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 80 tygodniu, pembrolizumab w terapii skojarzonej.



**Rys. 30. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 80 tygodniu, cetuksymab + platyna + 5-FU.**



**Tab. 10. Kryteria dopasowania dla OS: pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz cetuksymab + platyna + 5-FU.**

Model	Pembrolizumab w terapii skojarzonej			Model	Cetuksymab + platyna + 5-FU		
	AIC	BIC	SUMA		AIC	BIC	SUMA
Log-normalny	343,7481	348,7917	692,5398	Log-normalny	329,4950	333,3975	662,8925
Gompertza	344,7985	349,8421	694,6406	Log-logistyczny	330,1704	334,0729	664,2433
Uogólniony gamma	343,8212	351,3866	695,2078	Wykładniczy	331,1505	333,1017	664,2522
Log-logistyczny	345,5863	350,6299	696,2162	Gompertza	331,8164	335,7189	667,5353
Wykładniczy	346,9547	349,4765	696,4312	Uogólniony gamma	331,4115	337,2652	668,6767
Weibulla	346,3756	351,4192	697,7948	Weibulla	333,0767	336,9792	670,0559

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa, 5-FU – fluoracyl.

Podsumowując, wszystkie analizowane modele parametryczne charakteryzowały się dobrym dopasowaniem do obserwowanych danych (miały zbliżone wartości AIC i BIC – patrz tabela powyżej).

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne modele parametryczne (szczegóły w arkuszu „Survival” w modelu):

- model uogólniony gamma, z ekstrapolacją od 80 tygodnia – model dający najlepsze wizualne dopasowanie,
- model Weibulla, z ekstrapolacją od 80 tygodnia – założenie konserwatywne, najgorzej dopasowany model w obu ramionach badania,



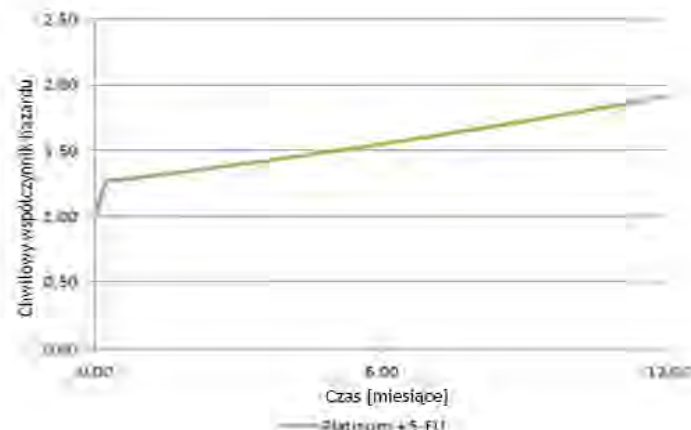
- ekstrapolację od 45 tygodnia - uwzględnienie modelu Gomperta – najlepiej dopasowany w przypadku interwencji (pembrolizumab w terapii skojarzonej) i 2 najlepiej dopasowany w przypadku komparatora (cetuksymab + platyna + 5-FU) – alternatywny punkt odcięcia danych, po którym uwzględniane są krzywe parametryczne,
- wykorzystanie modelu parametrycznego w całym horyzoncie analizy - model log-logistyczny - model, który dawał najlepsze dopasowanie przy uwzględnieniu danych dla interwencji.

#### 2.3.2.2.2 Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs + platyna + 5-FU

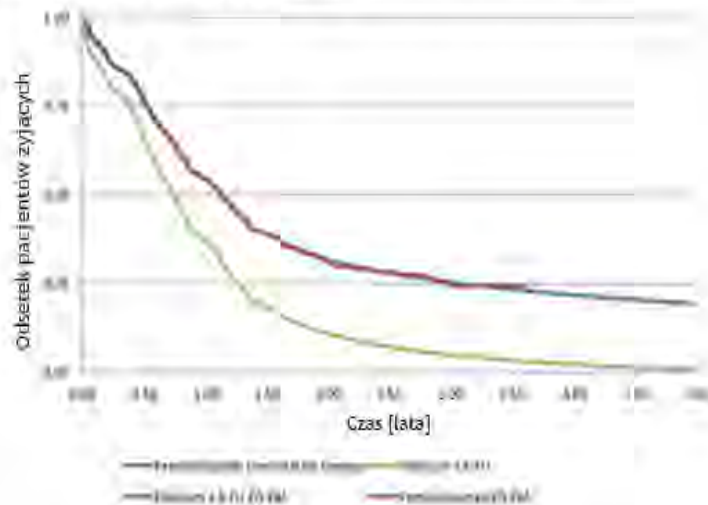
W celu porównania monoterapii pembrolizumabem z terapią platyną + 5-FU przeprowadzono metaanalizę fpNMA (patrz szczegółowy opis w rozdziale 2.3.2.1.1.2). Porównawczą skuteczność leczenia pod kątem czasu przeżycia całkowitego modelowano stosując zmienne w czasie HR.

Rys. 31 przedstawia chwilowe HR dla OS. Wartości HR są wyprowadzone z fpNMA poprzez ustawienie grupy z ramienia interwencji jako leczenia referencyjnego, dzięki czemu zmienne w czasie HR są wyrażane w odniesieniu do krzywej przeżycia pembrolizumabu w terapii skojarzonej. W przypadku ramienia pembrolizumabu w terapii skojarzonej (podobnie jak w przypadku porównania z cetuksymabem + chemioterapią) wykorzystano podejście dwustopniowe (dane z krzywej Kaplana-Meiera do 80 tygodnia i następnie model log-normalny w całym horyzoncie analizy). W przypadku ramienia chemioterapii, jak wspomniano powyżej w celu wygenerowania krzywej OS dla ramienia chemioterapii wykorzystano wartości zmiennego w czasie HR, uzyskane za pomocą fpNMA. Krzywe OS wykorzystane w celu porównania pembrolizumabu w terapii skojarzonej z chemioterapią oparta na związkach platyny przedstawiono na Rys. 32.

**Rys. 31. Wykres zależności chwilowego HR dla OS w odniesieniu do pembrolizumabu w terapii skojarzonej.**



**Rys. 32. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab + chemioterapia vs platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 80 tygodni, terapia skojarzona, CPS  $\geq 1$ ).**



W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne modele parametryczne (szczegóły w arkuszu „Survival” w modelu):

- model uogólniony gamma z ekstrapolacją od 80 tygodnia – model dający najlepsze wizualne dopasowanie,
- model Weibulla, z ekstrapolacją od 80 tygodnia – założenie konserwatywne, najgorzej dopasowany model,
- ekstrapolacja od 45 tygodnia - uwzględnienie modelu Gompertza – najlepiej dopasowany w przypadku interwencji (pembrolizumab w terapii skojarzonej) – alternatywny punkt odcięcia danych, po którym uwzględniane są krzywe parametryczne,
- wykorzystanie modelu parametrycznego w całym horyzoncie analizy – model log-logistyczny (model, który dawał najlepsze dopasowanie dla ramienia interwencji).

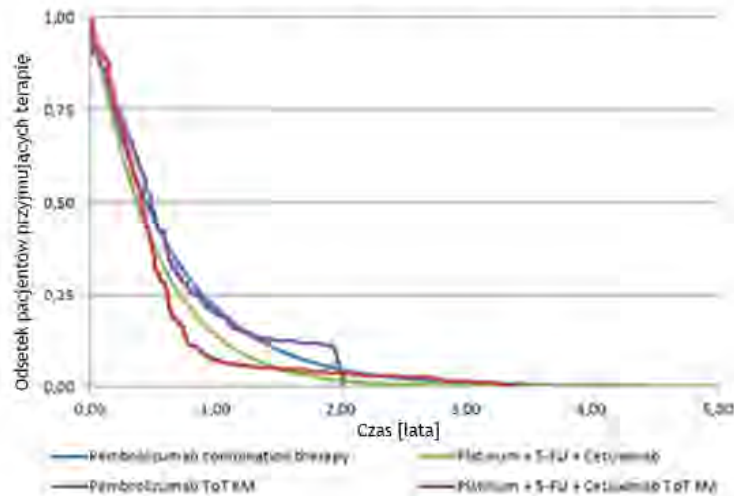
### 2.3.2.2.3 Czas do przerwania leczenia

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, pacjenci leczeni są w ramach programu dopóki obserwuje się korzyści kliniczne, a leczenie jest tolerowane przez pacjenta. Podobny zapis uwzględniono również w przypadku pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-48. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy podstawowej w zakresie czasu leczenia, wykorzystano krzywą ToT z badania KEYNOTE-48. Ze względu na fakt, że pacjenci w badaniu KEYNOTE-48, zgodnie z protokołem badania otrzymywali leczenie wnioskowaną interwencją przez 24 miesiące (maksymalny czas leczenia zdefiniowany w badaniu), w ramach niniejszej analizy niemożliwe było wykorzystanie bezpośredniej krzywej Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-48 (w przypadku, której czas leczenia pacjentów kończył się po 24 miesiącach, a takiego zapisu nie ma we wnioskowanym programie lekowym). W związku z czym, w ramach niniejszej analizy, do krzywej Kaplan-Meiera dotyczącej ToT w badaniu KEYNOTE-48 dopasowano model parametryczny, który wykorzystywany jest w całym horyzoncie analizy. Do ekstrapolacji danych użyto krzywej dającej najlepsze dopasowanie (zgodnie z algorytmem NICE DSU, pierwsza krzywa o najniższej wartości sumy parametrów AIC i BIC, wspólna dla obu ramion



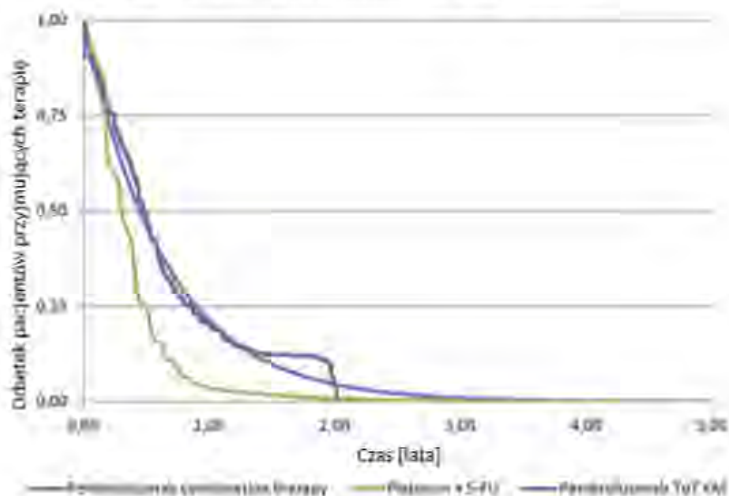
badania), zgodnie z kryteriami AIC i BIC, tj. model wykładniczy (Tab. 11). Ekstrapolacje czasu leczenia dla porównania pembrolizumabu w terapii skojarzonej vs cetuksymab + platyna + 5-FU przy użyciu rozkładu wykładniczego w całym horyzoncie analizy przedstawiono na Rys. 33.

**Rys. 33. Ekstrapolacje danych dotyczących czasu trwania leczenia: pembrolizumab vs cetuksymab + platyna + 5-FU (monoterapia, CPS  $\geq 1$ ).**



W przypadku porównania pembrolizumabu w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na związkach platyny, ze względu na brak adekwatnych danych dla ramienia chemioterapii dotyczących czasu leczenia tym schematem, w zakresie krzywej ToT dla ramienia chemioterapii uwzględniono krzywą PFS, tj. leczenie chemioterapią opartą na związkach platyny trwa do momentu progresji. W przypadku ramienia pembrolizumabu stosowanego w terapii skojarzonej, krzywą ToT przyjęto adekwatnie jak dla porównania z cetuksymabem (patrz opis powyżej). Krzywe ToT uwzględnione w przypadku porównania pembrolizumabu w terapii skojarzonej z chemioterapią przedstawiono na Rys. 34.

**Rys. 34. Ekstrapolacje danych dotyczących czasu trwania leczenia: pembrolizumab vs platyna + 5-FU (monoterapia, CPS  $\geq 1$ ).**





**Tab. 11 Kryteria dopasowania dla ToT: pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz komparator.**

Model	Pembrolizumab terapia skojarzona			Model	Komparator		
	AIC	BIC	SUMA		AIC	BIC	SUMA
Wykładniczy	2141,6183	2145,0863	4286,7046	Wykładniczy	2101,1480	2104,6492	4205,7972
Gompertza	2141,1088	2148,0450	4289,1538	Weibulla	2101,3344	2108,3370	4209,6714
Uogólniony gamma	2140,4982	2150,9024	4291,4006	Uogólniony gamma	2099,8873	2110,3911	4210,2784
Weibulla	2143,5764	2150,5125	4294,0889	Gompertza	2102,0046	2109,0071	4211,0116
Log-logistyczny	2191,6453	2198,5814	4390,2268	Log-logistyczny	2107,5128	2114,5153	4222,0281
Log-normalny	2207,3555	2214,2916	4421,6472	Log-normalny	2145,0786	2152,0811	4297,1598

AIC – kryterium Akaike; BIC – kryterium Bayesa, 5-FU – fluoracyl.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono, że krzywa ToT równa się krzywej PFS, tj. pacjenci są leczeni do momentu wystąpienia progresji.

### 2.3.3 Bezpieczeństwo

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE), uzyskano z badania KEYNOTE-048 zarówno dla populacji leczonej pembrolizumabem, jak populacji pacjentów stosujących cetuksymab + platyna + 5-FU. W przypadku ramienia chemioterapii, wykorzystano dane raportowane w badaniu EXTREME, badanie wykorzystane w NMA w celu pośredniego porównania pembrolizumabu z chemioterapią. Wszystkie zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu przeliczono na tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia (zgodnie z długością cyklu), wykorzystując czas trwania leczenia (ToT) w zastępstwie czasu trwania obserwacji, według następującej instrukcji:

- 1) zamiana podanej wartości procentowej na liczbę dziesiętną;
- 2) zamiana obliczonej liczby na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w czasie tygodnia, według następującego wzoru:

$$r = -[\ln(1 - P)]/t,$$

gdzie:  $r$  – tygodniowa częstość występowania zdarzeń niepożądanych,  $P$  – prawdopodobieństwo (w postaci liczby dziesiętnej) wystąpienia zdarzenia niepożądanego w czasie trwania leczenia,  $t$  – liczba tygodni raportowana dla mediany ToT.

- 3) zamiana współczynnika  $r$  na jednotygodniowe prawdopodobieństwo za pomocą równania:

$$P = 1 - \exp[-rt],$$

gdzie,  $t$  – 1 tydzień.

W przypadku gdy w danym badaniu, nie dysponowano danymi z zakresu ToT, w celu wyznaczenia tygodniowego prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia, zastosowano dane z zakresu ToT raportowane w innych badaniach, w których oceniano ten sam typ leczenia. W celu oszacowania średniego ważonego prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia ze wszystkich uwzględnionych badań, tygodniowe prawdopodobieństwa

zważono odpowiednią wielkością badanej populacji. Takie podejście, przyczynia się do zwiększenia dokładności danych wejściowych używanych w modelu.

W Tab. 12 przedstawiono zdarzenia niepożądane spełniające następujące kryteria:

- zdarzenia pojawiające się podczas I linii leczenia analizowanymi substancjami, które na podstawie oceny klinicznej badacza mają niejasny, możliwy, prawdopodobny lub pewny związek przyczynowy z wprowadzonym leczeniem;
- zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia, przyjęte zgodnie z kryteriami CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*);
- częstość występowania wynosząca  $\geq 5\%$  w którejkolwiek grupie badanej.

**Tab. 12. Tygodniowa częstość występowania zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia (zgodnie z CTCAE) – terapie stosowane w I linii leczenia.**

Zdarzenie	Rodzaj terapii			
	Pembrolizumab	Pembrolizumab + Platyna + 5 - FU	Cetuksymab + Platyna + 5 - FU	Platyna + 5 - FU
Anemia	0,0005	0,0091	0,0083	0,0111
Anoreksja/utrata masy ciała	0,0002	0,0018	0,0014	0,0000
Astenia/zmęczenie	0,0009	0,0040	0,0029	0,0017
Biegunka	0,0002	0,0004	0,0008	0,0011
Gorączka	0,0000	0,0033	0,0022	0,0000
Infekcja	0,0000	0,0004	0,0000	0,0004
Zaburzenia kalemii	0,0000	0,0000	0,0000	0,0121
Leukopenia	0,0002	0,0013	0,0023	0,0000
Zaburzenia poziomu magnezu	0,0004	0,0051	0,0087	0,0232
Zaburzenia natremii	0,0013	0,0015	0,0014	0,0000
Nudności/wymioty	0,0000	0,0033	0,0036	0,0143
Neutropenia	0,0000	0,0129	0,0183	0,0231
Zaburzenia fosfatemii	0,0000	0,0003	0,0000	0,0000
Zaburzenia liczby płytek krwi	0,0002	0,0060	0,0058	0,0064
Wysypka	0,0005	0,0002	0,0040	0,0010
Zapalenie jamy ustnej/błon śluzowych	0,0005	0,0077	0,0042	0,0082

5-FU - fluoracyl.

W modelu uwzględniono również zdarzenia niepożądane związane z aktywnym leczeniem stosowanym w II linii. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.5.2, w Polsce w II linii leczenia pacjenci mogą otrzymać niwolumab, chemioterapię stosowaną w monoterapii, tj. metotreksat, docetaksel lub paklitaksel oraz chemioterapie opartą na



związkach platyny. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w przypadku wymienionych terapii oszacowano na podstawie następujących źródeł danych:

- docetaksel [wykorzystanie średniej ważonej z dwóch następujących badań: Jimeno 2015, Joshi 2017];
- metotreksat [wykorzystanie średniej ważonej z trzech następujących badań: Machiels 2011, Machiels 2015, Stewart 2009];
- niwolumab [badanie Ferris 2016];
- paklitaksel [badanie Soulieres 2017].

W przypadku chemioterapii opartej na związkach platyny, w II linii przyjęto taką samą częstość występowania zdarzeń niepożądanych jak w przypadku I linii leczenia tym schematem (patrz Tab. 12)

W Tab. 13 przedstawiono tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzenia niepożądanych uwzględnione w modelu dla terapii stosowanych w II linii leczenia.

**Tab. 13 Tygodniowa częstość występowania zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia (zgodnie z CTCAE) – terapie stosowane w II linii leczenia.**

Zdarzenie	Rodzaj terapii			
	Niwolumab	Docetaksel	Paklitaksel	Metotreksat
Anemia	0,0016	0,0153	0,0127	0,0049
Anoreksja/utrata masy ciała	0,0000	0,0011	0,0127	0,0026
Astenia/zmęczenie	0,0031	0,0055	0,0150	0,0023
Duszności	0,0000	0,0055	0,0062	0,0005
Gorączka	0,0000	0,0000	0,0010	0,0000
Gorączka neutropeniczna	0,0000	0,0041	0,0000	0,0000
Infekcja	0,0000	0,0000	0,0000	0,0005
Zaburzenia kalemii	0,0000	0,0013	0,0041	0,0005
Leukopenia	0,0000	0,0000	0,0072	0,0038
Zaburzenia poziomu magnezu	0,0000	0,0011	0,0000	0,0000
Zaburzenia natremii	0,0000	0,0241	0,0051	0,0011
Nudności/wymioty	0,0000	0,0000		0,0016
Zaburzenia neurosensoryczne			0,0051	
Neutropenia	0,0000	0,0230	0,0083	0,0054
Zaburzenia liczby płytek krwi	0,0000	0,0000	0,0000	0,0011
Wysypka	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003
Zapalenie jamy ustnej/błon śluzowych	0,0005	0,0041	0,0010	0,0103
Zapalenie płuc/oskrzeli	0,0000	0,0055	0,0116	0,0015
Krwotok z guza	0,0000	0,0000	0,0062	0,0000



Zdarzenie	Rodzaj terapii			
	Niwolumab	Docetaksel	Paklitaksel	Metotreksat
Omdlenia	0,0000	0,0000	0,0051	0,0000
Obrzęk obwodowy	0,0000	0,0000	0,0051	0,0000
Ból	0,0000	0,0000	0,0072	0,0007
Zwiększona aktywność gamma glutamylotransferazy	0,0000	0,0000	0,0051	0,0005

## 2.4 Użyteczności

Wycena korzyści zdrowotnych w modelu oparta jest na miarach efektywności QALY (lata życia skorygowane o jakość) i LY (lata życia). Zyskane LY modelowane są na podstawie czasu spędzonego przy życiu i są bezpośrednio szacowane na podstawie prognoz przeżycia. Szacunkowe średnie QALY są obliczane na podstawie wartości użyteczności przypisanych dla danego stanu zdrowia (HSUV) oraz dekrementów użyteczności związanych z TRAE i śmiercią, w celu uwzględnienia wpływu TRAE i śmiertelności na HRQoL.

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badania, w którym raportowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Ze względu na fakt, że populacja pacjentów uwzględnionych w badaniu KEYNOTE-48 odpowiada wnioskowanej populacji oraz biorąc pod uwagę, że badanie KEYNOTE-48 stanowiło główne źródło danych wykorzystanych w modelu odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu jak również cetuksymabu, za autorami modelu, w analizie uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych raportowanych w badaniu KEYNOTE-48. W badaniu KEYNOTE-48, co 3 tygodnie pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L. W celu oszacowania wartości użyteczności na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D w modelu zaimplementowano dwie alternatywne metody:

- wartości użytecznością oszacowane za pomocą mieszanego modelu regresji;
- uwzględnienie średnich wartości użyteczności.

W ramach analizy podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane za pomocą mieszanego modelu regresji. W ramach analizy wrażliwości testowano drugą opcję.

### 2.4.1 Mieszany model regresji KN - 048

Wartości użyteczności przypisane dla danego stanu zdrowia oraz specyficzne dekrementy użyteczności oszacowano za pomocą mieszanego modelu regresji liniowej (ang. *linear mixed effect regression model*) zastosowanego do danych pochodzących z kwestionariusza EQ-5D-3L, zbieranych co 3 tygodnie (do momentu przerwania leczenia) w badaniu KEYNOTE-048 (patrz tabela poniżej). Dekrement użyteczności dla TRAE  $\geq 3$  stopnia, oszacowano na podstawie analizy regresji i wynosi on -0,02519 – wartość skorygowana o długość tygodniowego cyklu oraz przypisana tylko tym pacjentom, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w danym cyklu. Dekrementy użyteczności związane ze śmiercią oszacowano dla poszczególnych przedziałów czasu poprzedzających zgon, tj. ponad 365 dni, 180 do 365 dni, 90 do 180 dni, 60 do 90 dni, 30 do 60 dni i 0 do 30 dni. Odpowiednie wartości przypisywane są w odpowiednim okresie tym pacjentom, którzy umierają w modelu, z dostosowaniem do tygodniowej długości cyklu. Te same dane wykorzystano zarówno w przypadku ramienia



interwencji (te same dane dla pembrolizumabu stosowanego w monoterapii jak i terapii skojarzonej) jak i ocenianych technologii opcjonalnych. Zastosowane podejście odzwierciedla pogorszenie jakości życia pacjentów w terminalnej fazie choroby i jest szeroko stosowane w innych modelach ekonomicznych, w których oceniano wskazania onkologiczne [TA519; Batty 2012; Hatswell 2014].

Opisane powyżej dane zastosowano w ramach analizy podstawowej (Tab. 14).

**Tab. 14 Podsumowanie wartości użyteczności pochodzących z mieszanego modelu regresji liniowej.**

Parametr użyteczności stanu zdrowia	Wartość	Odchylenie standardowe
PFS	0,7700	0,0109
PD	0,7050	0,0155
Punktacja ECOG: 1	-0,09115	-0,0136
TRAE: stopień 3-5	-0,02519	0,0076
Czas przed śmiercią: 180-365 dni	-0,0000	0,0000
Czas przed śmiercią: 90-180 dni	-0,0495	0,0106
Czas przed śmiercią: 60-90 dni	-0,1608	0,0137
Czas przed śmiercią: 30-60 dni	-0,1608	0,0137
Czas przed śmiercią: 0-30 dni	-0,3235	0,0217

PFS – przeżycie wolne od progresji; PD – progresja choroby; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

## 2.4.2 Średnie wartości użyteczności stanu zdrowia

Wartości użyteczności dla poszczególnych analizowanych stanów zdrowia obliczone jako średnie wartości dla obu ramion interwencji (ang. *mean health state utilities*) – odrębne wartości użyteczności oszacowane dla ramienia monoterapii oraz odrębne wartości użyteczności oszacowane dla ramienia terapii skojarzonej uwzględniono w analizie wrażliwości. W przypadku uwzględnionej technologii opcjonalnej, wartości użyteczności przyjęto adekwatnie jak dla analizowanego ramienia pembrolizumabu.

Tab. 15 podsumowano średnie wartości HSUV oraz dekrementy użyteczności specyficzne dla danych zdarzeń dla subpopulacji stosującej pembrolizumab w monoterapii.

**Tab. 15. Podsumowanie średnich wartości użyteczności w subpopulacji leczonej pembrolizumabem w monoterapii.**

Parametr użyteczności stanu zdrowia	Średnia	Odchylenie standardowe
PFS	0,771	0,005
PD	0,686	0,011
TRAE: stopień 3-5	-0,132	0,015
Czas przed śmiercią: 180-365 dni	-0,0280	0,0112
Czas przed śmiercią: 90-180 dni	-0,0910	0,0285
Czas przed śmiercią: 60-90 dni	-0,2060	0,0294
Czas przed śmiercią: 30-60 dni	-0,2450	0,0334

Parametr użyteczności stanu zdrowia	Średnia	Odchylenie standardowe
Czas przed śmiercią: 0-30 dni	-0,3730	0,0562

PFS – przeżycie wolne od progresji; PD – progresja choroby; TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Tab. 16 podsumowano średnie wartości HSUV oraz dekrementy użyteczności specyficzne dla danych zdarzeń dla subpopulacji stosującej pembrolizumab w terapii skojarzonej.

**Tab. 16. Podsumowanie średnich wartości użyteczności w subpopulacji leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią.**

Parametr użyteczności stanu zdrowia	Średnia	Odchylenie standardowe
PFS	0,769	0,005
PD	0,673	0,012
TRAE: stopień 3-5	-0,130	0,020
Czas przed śmiercią: 180-365 dni	-0,028	0,011
Czas przed śmiercią: 90-180 dni	-0,090	0,028
Czas przed śmiercią: 60-90 dni	-0,210	0,031
Czas przed śmiercią: 30-60 dni	-0,254	0,035
Czas przed śmiercią: 0-30 dni	-0,345	0,058

PFS – przeżycie wolne od progresji; PD – progresja choroby; TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

### 2.4.3 Dekrement użyteczności związany z wiekiem

Model ekonomiczny obejmuje opcję zastosowania dekrementów użyteczności związanych z wiekiem pacjentów. Są one szacowane na podstawie wieku kohorty w każdym cyklu modelowym oraz odsetka mężczyzn – patrz równanie poniżej. Zastosowane równanie pochodzi z analizy regresji populacji pacjentów z chorobami układu krążenia [Ara 2010].

*Dekrement użyteczności =*

$$1 - (0,9508566 + 0,0212126 * \text{odsetek mężczyzn} - 0,0002587 * \text{wiek} - 0,0000332 * \text{wiek}^2)$$

Dekrementy użyteczności związane z wiekiem są odnoszone do odsetka pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia (PF lub PD) oraz do wartości użyteczności dla tego stanu zdrowia, zgodnie z wzorem przedstawionym poniżej.

*Zastosowanie dekrementu użyteczności =*

$$\text{Odsetek pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia} * \text{HSUV} * (1 - (0,9508566 + 0,0212126 * \text{odsetek mężczyzn} - 0,0002587 * \text{wiek} - 0,0000332 * \text{wiek}^2))$$

Dekrement użyteczności związany z wiekiem uwzględniono w ramach analizy podstawowej.

## 2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:



- zakupem leków [koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia (pembrolizumab, cetuksymab, karboplatyna, cisplatyna, 5-fluoroacyl) oraz w II linii leczenia (niwolumab, docetaksel, paklitaksel, metotreksat)];
- kosztem testów PD-L1;
- podaniem leków;
- monitorowaniem stanu pacjenta;
- stanem przed progresją i po progresji choroby;
- opieką paliatywną;
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia w zakresie stosowanej farmakoterapii), dlatego koszty szacowano jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych.

Koszt pembrolizumabu (cena bez RSS) przyjęto zgodnie z limitem finansowania określonym na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. [REDACTED]

[REDACTED] Koszty leków refundowanych w ramach programów lekowych/katalogu chemioterapii oszacowano na podstawie danych zawartych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 21 października 2020 r. W przypadku leków stosowanych w refundacji aptecznej ich koszty oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ (rzeczywiste koszty ponoszone na refundacje poszczególnych substancji). Ceny obliczono na podstawie informacji dotyczącej liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwocie refundacji przeznaczanej na dany lek we wrześniu 2020 r. (najnowsze dostępne sprawozdanie NFZ). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat dla danej substancji czynnej, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych.

W modelu dostępna była opcja tzw. *vial wastage*, tj. szacowania kosztów niewykorzystanej części fiołki. Zgodnie z zasadami rozliczeń obowiązującymi w warunkach polskich, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana pacjentom (koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego). Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono opcji *vial wastage*. W związku z faktem nieuwzględnienia opcji *vial wastage*, w ramach niniejszej analizy również nie wykorzystano opcji dotyczących kalkulacji liczby zużywanych fiołek (*vial calculation method*), które są wykorzystywane jedynie w przypadku uwzględnienia opcji szacowania kosztów niewykorzystanej części fiołki.

W przypadku kosztów ponoszonych na zakup leków, model operuje na kosztach poszczególnych prezentacji analizowanych substancji za jedną fiołkę. W przypadku uwzględnionych technologii opcjonalnych oraz substancji stosowanych w II linii leczenia,

w obliczeniach uwzględniono koszt za 1 fiolkę dla najtańszej prezentacji danego preparatu (tj. w przypadku gdy w Polsce refundowanych było kilka preparatów danej substancji zawierających tyle samo mg w opakowaniu, w obliczeniach uwzględniono koszt wyznaczony dla najtańszego preparatu). Również ostateczne koszty (*cost per week/cost per dose*) szacowane w arkuszu „Costs” oraz arkuszu „Costs3” szacowane są w oparciu o koszt fiolek, w przypadku których uzyskano najniższy koszt terapii.

W modelu, koszty leków oraz koszty podania leczenia naliczane są jedynie w czasie, kiedy pacjent otrzymuje leczenie. W modelu dostępna była również opcja uwzględnienia średnich kosztów ponoszonych na leki oraz ich podanie w ciągłym czasie, tj. nie tylko w dniach podania danego schematu leczenia (*average drug costs over time*). Ze względu na znikomy wpływ powyższej opcji na ostateczne wyniki, nie testowano jej w ramach niniejszej analizy.

## 2.5.1 Koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia

### 2.5.1.1 Pembrolizumab

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.

Zgodnie z ChPL oraz zapisem programu lekowego, w ramach wnioskowanego wskazania, produkt leczniczy Keytruda® można podawać pacjentom w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU). W ramach niniejszej analizy uwzględniono oba schematy podania pembrolizumabu.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, zalecany sposób dawkowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wynosi 200 mg co 3 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. W przypadku monoterapii zalecana dawka pembrolizumabu to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [ChPL Keytruda]. W modelu uwzględniono oba schematy dawkowania pembrolizumabu w monoterapii. W przypadku badania KEYNOTE-48 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu w monoterapii, tj. 200 mg co 3 tygodnie. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wszystkie dane dotyczące ramienia monoterapii, uwzględnione w modelu dotyczą dawki pembrolizumabu 200 mg podawanej co 2 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu stosowanego w monoterapii otrzymuje dawkę 200 mg co 2 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 2 tygodnie).

Oszacowanie cen i odpłatności pembrolizumabu przedstawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 2.5.1.2 Cetuksymab

Koszt cetuksymabu oszacowano na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020. Na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym Obwieszczeniu MZ ustalono, jakie preparaty zawierające cetuksymab są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje dotyczące preparatów refundowanych w przypadku analizowanej substancji przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”. W obliczeniach uwzględniono koszt za 1 fiolkę.

Schemat dawkowania cetuksymabu uwzględniono w modelu zgodnie z informacjami przedstawionymi w programie lekowym B.52 (Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi). Początkowa dawka cetuksymabu wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> i podawana jest dożylnie (czas trwania pierwszego wlewu – 120 minut). Kolejne dawki wynoszą 250 mg/m<sup>2</sup> i podawane są co 7 dni (czas trwania kolejnego wlewu – 60 minut).

W poniższej tabeli (Tab. 19) podsumowano koszty terapii cetuksymabem ponoszone przez NFZ.



**Tab. 19. Koszt preparatów cetuksymabu.**

Nazwa postać i dawka leku	Refundowane dawki	Cena NFZ za 1 fiolkę [PLN]
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	100 mg	804,01
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	500 mg	4 020,03

### 2.5.1.3 Karboplatyna

Koszt karboplatyny oszacowano na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020. Na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym Obwieszczeniu MZ ustalono, jakie preparaty zawierające karboplatynę są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje dotyczące preparatów refundowanych w przypadku analizowanej substancji przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”. W obliczeniach uwzględniono koszt za 1 fiolkę.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w programie lekowym B.52 (Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi) karboplatyna podawana jest w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do podania cisplatyny, w dawce AUC5. Za autorami modelu, w analizie przyjęto stałe dawkowanie karboplatyny na poziomie 500 mg/cykl. Dawka zgodna jest również z danymi pochodzącymi ze zidentyfikowanego badania klinicznego dotyczącego porównania karboplatyny stosowanej w skojarzeniu z 5- fluorouracylem oraz cisplatyny w miejscowo zaawansowanym raku płaskonabłonkowym głowy i szyi [Hanemaaijer 2020]. Średnia dawka karboplatyny stosowana w badaniu Hanemaaijer 2020 wynosiła 542 mg/cykl. Czas trwania chemioterapii opartej na platynie ograniczono zgodnie z programem lekowym B.52 do 6 cykli. Maksymalna liczba miesięcy stosowania chemioterapii obliczona z uwzględnieniem dawkowania co 3 tygodnie wynosi 4,14 miesiąca. W modelu przyjęto wartość zaokrągloną do liczb całkowitych, tj. 4 miesiące.

Udział karboplatyny w chemioterapii opartej na związkach platyny (tj. jak wspomniano powyżej karboplatyna stosowana jest w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny) uwzględniono na podstawie danych raportowanych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla cetuksymabu ocenianego w leczeniu zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi. W AWA dla cetuksymabu uwzględniono inny udział karboplatyny w przypadku schematu leczenia z cetuksymabem oraz inny udział w przypadku samej chemioterapii. W ramach niniejszej analizy również uwzględniono zróżnicowane udziały karboplatyny. W przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią uwzględniono udziały karboplatyny raportowane dla cetuksymabu + chemioterapii [AWA Erbitux]. Dane dotyczące udziału karboplatyny podsumowano poniższej tabeli – patrz Tab. 20.

**Tab. 20. Udział karboplatyny w chemioterapii.**

Udział	Cetuksymab + platyna + 5FU	Platyna + 5FU
Karboplatyna	31,70%	37,20%

Koszty terapii karboplatyną ponoszone przez NFZ przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 21.



**Tab. 21. Koszt karboplatyny.**

Nazwa postać i dawka leku	Refundowane dawki	Cena NFZ za 1 fiolkę [PLN]
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	50 mg	13,38
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	150 mg	38,56
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	450 mg	107,16
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	600 mg	138,35
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1000 mg	273,29

### 2.5.1.4 Cisplatyna

Koszt cisplatyny oszacowano na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020. Na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym Obwieszczeniu MZ ustalono, jakie preparaty zawierające cisplatynę są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje dotyczące preparatów refundowanych w przypadku analizowanej substancji przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”. W obliczeniach uwzględniono koszt za 1 fiolkę.

Schemat dawkowania cisplatyny uwzględniono w modelu zgodnie z informacjami przedstawionymi w programie lekowym B.52 (Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi), jako dawkę 100 mg/m<sup>2</sup> podawaną w dniu 1 kursu. Czas trwania chemioterapii opartej na platynie ograniczono zgodnie z programem lekowym B.52 do 6 cykli. Maksymalna liczba miesięcy stosowania chemioterapii obliczona z uwzględnieniem dawkowania co 3 tygodnie wynosi 4,14 miesiąca. W modelu przyjęto wartość zaokrągloną do liczb całkowitych, tj. 4 miesiące.

Udziały cisplatyny w chemioterapii analogicznie jak udziały karboplatyny (patrz rozdział 2.5.1.3) uwzględniono na podstawie danych raportowanych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla cetuksymabu ocenianego w leczeniu zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi. W AWA dla cetuksymabu uwzględniono inny udział cisplatyny w przypadku schematu leczenia z cetuksymabem oraz inny udział w przypadku samej chemioterapii. W ramach niniejszej analizy również uwzględniono zróżnicowane udziały cisplatyny. W przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią uwzględniono udziały cisplatyny raportowane dla cetuksymabu + chemioterapii [AWA Erbitux]. Dane dotyczące udziału cisplatyny podsumowano w poniższej tabeli – patrz Tab. 22.

**Tab. 22. Udział cisplatyny w chemioterapii.**

Udział	Cetuksymab + platyna + 5FU	Platyna + 5FU
Cisplatyna	68,30%	62,80%

Koszty terapii cisplatyną ponoszone przez NFZ przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 23.



**Tab. 23. Koszt cisplatyny.**

Nazwa postać i dawka leku	Refundowane dawki	Cena NFZ za 1 fiolkę [PLN]
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	10 mg	6,57
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	50 mg	32,89
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	100 mg	65,77

### 2.5.1.5 5-fluoroacyl

Koszt 5-fluoroacylu oszacowano na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020. Na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym Obwieszczeniu MZ ustalono, jakie preparaty zawierające 5-fluoroacyl są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje dotyczące preparatów refundowanych w przypadku analizowanej substancji przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”. W obliczeniach uwzględniono koszt za 1 fiolkę.

Schemat dawkowania 5-fluoroacylu uwzględniono w modelu zgodnie z informacjami przedstawionymi w programie lekowym B.52 (Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi) jako dawka 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4. Chemioterapia jest podawana przynajmniej jedną godzinę po zakończeniu podawania cetuksymabu. Cykle są podawane co 3 tygodnie.

W poniższej tabeli (Tab. 24) podsumowano koszty 5-fluoroacylu ponoszone przez NFZ.

**Tab. 24. Koszt 5-fluoroacylu.**

Nazwa postać i dawka leku	Refundowane dawki	Cena NFZ za 1 fiolkę [PLN]
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	250 mg	3,17
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	500 mg	6,35
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1000 mg	12,71
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5000 mg	63,50

### 2.5.2 Koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia

Model uwzględnia koszty kolejnych linii leczenia po przerwaniu leczenia lub niepowodzeniu pierwotnej interwencji. Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są pacjentom, którzy przerwali leczenie I linii. Koszty obliczane są jako różnica czasu na krzywej leczenia z każdego cyklu do następnego ( $off\_trt_t$ ). Ponadto koszty II linii leczenia, naliczane są również dla odsetka pacjentów, którzy zmarli i przypuszczalnie ponieśli koszty II linii leczenia przed śmiercią. Pacjenci, którym naliczane są koszty II linii leczenia w modelu, szacowani są za pomocą następującego wzoru:



$$\text{Pacjenci nowo przerywający leczenie}_t = (\text{off\_trt}_t - \text{off\_trt}_{t-1}) + (OS_{t-1} - OS_t) * \frac{\text{off\_trt}_t}{OS_t},$$

gdzie:  $\text{off\_trt}_t$  oznacza czas na krzywej leczenia w danym cyklu,  $OS_t$  oznacza przeżycie całkowite w danym cyklu.

Odsetki pacjentów kwalifikujących się do otrzymania II leczenia przyjęto zgodnie z danymi z badania KEYNOTE-048 jako 75,74%; 70,90% oraz 92,41% odpowiednio dla pembrolizumabu w monoterapii; pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapii i cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Udziały poszczególnych substancji stosowanych w Polsce w II linii leczenia HNSCC oszacowano na podstawie danych zawartych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla niwolumabu (we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny) [AWA Opdivo] oraz danych przekazanych przez ekspertów klinicznych. Szczegółowe informacje dotyczące obliczeń przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”. Udziały leczenia danym schematem w zakresie II linii leczenia podsumowano w poniższej tabeli – patrz Tab. 25. Terapie stosowane w II linii leczenia zróżnicowano w zależności od schematu zastosowanego w I linii leczenia. Terapie, których nie można zastosować po danej substancji stosowanej uprzednio w I linii leczenia mają przypisaną zerową wartość procentowego udziału w II linii leczenia.

**Tab. 25. Udziały leczenia danym schematem w zakresie II linii leczenia.**

Substancja stosowana w I linii	Pembrolizumab w skojarzeniu	Pembrolizumab w monoterapii	Cetuksymab w skojarzeniu	Chemioterapia
Platyna + 5-fluoroacyl	0%	65%	0%	0%
Docetaksel	47%	16%	21%	21%
Paklitaksel	24%	8%	11%	11%
Metotreksat	29%	10%	13%	13%
Niwolumab	0%	0%	55%	55%
SUMA	100%	100%	100%	100%

Czas trwania leczenia w II linii przyjęto za autorami modelu na podstawie informacji raportowanych w badaniu KEYNOTE-48. Założono, że średni czas trwania leczenia w II linii jest niezależny od podstawowego leczenia zastosowanego w I linii. Średni czas trwania leczenia poszczególną substancją przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 26.

**Tab. 26. Średni czas trwania leczenia substancjami stosowanymi w II linii leczenia.**

Substancja	Średni czas trwania leczenia (miesiące)
Docetaksel	2,88
Paklitaksel	2,56
Metotreksat	1,14
Niwolumab	4,06

### 2.5.2.1 Niwolumab

Koszt niwolumabu oszacowano na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020. Na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym Obwieszczeniu MZ ustalono, jakie preparaty zawierające niwolumab są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje dotyczące preparatów refundowanych w przypadku analizowanej substancji przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”. W obliczeniach uwzględniono koszt za 1 fiolkę.

Schemat dawkowania niwolumabu uwzględniono w modelu zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego jako 240 mg co 2 tygodnie [ChPL Opdivo].

W poniższej tabeli (Tab. 27) podsumowano koszty niwolumabu ponoszone przez NFZ.

**Tab. 27. Koszt preparatów niwolumabu.**

Nazwa, postać i dawka leku	Refundowane dawki	Cena NFZ za 1 fiolkę [PLN]	Tygodniowy koszt leczenia [PLN]
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	40 mg	2 683,32	8 049,96
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	100 mg	6 708,30	

### 2.5.2.2 Docetaxel

Koszt docetakselu oszacowano na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020. Na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym Obwieszczeniu MZ ustalono, jakie preparaty zawierające docetaxel są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje dotyczące preparatów refundowanych w przypadku analizowanej substancji przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”. W obliczeniach uwzględniono koszt za 1 fiolkę.

Schemat dawkowania docetakselu uwzględniono w modelu zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie NICE [NICE 2017] oraz w charakterystyce produktu leczniczego jako 75 mg/m<sup>2</sup> pc [ChPL Docetaxel-Ebewe].

W poniższej tabeli (Tab. 28) podsumowano koszty docetakselu ponoszone przez NFZ.

**Tab. 28. Koszt preparatów docetakselu.**

Nazwa, postać i dawka leku	Refundowane dawki	Cena NFZ za 1 fiolkę [PLN]	Tygodniowy koszt leczenia [PLN]
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	20 mg	34,02	68,12
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	80 mg	136,08	
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	160 mg	272,16	



### 2.5.2.3 Paklitaxel

Koszt paklitaxelu oszacowano na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020. Na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym Obwieszczeniu MZ ustalono, jakie preparaty zawierające paklitaxel są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje dotyczące preparatów refundowanych w przypadku analizowanej substancji przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”. W obliczeniach uwzględniono koszt za 1 fiolkę.

Schemat dawkowania paklitaxelu uwzględniono w modelu zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie NICE [NICE 2017] oraz w analizie weryfikacyjnej [AWA Erbitux] jako 135 mg/m<sup>2</sup> pc. z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

W poniższej tabeli (Tab. 29) podsumowano koszty paklitaxelu ponoszone przez NFZ.

**Tab. 29. Koszt preparatów paklitaxelu.**

Nazwa, postać i dawka leku	Refundowane dawki	Cena NFZ za 1 fiolkę [PLN]	Tygodniowy koszt leczenia [PLN]
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	30 mg	15,31	32,70
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	100 mg	51,03	
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	150 mg	76,55	
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	300 mg	153,09	
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	600 mg	272,16	

### 2.5.2.4 Metotreksat

Koszt metotreksatu oszacowano na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020. Na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym Obwieszczeniu MZ ustalono, jakie preparaty zawierające metotreksat są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje dotyczące preparatów refundowanych w przypadku analizowanej substancji przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”. W obliczeniach uwzględniono koszt za 1 fiolkę.

W modelu uwzględniono jedynie metotreksat podawany dożylnie (autorzy modelu uwzględnili jedynie dożylnie formy podania metotreksatu). Schemat dawkowania uwzględniono zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego jako 40-60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (w leczeniu raka głowy i szyi), raz w tygodniu, w bolusie dożylnym [ChPL Metotreksat Accord]. W modelu uwzględniono wartość średnią, tj. 50 mg.



W poniższej tabeli (Tab. 30) podsumowano koszty metotreksatu ponoszone przez NFZ.

**Tab. 30. Koszt preparatów metotreksatu.**

Nazwa, postać i dawka leku	Refundowane dawki	Cena NFZ za 1 fiołkę [PLN]	Tygodniowy koszt leczenia [PLN]
Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5000 mg	297,68	4,77

### 2.5.3 Koszt testów PD-L1

Testy PD-L1 zaliczane są do podstawowych badań genetycznych. Koszt testów PD-L1 obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku 1c do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 97/2020/DSOZ z dnia 02.07.2020. Koszt testów uwzględniony w modelu wyrażono jako sumę kosztu świadczenia 5.53.01.0005001 (podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych) oraz kosztu hospitalizacji dla grupy JGP C64 (inne procedury jamy ustnej, gardła, krtani, nosa i uszu) – patrz Tab. 31. W ramach grupy JGP C64 wykonywana jest biopsja narządów głowy i szyi, niezbędna w celu pobrania materiału do wykonania testu PD-L1.

**Tab. 31. Koszt testów PD-L1.**

Kod i nazwa produktu/ grupa JGP	Wartość punktowa
5.53.01.0005001 Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00
C64 inne procedury jamy ustnej, gardła, krtani, nosa i uszu	217,00
RAZEM	866,00

Odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu PD-L1 przyjęto na podstawie danych raportowanych w badaniu KEYNOTE-048. W celu uwzględnienia kosztów ponoszonych również na pacjentów z negatywnym wynikiem testu, otrzymany w wyniku obliczeń koszt testów (patrz Tab. 31) podzielono przez odsetek pacjentów z wynikiem pozytywnym. Całkowity koszt testów PD-L1 uwzględniony w modelu przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 32.

**Tab. 32. Całkowity koszt testów PD-L1 uwzględniony w modelu.**

Kategoria	Wartość
Koszt testów PD-L1 [PLN]	866,00
Odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu PD-L1	85%
Całkowity koszt testów PD-L1 [PLN]	1 016,43

### 2.5.4 Koszt podania leków

Koszty podania leczenia uwzględnione w przypadku leczenia pembrolizumabem, cetuksymabem oraz niwolumabem oszacowano w oparciu o założenie, że realizowane jest ono w trybie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu i hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. Procedurze hospitalizacji związanej z wykonaniem programu oraz procedurze hospitalizacji jednodniowej związanej

z wykonaniem programu przypisane są odpowiednio świadczenia nr 5.08.07.0000001 oraz nr 5.08.07.0000003. Koszt wymienionych świadczeń uwzględniono w analizie zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL z dnia 16.10.2020. Koszt podania leków stosowanych w ramach programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 33.

**Tab. 33. Koszt podania leków stosowanych w ramach programu lekowego.**

Substancja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]
Pembrolizumab, cetuksymab, niwolumab	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72
	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	

Koszt podania chemioterapii zarówno w I jak i II linii leczenia szacowano w oparciu o założenie, że realizowane jest ono w trybie hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków oraz jako kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii. Procedurze hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków oraz kompleksowej poradzie ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii przypisane są odpowiednio świadczenia 5.08.05.0000175 oraz 5.08.05.0000172. Koszt wymienionych świadczeń uwzględniono w analizie zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku nr 1e do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL z dnia 12.08.2020. Odsetek pacjentów, którym podawana jest chemioterapia w ramach danego świadczenia przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli – Tab. 34.

**Tab. 34. Koszt podania chemioterapii w I i II linii leczenia.**

Substancja	Kod i nazwa świadczenia	Koszt jednego podania [PLN]	% pacjentów, którym podawana jest chemioterapia w ramach danego świadczenia	Całkowity koszt jednego podania [PLN]
<b>I linia leczenia</b>				
Cisplatyna/karboplatyna + 5-Fluoroacyl	5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana	389,92	77%	339,79



Substancja	Kod i nazwa świadczenia	Koszt jednego podania [PLN]	% pacjentów, którym podawana jest chemioterapia w ramach danego świadczenia	Całkowity koszt jednego podania [PLN]
	5.08.05.000017 2 kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	167,11	23%	
<b>II linia leczenia</b>				
Docetaksel, paklitaksel, metotrekast (w przypadku chemioterapii platyna + 5-F stosowanej w II linii leczenia, w modelu przypisano jej koszt podania leczenia z I linii)	5.08.05.000017 5 hospitalizacja jednego dnia związana	389,92	35%	245,09
	5.08.05.000017 2 kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	167,11	65%	

## 2.5.5 Koszt monitorowania stanu pacjenta

Koszt monitorowania leczenia stanu pacjenta oparto na wycenie procedur NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi – diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi niwolumabem oraz diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii, uwzględniono koszt monitorowania leczenia jak dla niwolumabu stosowanego również w monoterapii. W przypadku samej chemioterapii (leczenie refundowane w ramach katalogu chemioterapii) założono taki sam koszt monitorowania leczenia, jak dla leczenia w ramach programu lekowego (założono, że poza programem lekowym, pacjenci mają wykonywane takie same badania jak w programie lekowym). W przypadku samej chemioterapii oraz pembrolizumabu/cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią uwzględniono koszt monitorowania raportowany dla cetuksymabu + chemioterapii. W modelu dostępna była również opcja uwzględnienia kosztów monitorowania leczenia substancjami stosowanymi w II linii leczenia. W ramach niniejszej analizy, nie uwzględniono oddzielnych kosztów monitorowania leczenia lekami stosowanymi w II linii, ponieważ te koszty zostały już uwzględnione w koszcie stanu po progresji choroby (skany TK, wizyty u onkologa).

Koszt procedur przyjęto zgodnie z danymi zawartymi w załączniku nr 1l (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16.10.2020 – patrz Tab. 35.



**Tab. 35. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.**

Opis procedury	Roczny ryczałt [PLN]	Koszt na tydzień [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi niwolumabem – koszt przypisany dla ramienia pembrolizumabu w monoterapii	2 956,00	56,69
Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny – koszt przypisany dla ramienia pembrolizumabu/cetuksymabu stosowanych w terapii skojarzonej z chemioterapią oraz dla ramienia samej chemioterapii	3 404,00	65,28

## 2.5.6 Koszt stanu przed progresją choroby

Koszt stanu przed progresją choroby obejmuje następujące kroki terapeutyczne:

- świadczenia stomatologiczne związane ze skutkami radioterapii;
- wizyta specjalistyczna (poradnia psychiatryczna);
- wsparcie żywieniowe;
- wizyta specjalistyczna (poradnia leczenia bólu);
- wizyta specjalistyczna (poradnia logopedyczna);
- leczenie kserostomii (farmakoterapia);
- leczenie przeciwwymiotne (farmakoterapia);
- postępowanie w zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego: (farmakoterapia);
- stymulacja tworzenia kolonii granulocytów (farmakoterapia).

W modelu uwzględniono również, że pacjenci w stanie przed progresją choroby odbywają wizytę u onkologa, mają wykonywane badanie radiologiczne (TK) oraz badania laboratoryjne (morfologia krwi). Koszt wymienionych świadczeń został uwzględniony już w ramach kosztów monitorowania leczenia, dlatego koszty te pominięto w przypadku kosztu stanu przed progresją choroby.

W poniższej tabeli (Tab. 36) przedstawiono całkowity koszt stanu przed progresją choroby z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztowych. Zużycie zasobów przyjęto za autorami modelu.

Dane dotyczące zużycia zasobów opieki zdrowotnej pochodzą z pracy [Nash Smyth 2015], są również źródłem zużycia zasobów w ocenie NICE dla niwolumabu w HNSCC [TA 490]. Miesięczne dane dotyczące wykorzystania zasobów. są dostosowywane w celu uwzględnienia długości cyklu tygodniowego w modelu ekonomicznym za pomocą następującego wzoru:

$$P_{\text{tygodniowe}}: 1 - e^{\left(\frac{\log(1 - P_{\text{miesięczne}})}{4}\right)},$$

gdzie  $P_{\text{miesięczne}}$  oznacza początkowe miesięczne prawdopodobieństwo zużycia zasobów;  $P_{\text{tygodniowe}}$ : to skorygowane prawdopodobieństwo na cykl, przy czym każdy miesiąc jest przybliżany przez 4 tygodnie.



**Tab. 36. Koszty stanu przed progresją choroby.**

Kategoria	Koszt jednostkowy [PLN]	Zużycie na tydzień	Koszt/tydzień [PLN]
Świadczenia stomatologiczne związane ze skutkami radioterapii	23,10	0,06	1,41
Wizyta specjalistyczna (poradnia psychiatryczna)	75,00	0,03	2,52
Wsparcie żywieniowe	644,00	0,20	127,42
Wizyta specjalistyczna (poradnia leczenia bólu)	75,00	0,17	12,97
Wizyta specjalistyczna (poradnia logopedyczna)	75,00	0,06	4,58
Leczenie kserostomii (farmakoterapia)	0,00	0,07	0,00
Leczenie przeciwwymiotne (farmakoterapia)	20,19	0,20	4,09
Postępowanie w zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego (farmakoterapia)	0,00	0,08	0,00
Stymulacja tworzenia kolonii granulocytów (farmakoterapia)	513,74	0,07	37,09
<b>Całkowity koszt/tydzień</b>			<b>190,10</b>

### 2.5.6.1 Świadczenia stomatologiczne

Świadczenia stomatologiczne związane ze skutkami radioterapii zdefiniowano jako konsultację specjalistyczną realizowaną jako świadczenie gwarantowane nr 5.13.00.2301050. Koszt świadczenia szacowano na podstawie danych zawartych w zarządzeniu Prezesa NFZ nr 93/2020/DSOZ z dnia 26.06.2020, tj. do obliczeń przyjęto wartość punktową świadczenia jako 22,00 punkty. Koszt całkowity świadczenia obliczono na podstawie wyceny punktów rozliczeniowych opartej na kontraktach NFZ w 2020 roku dla świadczeń ogólnostomatologicznych (świadczenie 07.0000.218.02). Jako cenę punktu przyjęto medianę wycen punktów biorąc przy tym pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r. Cena punktu uwzględniona w modelu wynosi 1,05 PLN. Dane z informatora o zawartych umowach dotyczące ceny za punkt w przypadku świadczeń ogólnostomatologicznych przedstawiono w Aneksie 6 w tabeli Tab. 88. Całkowity koszt świadczeń stomatologicznych uwzględniony w modelu przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 37.

**Tab. 37. Koszty świadczeń stomatologicznych w ramach stanu przed progresją choroby.**

Kod świadczenia wg NFZ	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Wartość punktową świadczeń	Cena punktu [PLN]	Koszt całkowity
5.13.00.2301050	Konsultacja specjalistyczna	22,00	1,05	23,10

### 2.5.6.2 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

W analizie uwzględniono, że pacjenci leczeni przed progresją w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej korzystają z wizyt specjalistycznych w poradni psychiatrycznej, poradni leczenia bólu oraz poradni logopedycznej.



Zgodnie z załącznikiem nr 4 (5a) do Zarządzenia nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28.02.2020 roku, wizyty specjalistyczne rozliczane są w ramach grupy W-12 (świadczenia specjalistyczne 2-go typu), którą wyceniono na 75 PLN (wartość punktowa obowiązująca od 1 stycznia 2021 r.). Zużycie zasobów przyjęto za autorami modelu. Koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach stanu przed progresją choroby przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 38.

**Tab. 38. Koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach stanu przed progresją choroby.**

Rodzaj	Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Koszt [PLN]
Wizyty specjalistyczne	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75,00

### 2.5.6.3 Wsparcie żywieniowe

Pacjenci leczeni w ramach stanu przed progresją choroby wymagają wsparcia żywieniowego, obejmującego żywienie dojelitowe w warunkach domowych.

Wartość świadczenia związanego z żywieniem opracowano na podstawie danych zawartych w załączniku nr 1 do zarządzenia nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. Koszt wsparcia żywieniowego podsumowano w poniższej tabeli – patrz Tab. 39.

**Tab. 39. Koszt wsparcia żywieniowego w ramach stanu przed progresją choroby.**

Świadczenia związane z żywieniem	Kod produktu	Nazwa produktu	Koszt za dzień [PLN]	Koszt tygodniowy [PLN]
Żywienie dojelitowe w warunkach domowych	5.10.00.0000050	żywienie dojelitowe w warunkach domowych	92,00	644,00

### 2.5.6.4 Farmakoterapia

Pacjenci leczeni przed progresją choroby wymagają leczenia kserostomii, leczenia przeciwwymiotnego, postępowania związanego z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego oraz stymulacji tworzenia kolonii granulocytów. Wymienione leczenie realizowane jest za pomocą farmakoterapii. Koszty uwzględnionych w analizie leków opracowano na podstawie danych zawartych w aktualnym obwieszczeniu MZ oraz danych Narodowego Funduszu Zdrowia za miesiąc wrzesień 2020r.

W przypadku leczenia kserostomii autorzy modelu rekomendowali uwzględnienie kosztu leczenia pilokarpiną. Ze względu na fakt, że w Polsce substancja ta jest refundowana jedynie w leczeniu jaskry w modelu przyjęto zerowy koszt. Również zerowy koszt przypisano w przypadku postępowania związanego z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego. Autorzy modelu rekomendowali uwzględnienie kosztu leczenia benzydaminą, która w Polsce nie jest refundowana. W przypadku leczenia przeciwwymiotnego za autorami modelu uwzględniono koszt leczenia ondansetronem. Dawkowanie ondansetronu przyjęto za autorami modelu jako 8 mg przez 5 dni. W ramach stymulacji tworzenia kolonii granulocytów



uwzględniono koszt leczenia filgrastyem. Zgodnie z ChPL przyjęto dawkowanie wynoszące 0,5 mln IU (5µg)/kg mc./dobę) oraz czas trwania terapii wynoszący 14 dni. Masę ciała pacjenta przyjęto jako średnią wartość masy ciała zdefiniowaną w modelu dla pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu oraz pacjentów stosujących pembrolizumab w monoterapii. Szczegółowe informacje w zakresie substancji uwzględnionych w ramach poszczególnych grup analizowanych leków przedstawiono w zakładce *Dane kosztowe* modelu ekonomicznego.

Koszt leczenia farmakologicznego w ramach stanu przed progresją choroby z perspektywy NFZ podsumowano w poniższej tabeli – patrz Tab. 40).

**Tab. 40. Koszt leczenia farmakologicznego w ramach stanu przed progresją choroby.**

Substancja	Dawka	Liczba dni terapii [dni]	Średnia masa ciała pacjentów [kg]	Koszt za mln jednostek [PLN]	Koszt terapii [PLN]
Filgrastym	0,5 mln IU (5µg)/kg mc./dobę	14	68,77	1,0672	513,74
Ondansetron	8 mg	5		0,5048	20,19

## 2.5.7 Koszt stanu po progresji choroby

Koszt stanu po progresji choroby obejmuje następujące kroki terapeutyczne:

- świadczenia stomatologiczne związane ze skutkami radioterapii;
- wizyta specjalistyczna (poradnia psychiatryczna);
- wsparcie żywieniowe;
- wizyta specjalistyczna (poradnia leczenia bólu);
- wizyta specjalistyczna (poradnia logopedyczna);
- leczenie kserostomii (farmakoterapia);
- leczenie przeciwwymiotne (farmakoterapia);
- postępowanie w zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego: (farmakoterapia);
- stymulacja tworzenia kolonii granulocytów (farmakoterapia);
- wizyta specjalistyczna (onkolog);
- badania radiologiczne (tomografia komputerowa);
- morfologia krwi.

W modelu uwzględniono również jednorazowy koszt naliczany w momencie progresji choroby, tj. koszt związany z potwierdzeniem progresji. W ramach niniejszej analizy, w zakresie kosztu progresji uwzględniono zerowy koszt, ponieważ powyższy koszt został już uwzględniony w ramach monitorowania leczenia.

W poniższej tabeli (Tab. 41) przedstawiono całkowity koszt stanu po progresji choroby z uwzględnieniem poszczególnych kategorii kosztowych. Zużycie zasobów przyjęto za autorami modelu [Nash Smith 2015].

**Tab. 41. Koszty stanu po progresji choroby.**

Kategoria	Koszt jednostkowy [PLN]	Zużycie na tydzień	Koszt/tydzień [PLN]
Świadczenia stomatologiczne związane ze skutkami radioterapii	23,10	0,03	0,59
Wizyta specjalistyczna (poradnia psychiatryczna)	75,00	0,03	2,15
Wsparcie żywieniowe	644,00	0,16	100,85
Wizyta specjalistyczna (poradnia leczenia bólu)	75,00	0,19	14,59
Wizyta specjalistyczna (poradnia logopedyczna)	75,00	0,02	1,79
Leczenie kserostomii (farmakoterapia)	0,00	0,04	0,00
Leczenie przeciwwymiotne (farmakoterapia)	20,19	0,12	2,39
Postępowanie w zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego (farmakoterapia)	0,00	0,04	0,00
Stymulacja tworzenia kolonii granulocytów (farmakoterapia)	513,74	0,03	15,59
Wizyta specjalistyczna (onkolog)	75,00	0,08	6,25
Obrazowanie radiologiczne (tomografia komputerowa)	491,00	0,10	47,33
Morfologia krwi	0,00	0,08	0,00
<b>Całkowity koszt/tydzień</b>			<b>191,53</b>

### 2.5.7.1 Świadczenia stomatologiczne

Świadczenia stomatologiczne związane ze skutkami radioterapii dla stanu po progresji choroby zdefiniowano analogicznie jak w przypadku stanu przed progresją choroby, jako konsultację specjalistyczną realizowaną jako świadczenie gwarantowane 5.13.00.2301050. Koszt świadczenia szacowano na podstawie danych zawartych w zarządzeniu Prezesa NFZ nr 93/2020/DSOZ z dnia 26.06.2020, tj. do obliczeń przyjęto wartość punktową świadczenia jako 22,00 punkty. Koszt całkowity świadczenia obliczono na podstawie wyceny punktów rozliczeniowych opartej na kontraktach NFZ w 2020 roku dla świadczeń ogólnostomatologicznych (świadczenie 07.0000.218.02). Jako cenę punktu przyjęto medianę wycen punktów biorąc przy tym pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r. Cena punktu uwzględniona w modelu wynosi 1,05 PLN. Dane z informatora o zawartych umowach dotyczące ceny za punkt w przypadku świadczeń ogólnostomatologicznych przedstawiono w Aneksie 6 w tabeli Tab. 88. Całkowity koszt świadczeń stomatologicznych uwzględniony w modelu przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 42.

**Tab. 42. Koszty świadczeń stomatologicznych w ramach stanu po progresji choroby.**

Kod świadczenia wg NFZ	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Wartość punktowa świadczeń	Cena punktu [PLN]	Koszt całkowity
5.13.00.2301050	Konsultacja specjalistyczna	22,00	1,05	23,10



### 2.5.7.2 Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

W analizie uwzględniono, że pacjenci leczeni po progresji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej korzystają z wizyt specjalistycznych w poradni psychiatrycznej, poradni leczenia bólu, poradni logopedycznej oraz wizyty u onkologa.

Zgodnie z załącznikiem nr 4 (5a) do Zarządzenia nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28.02.2020 roku, wizyty specjalistyczne rozliczane są w ramach grupy W-12 (świadczenia specjalistyczne 2-go typu), którą wyceniono na 75 PLN (wartość punktowa obowiązująca od 1 stycznia 2021 r.). Zużycie zasobów przyjęto za autorami modelu. Koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach stanu po progresji choroby przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 43.

**Tab. 43. Koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach stanu po progresji choroby.**

Rodzaj	Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Koszt [PLN]
Wizyty specjalistyczne	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75,00

### 2.5.7.3 Wsparcie żywieniowe

Pacjenci leczeni w ramach stanu po progresji choroby wymagają wsparcia żywieniowego, obejmującego żywienie dojelitowe w warunkach domowych.

Wartość świadczenia związanego z żywieniem dla stanu po progresji choroby opracowano analogicznie jak w przypadku stanu przed progresją choroby na podstawie danych zawartych w załączniku nr 1 do zarządzenia nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. Koszt wsparcia żywieniowego podsumowano w poniższej tabeli – patrz Tab. 44.

**Tab. 44. Koszt wsparcia żywieniowego w ramach stanu po progresji choroby.**

Świadczenia związane z żywieniem	Kod produktu	Nazwa produktu	Koszt za dzień [PLN]	Koszt tygodniowy [PLN]
Żywienie dojelitowe w warunkach domowych	5.10.00.0000050	żywienie dojelitowe w warunkach domowych	92,00	644,00

### 2.5.7.4 Farmakoterapia

Pacjenci leczeni po progresji choroby wymagają leczenia kserostomii, leczenia przeciwwymiotnego, postępowania związanego z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego oraz stymulacji tworzenia kolonii granulocytów. Wymienione leczenie realizowane jest za pomocą farmakoterapii. Koszty uwzględnionych w analizie leków opracowano analogicznie jak w przypadku kosztów farmakoterapii dla stanu przed progresją choroby, na podstawie danych zawartych w aktualnym obwieszczeniu MZ oraz danych Narodowego Funduszu Zdrowia za miesiąc wrzesień 2020r.

W przypadku leczenia kserostomii autorzy modelu rekomendowali uwzględnienie kosztu leczenia pilokarpiną. Ze względu na fakt, że w Polsce substancja ta jest refundowana jedynie



w leczeniu jaskry w modelu przyjęto zerowy koszt. Również zerowy koszt przypisano w przypadku postępowania związanego z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego. Autorzy modelu rekomendowali uwzględnienie kosztu leczenia benzydaminą, która w Polsce nie jest refundowana. W przypadku leczenia przeciwwymiotnego za autorami modelu uwzględniono koszt leczenia ondansetronem. Dawkowanie ondansetronu przyjęto za autorami modelu jako 8 mg przez 5 dni. W ramach stymulacji tworzenia kolonii granulocytów uwzględniono koszt leczenia filgrastyem. Zgodnie z ChPL przyjęto dawkowanie wynoszące 0,5 mln IU (5µg)/kg mc./dobę) oraz czas trwania terapii wynoszący 14 dni. Masę ciała pacjenta przyjęto jako średnią wartość masy ciała zdefiniowaną w modelu dla pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu oraz pacjentów stosujących pembrolizumab w monoterapii. Szczegółowe informacje w zakresie substancji uwzględnionych w ramach poszczególnych grup analizowanych leków przedstawiono w zakładce *Dane kosztowe* modelu ekonomicznego.

Koszt leczenia farmakologicznego w ramach stanu po progresji choroby z perspektywy NFZ podsumowano w poniższej tabeli – patrz Tab. 45).

**Tab. 45. Koszt leczenia farmakologicznego w ramach stanu po progresji choroby.**

Substancja	Dawka	Liczba dni terapii [dni]	Średnia masa ciała pacjentów [kg]	Koszt za mln jednostek [PLN]	Koszt terapii [PLN]
Filgrastym	0,5 mln IU (5µg)/kg mc./dobę	14	68,77	1,0672	513,74
Ondansetron	8 mg	5	<del>68,77</del>	0,5048	20,19

### 2.5.7.5 Badania radiologiczne

Pacjenci w stanie po progresji choroby mają wykonywaną tomografię komputerową głowy i szyi. Koszt badania radiologicznego obliczono na podstawie załącznika 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r., w którym wyceniono procedurę: TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym o numerze 5.03.00.0000073. W modelu domyślna wartość dla częstości skanów TK po progresji choroby była równa 0. W związku z powyższym, częstość skanów TK po progresji choroby oszacowano samodzielnie. Założono, że będzie ona taka sama jak przed progresją choroby, tj. zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego co 3 miesiące. Koszt badań radiologicznych wykonywanych w ramach leczenia w stanie po progresji choroby przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 46).

**Tab. 46. Koszty badań radiologicznych wykonywanych po progresji choroby.**

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt [PLN]
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000073	491,00



## 2.5.7.6 Morfologia krwi

Koszt wykonania badań laboratoryjnych został uwzględniony w ramach wizyty specjalistycznej u onkologa (patrz rozdział 2.5.7.2).

## 2.5.8 Koszt opieki paliatywnej

Pacjenci leczeni w ramach opieki paliatywnej objęci są opieką hospicyjną. Odsetki przypadające na hospicjum domowe oraz stacjonarne przyjęto odpowiednio na poziomie 69,66% oraz 30,34% na podstawie danych z załącznika IV.7.2 do uchwały nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r.

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 74/2018/DSOZ z dnia 31 lipca 2018 r. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cen produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.; szczegółowe informacje zestawiono w Aneksie 6. Średnią liczbę dni jaką pacjenci spędzają w hospicjum domowym oraz stacjonarnym obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku IV.7.1 do uchwały nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum w ramach opieki paliatywnej przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 47).

Ze względu na zdefiniowany na podstawie założeń koszt opieki paliatywnej, w analizie scenariuszowej testowano brak kosztów hospicjum.

**Tab. 47. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.**

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczenia w zakresie świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.02	punkt	osobodzierń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1
			osobodzierń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95
			osobodzierń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,8
Średnia					7,95
Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.02	punkt	osobodzierń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1
Liczba dni w hospicjum domowym					55
Liczba dni w hospicjum stacjonarnym					25
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum domowym					56,19 PLN
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym					446,71 PLN
Średni koszt leczenia terminalnego w hospicjum domowym/55 dni					3 063,03 PLN



Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczenia w zakresie świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Średni koszt leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym/25 dni					11 066,33 PLN

W poniższej tabeli (Tab. 48) przedstawiono całkowity koszt ponoszony na hospicjum w ramach opieki paliatywnej.

**Tab. 48. Koszty hospicjum w ramach opieki paliatywnej.**

Kategoria		Odsetek chorych wymagających takiego leczenia [%]	Koszt całkowity hospicjum uwzględniony w modelu (dla 30 dni) [PLN]
Hospicjum	Stacjonarne	30,34%	5 491,22
	Domowe	69,66%	

## 2.5.9 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) przypisywane są w modelu w każdym cyklu z uwzględnieniem tygodniowej częstości ich występowania pomnożonej przez odpowiednie koszty. W analizie uwzględniono koszty zużycia opieki zdrowotnej dla najczęściej występujących ( $\geq 5\%$  pacjentów) zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia.

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.3.3. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów, informacje przedstawione w załączniku 1e i 1j do zarządzenia nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 sierpnia 2020 r., załączniku nr 1c do zarządzenia nr 97/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 02 lipca 2020r., dane sprzedażowe NFZ za miesiąc wrzesień 2020 oraz najnowsze Obwieszczenie Ministra Zdrowia. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o wycenę procedur nr 5.08.05.0000013, 5.08.05.0000014 (tj. leczenie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia) na 54,08 PLN za każdy osobodzień. Ponadto, sumowane są one z procedurą NFZ nr 5.08.05.0000171 (hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/zakwaterowanie) wycenioną na 557,02 PLN za każdy dzień początkowego okresu hospitalizacji, po czym od 4. dnia wycena ta zmniejszana jest do 501,32 PLN.

Przy szacowaniu kosztów leczenia zmęczenia założono, że leczenie zmęczenia nie wymaga hospitalizacji, a leczone jest jedynie farmakologicznie za pomocą prednizonu. Uwzględniono jedynie substancje refundowane w nowotworach złośliwych. Prednizon refundowany jest przy uwzględnieniu różnych odpłatności tj. w przypadku nowotworów złośliwych refundowany jest przy odpłatności: bezpłatny do limitu finansowania natomiast we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji refundowany jest przy odpłatności ryczałtowej. W danych sprzedażowych NFZ uwzględnione są obie formy odpłatności prednizonu. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej koszt prednizonu oszacowano na podstawie danych przedstawionych w Obwieszczeniu MZ. Dawkowanie prednizonu opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie WHO [WHO DDD].



W przypadku leczenia bólu przy zastosowaniu opioidów, pod uwagę wzięto jedynie opioidy stosowane w ramach trzeciego szczebla drabiny analgetycznej WHO [Woroń 2011, Malec-Milewska 2015]. Uwzględniono jedynie substancje refundowane w nowotworach złośliwych. Buprenorfina refundowana jest przy uwzględnieniu różnych odpłatności tj. w przypadku nowotworów złośliwych refundowany jest przy odpłatności: bezpłatny do limitu finansowania natomiast we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji refundowany jest przy odpłatności 30%. W danych sprzedażowych NFZ uwzględnione są obie formy odpłatności buprenorfiny. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej koszt buprenorfiny oszacowano na podstawie danych przedstawionych w Obwieszczeniu MZ. Analogicznie, w przypadku morfiny, która refundowana jest przy uwzględnieniu różnych odpłatności tj. w przypadku nowotworów złośliwych refundowana jest przy odpłatności: bezpłatna do limitu finansowania natomiast we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/neuralgi pólpaściowej refundowana jest przy odpłatności ryczałtowej, koszt oszacowano na podstawie danych przedstawionych w Obwieszczeniu MZ. W analizie uwzględniono zatem koszty buprenorfiny, fentanylu, morfiny, oksykodonu oraz tapentadolu. Dawkowanie uwzględnionych substancji opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie WHO [WHO DDD]. Szczegółowe informacje w zakresie substancji uwzględnionych w ramach poszczególnych grup analizowanych leków przedstawiono w zakładce *Dane kosztowe* modelu ekonomicznego. Liczbę dni leczenia bólu przyjęto jako 7 dni, co odpowiada długości cyklu.

Koszt leczenia zaburzeń liczby płytek krwi przyjęto jako koszt procedury nr 5.53.01.0001515 – przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy. Założono, że średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia wynosi 1.

W przypadku leczenia anemii oprócz kosztów w ramach hospitalizacji przypisanych grup JGP uwzględniono dodatkowo koszt procedury nr 5.53.01.0001512 – Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej. Założono, że średnia liczba jednostek przetaczanych w trakcie świadczenia wynosi 3.

Szczegółowe informacje z zakresu szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w zakładce *Dane kosztowe* modelu ekonomicznego.

W Tab. 49 podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, na podstawie której określono czas hospitalizacji w przypadku leczenia poszczególnych AE (ang. *adverse event*). W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni czas leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP.

**Tab. 49. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.**

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w danej grupie w 2019 roku	Liczba dni hospitalizacji (mediana) w 2019 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. Stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
Anemia	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	11 904	14	4,64	250,83	2492,27	3 301,09
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	22 640	3				
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	16 032	0				
Anoreksja/utrata masy ciała	K27 ZABURZENIA ODŻYWIENIA	31 466	4	4	216,32	2172,38	2 388,70
Astenia/zmęczenie	Brak hospitalizacji, farmakoterapia prednizonem						4,14
Zaburzenia poziomu wapnia	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	10 479	5	5	270,40	2673,70	2 944,10
Biegunka	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	10 479	5	5	270,40	2673,70	2 944,10
Duszność	D52 NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA	21 428	7	7	378,56	3676,34	4 054,90
Gorączka	S55E Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.	785	7	4,59	248,17	2467,61	2 715,77
	S55F Gorączka niejasnego pochodzenia <66 r.ż.	3 214	4				
Niedociśnienie	E77 INNE CHOROBY UKŁADU KRAŻENIA > 17 R.Ż.	22 907	5	5	270,40	2673,70	2 944,10



Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w danej grupie w 2019 roku	Liczba dni hospitalizacji (mediana) w 2019 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. Stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
Gorączka neutropeniczna	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	11 904	14	4,64	250,83	2492,27	2 743,09
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	22 640	3				
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	16 032	0				
Infekcja	S60 CHOROBY ZAKAŻNE NIEWIRUSOWE	24 846	6	6	324,48	3175,02	3 499,50
Zaburzenie kalemii	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	10 479	5	5	270,40	2673,70	2 944,10
Leukopenia	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	11 904	14	4,64	250,83	2492,27	2 743,09
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	22 640	3				
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	16 032	0				
Zaburzenia poziomu magnezu	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	10 479	5	5	270,40	2673,70	2 944,10
Zaburzenia metaboliczne	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	10 479	5	5	270,40	2673,70	2 944,10

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w danej grupie w 2019 roku	Liczba dni hospitalizacji (mediana) w 2019 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. Stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
Zaburzenie natremii	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	10 479	5	5	270,40	2673,70	2 944,10
Nudności/wymioty	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	10 479	5	5	270,40	2673,70	2 944,10
Zaburzenia neurosensoryczne	A87 INNE CHOROBY UKŁADU NERWOWEGO	47 882	5	5	270,40	2673,70	2 944,10
Neutropenia	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	11 904	14	4,64	250,83	2492,27	2 743,09
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	22 640	3				
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	16 032	0				
Fosfatemia	K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	10 479	5	5	270,40	2673,70	2 944,10
Zaburzenia liczby płytek krwi	Przetoczenie płytek krwi						1 111,00
Wysypka skórna	J49 ŁAGODNE CHOROBY DERMATOLOGICZNE	23 654	2	2	108,16	1114,04	1 222,20
Zapalenie jamy ustnej / zapalenie błony śluzowej	C57 INNE CHOROBY GARDŁA, USZU I NOSA	48 258	3	3	162,24	1671,06	1 833,30
Zapalenie płuc/zapalenie oskrzeli	D46 POCHP I INNE OBTURACYJNE CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO	55 546	6	6,46	349,56	3407,55	3 757,12
	D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW	8 365	8				



Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w danej grupie w 2019 roku	Liczba dni hospitalizacji (mediana) w 2019 roku	Długość hospitalizacji przyjęta w obliczeniach	Koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. Stopnia [PLN]	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
	D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	24 087	7				
Krwotok z guza	C56 POWAŻNE CHOROBY GARDŁA, USZU I NOSA	15 202	3	3	162,24	1671,06	1 833,30
Omdlenie	E71 OMDLENIE I ZAPĄŚĆ	8 378	3	3	162,24	1671,06	1 833,30
Obrzęk obwodowy	E50 OSTRA LUB ZDEKOMPENSOWANA NIEWYDOLNOŚĆ KRAŻENIA - LECZENIE W OINK	6 825	8	6,32	342,01	3337,51	3 679,52
	E52 ZAAWANSOWANA NIEWYDOLNOŚĆ KRAŻENIA	33 536	8				
	E53G NIEWYDOLNOŚĆ KRAŻENIA	208 684	6				
Ból	Brak hospitalizacji, farmakoterapia opioidami z 3. stopnia drabiny analgetycznej						44,92
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	G16 OSTRE CHOROBY WĄTROBY	8 664	5	5	270,40	2673,70	2 944,10

## 2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

## 2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać stabilność uzyskiwanych wyników w zależności od przyjętych założeń i wartości parametrów.

### 2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia m.in. alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS, PFS i TTD oraz punkty odcięcia danych, czas trwania korzyści terapeutycznych;
- korekta zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora;
- wartości użyteczności;
- parametry kosztowe tj. koszt i dawkowanie pembrolizumabu, koszt opieki paliatywnej;
- wejściowe dane demograficzne (możliwość uwzględnienia danych z ramienia pembrolizumabu w monoterapii dla ramienia pembrolizumabu w terapii skojarzonej).

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabelach poniżej (Tab. 50, Tab. 51) pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

**Tab. 50. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości dla ramienia pembrolizumabu w monoterapii.**

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty i efekty: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6.



Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
B	Horyzont analizy	Dożywni horyzont czasowy (20 lat)	10 lat	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badania, na podstawie którego szacowano wartości parametrów skuteczności, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, rozdział 1.6.
C1	Model parametryczny dla OS	Model log-logistyczny	Model wykładniczy z ekstrapolacją od 80 tygodnia	Model wykładniczy charakteryzował się najlepszym dopasowaniem w przypadku ramienia interwencji, rozdział 2.3.2.1.2.
C2			Model log-normalny z ekstrapolacją od 80 tygodnia	Model log-normalny charakteryzował się najlepszym dopasowaniem w przypadku ramienia komparatora, rozdział 2.3.2.1.2.
C3			Model Weibulla z ekstrapolacją od 80 tygodnia	Model Weibulla założenie konserwatywne, najgorzej dopasowany model, rozdział 2.3.2.1.2.
C4			Model log-logistyczny z ekstrapolacją od 45 tygodnia  Model log-normalny z ekstrapolacją od 45 tygodnia *	Model log-logistyczny charakteryzował się najlepszym dopasowaniem w przypadku ramienia komparatora i 2 najlepszym dopasowaniem w przypadku ramienia interwencji i alternatywnego punktu odcięcia danych, testowanie wpływu daty odcięcia danych, rozdział 2.3.2.1.2.1.  * Model log-normalny charakteryzował się najlepszym dopasowaniem w przypadku ramienia interwencji i alternatywnego punktu odcięcia danych, testowanie wpływu daty odcięcia danych, rozdział 2.3.2.1.2.2.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
C5			Model log-logistyczny w całym horyzoncie analizy	Model log-logistyczny charakteryzował się najlepszym dopasowaniem w przypadku ramienia interwencji i 2 najlepszym dopasowaniem w przypadku ramienia komparatora w całym horyzoncie analizy, rozdział 2.3.2.1.2.
C6			Uwzględnienie korekty zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora	W ramach analizy podstawowej przyjęto brak uwzględnienia korekty zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w przypadku których uwzględnienie korekty, rozdział 2.3.2.1.2.
D1	Model parametryczny dla PFS	Model wykładniczy	Model log-normalny z ekstrapolacją od 52 tygodnia	Model dający 2 najlepsze dopasowanie w przypadku ramienia interwencji oraz 5 najlepsze dopasowanie w przypadku ramienia komparatora, rozdział 2.3.2.1.1.1. * Model dający 2 najlepsze dopasowanie w przypadku ramienia interwencji, rozdział 2.3.2.1.1.2.
D2			Model uogólniony Gamma w całym horyzoncie analizy	Model dający najlepsze dopasowanie w przypadku ramienia interwencji i 2 najlepsze dopasowanie w przypadku ramienia komparatora w całym horyzoncie analizy, rozdział 2.3.2.1.1.
E	Krzywa TTD	Model Weibulla dopasowany w całym horyzoncie analizy	TTD = PFS	Rozwiązanie zakładające czas trwania terapii równy czasowi do progresji, rozdział 2.3.2.1.3.
F1	Czas trwania korzyści terapeutycznych	Ciągła korzyść terapeutyczna, tj. krzywe dla OS i PFS uzyskane w wyniku ekstrapolacji są wykorzystywane przez cały horyzont czasowy analizy	Korzyści terapeutyczne ustają po 5 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określonego dla komparatora	



Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
F2			Korzyści terapeutyczne ustają po 10 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określonemu dla komparatora	Ze względu na brak wiarygodnych oszacowań odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych, w ramach analizy podstawowej za autorami modelu przyjęto ciągłą korzyść terapeutyczną, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w przypadku których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym, rozdział 2.3.2.
G	Wartości użyteczności	Uwzględnienie wartości użyteczności z mieszanego modelu regresji liniowej (ang. <i>linear mixed effect regression model</i> ) danych pochodzących z kwestionariusza EQ-5D-3L, zbieranych co 3 tygodnie do momentu przerwania leczenia w badaniu KEYNOTE-048	Uwzględnienie średnich wartości użyteczności dla poszczególnych analizowanych stanów zdrowia	Określenie wpływu uwzględnionych wartości użyteczności na uzyskiwane wyniki, rozdział 2.4.
H	Koszt opieki paliatywnej	Koszt całkowity hospicjum (dla 30 dni): 5 491,22 PLN	Testowano brak kosztów hospicjum	Ze względu na zdefiniowany na podstawie założeń koszt opieki paliatywnej, w analizie scenariuszowej testowano brak kosztów hospicjum, rozdział 2.5.8.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
I	Dawkowanie pembrolizumabu	Dawkowanie: 200 mg co 3 tygodnie	100% pacjentów stosuje pembrolizumab dawkowany co 6 tygodni	W przypadku badania KEYNOTE-48 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu w monoterapii, tj. 200 mg co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu stosowanego w monoterapii otrzymuje dawkę 200 mg co 2 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 2 tygodnie). rozdział 2.5.1.1.

\* W przypadku gdy komparatorem jest platyna + 5-FU; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation*).

**Tab. 51. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości dla ramienia pembrolizumabu w terapii skojarzonej.**

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty i efekty: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6.
B	Horyzont analizy	Dożywni horyzont czasowy (20 lat)	10 lat	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badania, na podstawie którego szacowano wartości parametrów skuteczności, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, rozdział 1.6.
C1	Model parametryczny dla OS	Model log-normalny	Model uogólniony gamma z ekstrapolacją od 80 tygodnia	Model charakteryzujący się najlepszym wizualnym dopasowaniem, rozdział 2.3.2.2.2.
C2			Model Weibulla z ekstrapolacją od 80 tygodnia	Model Weibulla - założenie konserwatywne, najgorzej dopasowany model, rozdział 2.3.2.2.2.



Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
C3			Model Gompertza z ekstrapolacją od 45 tygodnia	Model Gompertza charakteryzował się najlepszym dopasowaniem w przypadku ramienia interwencji i 2 najlepszym dopasowaniem w przypadku ramienia komparatora i alternatywnego punktu odcięcia danych, testowanie wpływu daty odcięcia danych, rozdział 2.3.2.2.2.
C4			Model log-logistyczny w całym horyzoncie analizy*	Model log-logistyczny charakteryzował się najlepszym dopasowaniem przy uwzględnieniu danych dla interwencji w całym horyzoncie analizy, rozdział 2.3.2.2.2.1. * Model log-logistyczny charakteryzował się najlepszym dopasowaniem przy uwzględnieniu danych dla interwencji oraz danych dla komparatora, rozdział 2.3.2.2.2.2.
C5			Uwzględnienie korekty zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora	W ramach analizy podstawowej przyjęto brak uwzględnienia korekty zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w przypadku których uwzględnienie korekty, rozdział 2.3.2.2.2.
D1	Model parametryczny dla PFS	Model wykładniczy	Model Gompertza z ekstrapolacją od 52 tygodnia	Model dający najlepsze dopasowanie w przypadku ramienia interwencji oraz 3 najlepsze dopasowanie w przypadku ramienia komparatora, rozdział 2.3.2.2.1.
D2			Model log-logistyczny w całym horyzoncie analizy	Model charakteryzujący się najlepszym dopasowaniem w całym horyzoncie analizy, rozdział 2.3.2.2.1.
E	Krzywa TTD	Model wykładniczy, 1000 miesięcy	TTD = PFS	Rozwiązanie zakładające czas trwania terapii równy czasowi do progresji, rozdział 2.3.2.2.3.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
F1	Czas trwania korzyści terapeutycznych	Ciągła korzyść terapeutyczna, tj. krzywe dla OS i PFS uzyskane w wyniku ekstrapolacji są wykorzystywane przez cały horyzont czasowy analizy	Korzyści terapeutyczne ustają po 5 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określone dla komparatora	Ze względu na brak wiarygodnych oszacowań odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych, w ramach analizy podstawowej za autorami modelu przyjęto ciągłą korzyść terapeutyczną, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w przypadku których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym, rozdział 2.3.2.
F2			Korzyści terapeutyczne ustają po 10 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określone dla komparatora	
G	Wartości użyteczności	Uwzględnienie wartości użyteczności z mieszanego modelu regresji liniowej (ang. <i>linear mixed effect regression model</i> ) danych pochodzących z kwestionariusza EQ-5D-3L, zbieranych co 3 tygodnie do momentu przerwania leczenia w badaniu KEYNOTE-048	Uwzględnienie średnich wartości użyteczności dla poszczególnych analizowanych stanów zdrowia	Określenie wpływu uwzględnionych wartości użyteczności na uzyskiwane wyniki, rozdział 2.4.
H	Koszt opieki paliatywnej	Koszt całkowity hospicjum (dla 30 dni): 5 491,22 PLN	Testowano brak kosztów hospicjum	Ze względu na zdefiniowany na podstawie założeń koszt opieki paliatywnej, w analizie scenariuszowej testowano brak kosztów hospicjum, rozdział 2.5.8.



Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
I	Wejściowe dane demograficzne	Uwzględnienie danych demograficznych z ramienia pembrolizumabu w terapii skojarzonej	Uwzględnienie danych demograficznych z ramienia pembrolizumabu w monoterapii	W przypadku analizy wyników z porównania pembrolizumabu w terapii skojarzonej vs cetuksymab + chemioterapia, w modelu dostępna jest opcja uwzględnienia dla takiego porównania danych z ramienia pembrolizumabu w monoterapii, tj. uwzględnienia wejściowych danych demograficznych dla pembrolizumabu w monoterapii oraz parametrów dla cetuksymabu + chemioterapii uzyskanych z porównania powyżej wymienionego komparatora z pembrolizumabem w monoterapii, co testowano w ramach analizy wrażliwości, rozdział 1.3.

\*W przypadku gdy komparatorem jest platyna + 5-FU, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation*).

## 2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe. W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 155 514 PLN/QALY).

W Tab. 52 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu.

**Tab. 52. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i uzasadnieniem wykorzystanych rozkładów.**

Parametr	Rozkład	Uzasadnienie
Udział kobiet [%]	Beta	W zakresie od 0 do 1.
Waga [kg]/powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Log-normalny	Rozkład skośny i dodatni, zgodny z histogramem danych.
Wiek [lata]	Gamma	Zakresy ograniczone do 0, tj. brak wartości ujemnych.
Parametryczne współczynniki rozkładu	Wielowymiarowy rozkład normalny	W celu korelacji między współczynnikami.
HR	Log-normal	Rozkład skośny i dodatni.
Wystąpienia TRAE	Gamma	Zakresy ograniczone do 0, tj. brak wartości ujemnych.
Użyteczności	Normalny	Założenie: rozkład normalny danych
Koszty	Mieszany	-
Użycie zasobów	Gamma	Zakresy ograniczone do 0, tj. brak wartości ujemnych.
Korzystanie z zasobów opieki terminalnej	Ograniczony Beta	W zakresie od 0 do 1; „Ograniczony”, aby zapewnić, że suma jest równa 1.

HR – współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*).

## 2.8 Walidacja modelu

### 2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY),

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

### 2.8.2 Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną dla ramienia cetuksymabu + platyny + 5-FU, jak i platyny + 5-FU przeprowadzono w oparciu o porównanie wyników uwzględnionych w modelu z danymi dotyczącymi pięcioletnich obserwacji przedstawionych w ocenie technologii medycznej *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dla cetuksymab [TA473]. Walidację ekstrapolacji modelu zarówno dla cetuksymabu + platyny + 5-FU, jak i platyny + 5-FU przedstawiono odpowiednio w tabelach poniżej.



Z Tab. 53 wynika, że przewidywane przeżycie oszacowane w modelach zarówno dla monoterapii, jak i terapii skojarzonej dla ramienia cetuksymabu + platyny + 5-FU jest porównywalne z danymi EXTREME TA473.

Z Tab. 54 wynika, że przewidywane przeżycie oszacowane w modelach zarówno dla monoterapii, jak i terapii skojarzonej dla ramienia platyny + 5-FU jest zbliżone do danych z EXTREME TA473.

Występujące niewielkie różnice w porównaniu z danymi wejściowymi EXTREME TA473 są prawdopodobnie spowodowane różnicami w charakterystyce populacji pacjentów z badania KN048 i populacji pacjentów uwzględnionej w ramach 5-letniej obserwacji [TA473].

**Tab. 53. Prognozy przeżycia dla badania EXTREME (dwustopniowe dostosowanie do zmiany leczenia, CPS $\geq$ 1).**

Źródło danych	Analizowany scenariusz	Przeżywalność [%]				
		1 rok	28 miesięcy (1376 dni)	36 miesięcy (1769 dni)	42 miesiące (2064 dni)	59,5 miesiąca (2924 dni)
EXTREME TA473*		b.d.	11,7	7,1	6,5	2,9
Cetyksymab + platyna + 5-FU Model pembrolizumabu w monoterapii	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-logistyczna	42,2	11,0	7,2	5,6	3,3
	Scenariusz: 45 tygodni, log-logistyczna	41,9	11,6	8,0	6,4	3,9
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-logistyczna	42,3	14,3	9,6	7,5	4,2
Cetyksymab + platyna + 5-FU Model pembrolizumabu w terapii skojarzonej	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-normalna	42,0	9,9	6,1	4,6	2,4
	Scenariusz: 45 tygodni, log-normalna	41,3	11,1	7,5	5,8	3,3
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-logistyczna	42,1	14,1	9,5	7,4	4,1

\* zgłoszono w przedłożeniu dowodów firmy dla TA473; Tabela 7, strona 38.

**Tab. 54. Prognozy przeżycia dla platyny + 5-FU (dwustopniowe dostosowanie do zmiany leczenia, CPS $\geq$ 1).**

Źródło danych	Analizowany scenariusz	Przeżywalność [%]				
		1 rok	28 miesięcy (1376 dni)	36 miesięcy (1769 dni)	42 miesiące (2064 dni)	59,5 miesiąca (2924 dni)
Platyna + 5-FU TA473*		b.d.	8,3	4,4	4,4	1,6
Platyna + 5-FU	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-logistyczna	36,3	10,0	6,3	4,7	2,3

Źródło danych	Analizowany scenariusz	Przeżywalność [%]				
		1 rok	28 miesięcy (1376 dni)	36 miesięcy (1769 dni)	42 miesiące (2064 dni)	59,5 miesiąca (2924 dni)
Model pembrolizumabu w monoterapii	Scenariusz: 45 tygodni, log-logistyczna	37,7	10,1	6,3	4,6	2,2
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-logistyczna	37,5	10,5	6,2	4,3	1,7
Platyna + 5-FU Model pembrolizumabu w terapii skojarzonej	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-normalna	36,4	8,1	4,8	3,2	0,8
	Scenariusz: 45 tygodni, log-normalna	34,5	8,4	4,2	2,5	0,3
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-normalna	37,8	8,6	3,7	1,8	0,1

\* zgłoszono w przedłożeniu dowodów firmy dla TA473; Tabela 7, strona 38.

Ramiona pembrolizumabu zarówno stosowanego w monoterapii, jak i terapii skojarzonej, zostały również poddane walidacji, tj. porównano je z 2-letnim danym pochodzącymi z raportu badania KN048 oraz 1-rocznymi danymi z raportu z badania KN040 przedstawionymi w Tab. 55. Oszacowane wartości OS po 6 i 12 miesiącach leczenia są wyższe niż w przypadku danych z badania KN040, co jest zgodne z oczekiwaniami, ze względu na fakt przyjmowania przez pacjentów w badaniu KN040 drugiej linii leczenia. Oszacowane wyniki dla obu modeli mieszczą się w przedziałach ufności danych podanych w raporcie z badania klinicznego KN048, co sugeruje, że model dokładnie odzwierciedla prawdziwe dane.

**Tab. 55. Całkowity czas przeżycia podany w raportach z badań klinicznych (CSR) (CPS ≥1).**

Źródło danych	Krzywa przeżycia (jeśli dotyczy)	Wartość OS w określonym punkcie czasowym				
		6 miesięcy	12 miesięcy	18 miesięcy	24 miesiące	Mediana przeżycia (miesiące) (C.I.)
KN048 CSR	Pembrolizumab w monoterapii	71,1%	50,4%	38,7%	28,9%	12,3 (10,8;14,3)
KN040 CSR	Pembrolizumab w monoterapii	60,2%	40,1%			8,7 (6,9;11,4)
Szacunkowe dane dotyczące pembrolizumabu w monoterapii	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-logistyczna	70,8%	50,4%	38,3%	29,6%	12,3
	Scenariusz: 45 tygodni, log-logistyczna	70,8%	51,5%	37,6%	29,8%	12,46
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-logistyczna	71,3%	51,3%	38,9%	30,8%	12,46
KN048 CSR terapia skojarzona	Pembrolizumab w terapii skojarzonej	75,6%	55,0%	39,1%	30,8%	13,6 (10,7;15,5)



Źródło danych	Krzywa przeżycia (jeśli dotyczy)	Wartość OS w określonym punkcie czasowym				
		6 miesięcy	12 miesięcy	18 miesięcy	24 miesiące	Mediana przeżycia (miesiące) (C.I.)
Szacunkowe dane dotyczące pembrolizumabu w terapii skojarzonej	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-normalna	75,6%	54,1%	38,7%	31,8%	13,38
	Scenariusz: 45 tygodni, log-normalna	75,6%	52,6%	39,9%	32,9%	12,92
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-normalna	73,27%	54,4%	42,4%	34,3%	13,62

KN048 CSR P048V02MK3475): Całkowite przeżycie w monoterapii (Tabela 11-31/2), Całkowite przeżycie w terapii skojarzonej (Tabela 11-3/4); C.I. – przedział ufności; CSR – raport z badań klinicznych (ang. *clinical study report*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Podsumowując, ekstrapolacje dotyczące OS zapewniają realistyczne oszacowania przeżycia, co zostało potwierdzone za pomocą danych przedstawionych w raportach do badania KN048, jak i zewnętrznych danych dotyczących przeżycia 5-letniego.

### 2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, w których oceniano leczenie pembrolizumabem stosowanym zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej względem terapii cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ . W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dla porównania pembrolizumabu z samą chemioterapią. W obu zidentyfikowanych analizach leczenie pembrolizumabem zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej było droższe, ale wiązało się z przyrostem QALY względem leczenia cetuksymabem z chemioterapią, co jest tożsame z wnioskami płynące z przeprowadzonej analizy ekonomicznej (wyjątek stanowi porównanie pembrolizumabu stosowanego w monoterapii względem cetuksymabu + chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego w USA [Lang 2020], w przypadku powyżej wymienionego porównania, leczenia pembrolizumabem okazało się tańsze od leczenia cetuksymabem + chemioterapią).

Na stronie agencji NICE był dostępny raport dostarczony przez wnioskodawcę, w którym wykorzystano model oceniany również w ramach niniejszej analizy [TA661]. W submisji złożonej do NICE, ERG (Evidence Review Group) nie wykryła żadnych błędów w strukturze modelu. Komisja ERG, sugerowała by w analizie uwzględnić opcje, w przypadku której po 5 latach leczenia korzyści terapeutyczne dla pembrolizumabu kończą się i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby dla interwencji jest równe prawdopodobieństwu określone dla komparatora. Przy czym eksperci kliniczni sugerowali, że w przypadku pembrolizumabu, ze względu na odmienny mechanizm działania pembrolizumabu (immunoterapia) względem terapii cytotoksycznych, korzyści terapeutyczne dla ocenianej interwencji mogą trwać nawet powyżej 10 lat. Opcję uwzględnienia utraty korzyści terapeutycznych po 5 latach leczenia testowano w ramach

analizy wrażliwości. Komisja ERG sugerowała, żeby w przypadku modelowania krzywej OS zastosować model Weibulla. Zgodnie z uwagami komisji, powyższy model testowano w ramach analizy wrażliwości. W zakresie wartości użyteczności, komisja zwróciła uwagę, że oszacowana wartość użyteczności dla stanu progresji choroby, może być nieco zawyżona. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu oszacowano na podstawie wyników badania KEYNOTE-48, w którym jakość życia pacjentów oceniano do momentu 30 dni po progresji choroby, bez uwzględnienia późniejszych obserwacji, co może przyczynić się do przeszacowania wartości użyteczności dla stanu progresja choroby. Autorzy model w zakresie wartości użyteczności uwzględnili dodatkowy dekrement użyteczności związany ze śmiercią pacjenta, aby uwzględnić dodatkowe pogorszenie jakości życia w ostatnich miesiącach prowadzących do śmierci. Uwzględnienie powyższego dekrementu, przyczynia się do obniżenia ostatecznej wartości użyteczności dla pacjentów w stanie progresji choroby.



### 3 Wyniki

#### 3.1 Monoterapia pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU

##### 3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

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





### 3.1.2 Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

[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]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 3.2 Monoterapia pembrolizumabem vs platyna + 5-FU

#### 3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

[Redacted text]







[REDACTED]











### 3.2.3 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**3.3 Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU**

**3.3.1 Wyniki analizy podstawowej**

[Redacted text]







[REDACTED]











### 3.3.3 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 3.4 Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs platyna + 5-FU

#### 3.4.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

















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

### 3.4.3 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**3.5 Pembrolizumab vs wszystkie technologie  
opcjonalne**

[Redacted]



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



## 4 Podsumowanie wyników analizy podstawowej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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]



## 5 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- Brak badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab (zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej) z samą chemioterapią, w związku z czym w przypadku takiego porównania wykorzystano dane z porównania pośredniego przeprowadzonego za pomocą metaanalizy sieciowej. W modelu zaimplementowano wyniki uzyskane z porównania pośredniego za pomocą fpNMA, natomiast w analizie klinicznej przedstawiono wyniki uzyskane z porównania pośredniego metodą Buchera. Należy podkreślić, że w obu przypadkach, jako źródło wykorzystano te same dane, tj. badanie KEYNOTE-048 i badanie EXTREME oraz, iż w obu przypadkach wykazano, że leczenie pembrolizumabem (zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej) jest skuteczniejsze niż leczenie samą chemioterapią.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badania KEYNOTE-048, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy.
- W analizie, założono ciągłą korzyść terapeutyczną (w przypadku OS i PFS) zarówno dla pembrolizumabu jak i uwzględnionych technologii opcjonalnych. Powyższe założenie zostało zakwestionowane przez komisję ERG, która sugerowała, aby uwzględnić opcję, że po 5 latach leczenia korzyści terapeutyczne dla pembrolizumabu kończą się i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby dla interwencji jest równe prawdopodobieństwu określone dla komparatora. Przy czym eksperci kliniczni (brytyjscy eksperci kliniczni) sugerowali, że w przypadku pembrolizumabu, ze względu na odmienny mechanizm działania pembrolizumabu (immunoterapia) względem terapii cytotoksycznych, korzyści terapeutyczne dla ocenianej interwencji mogą trwać nawet powyżej 10 lat. Opcję uwzględnienia utraty korzyści terapeutycznych po 5 latach leczenia testowano w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie podstawowej uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) występujące z częstością >5% i w  $\geq 3$  stopniu. Powyższe postępowanie może przyczynić się do niedoszacowania wpływu TRAE, ze względu na fakt, iż pembrolizumab stosowany w monoterapii ma korzystniejszy profil tolerancji niż schematy porównawcze oparte na chemioterapii (takie postępowanie nie będzie jednak miało wpływu na porównanie pembrolizumabu stosowanego w terapii skojarzonej z uwzględnionymi komparatorami). Należy jednak zauważyć, że wpływ TRAE na ostateczne wyniki modelu jest marginalny, ponieważ TRAE stanowią mniej

niż 1% całkowitych kosztów zarówno w przypadku ramion pembrolizumabu jak i analizowanych ramion technologii opcjonalnych.

- Wartości użyteczności uwzględnione w modelu oszacowano na podstawie wyników badania KEYNOTE-048, w którym jakość życia pacjentów oceniano do momentu 30 dni po progresji choroby, bez uwzględnienia późniejszych obserwacji, co może przyczynić się do przeszacowania wartości użyteczności dla stanu progresja choroby. Autorzy modelu w zakresie wartości użyteczności uwzględnili dodatkowy dekrement użyteczności związany ze śmiercią pacjenta, aby uwzględnić dodatkowe pogorszenie jakości życia w ostatnich miesiącach prowadzących do śmierci. Uwzględnienie powyższego dekrementu, przyczynia się do obniżenia ostatecznej wartości użyteczności dla pacjentów w stanie progresji choroby.
- W przypadku monoterapii zalecana dawka pembrolizumabu to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [ChPL Keytruda]. W modelu uwzględniono oba schematy dawkowania pembrolizumabu w monoterapii. W przypadku badania KEYNOTE-48 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu w monoterapii, tj. 200 mg co 3 tygodnie. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wszystkie dane dotyczące ramienia monoterapii, uwzględnione w modelu dotyczą dawki pembrolizumabu 200 mg podawanej co 2 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu stosowanego w monoterapii otrzymuje dawkę 200 mg co 2 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 2 tygodnie).
- W modelu założono, że tylko początkowe terapie (terapię stosowane w I linii leczenia) mają wpływ na otrzymywane wyniki kliniczne. Kolejne terapie (II linii leczenia) nie wpływają na skuteczność leczenia lub jakość życia (tj. nie modelowano oddzielnie skuteczności leczenia kolejnych linii) i zostały uwzględnione jedynie w celu dokładnego oszacowania kosztów terapii analizowanymi substancjami. Ponadto należy podkreślić, że wpływ kolejnych linii leczenia na przeżycie całkowite pacjentów został uwzględniony w ramach krzywych OS z badania KEYNOTE-48, w którym pacjenci po progresji choroby otrzymywali kolejne linie leczenia.
- W przypadku kosztów monitorowania I linii leczenia, zarówno dla substancji stosowanych w programie lekowym (pembrolizumab, cetuksymab) jak i samej chemioterapii, przypisano taki sam koszt (koszt monitorowania wyznaczony dla programu lekowego), przy czym należy podkreślić, że koszty monitorowania leczenia pacjentów w programie lekowym jak i poza programem lekowym nie powinny się różnić, tj. pacjenci najprawdopodobniej podlegają takim samym badaniom.
- Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym, karboplatyna jest dawkowana na podstawie AUC, natomiast autorzy modelu uwzględnili stałą dawkę karboplatyny na poziomie 500 mg. W ramach niniejszej analizy, również za autorami modelu, przyjęto stałą dawkę karboplatyny równą 500 mg. W badaniu Hanemaaijer 2020, w którym oceniano stosowanie karboplatyny + 5-FU w populacji pacjentów z rakiem głowy i szyi, pacjenci stosowali średnio

dawkę karboplatyny 542 mg/cykl, więc dawkę przyjętą przez autorów modelu można uznać za prawidłową.

- W przypadku kosztów leczenia po progresji choroby, częstość wykonywania skanów TK oszacowano na podstawie informacji dotyczących monitorowania leczenia we wnioskowanym programie lekowym. Założono, że będzie ona taka sama jak przed progresją choroby, tj. zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego co 3 miesiące. Należy podkreślić, że w przypadku leczenia niwolumabem (substancja refundowana w ramach II linii leczenia raka głowy i szyi), rekomendowana jest częstość wykonywania skanów TK co 12 tygodni, w związku z czym przyjęte założenie można uznać za słuszne.
- Koszt komparatorów uwzględnionych w analizie opracowano na podstawie danych przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu MZ. Ze względu na fakt, że od kwietnia 2019 roku w komunikatach DGL nie jest publikowana liczba zrefundowanych opakowań danego leku, niemożliwe było oszacowanie rzeczywistych kosztów poniesionych na refundację substancji stosowanych m.in. w ramach programów lekowych, czy też w ramach chemioterapii. Aktualnie jedynym źródłem danych dotyczących kosztów ponoszonych na refundację leków stosowanych w ramach programów lekowych/katalogu chemioterapii jest obwieszczenie MZ.
- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy, katalog chemioterapii), w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome. W związku z powyższym, wyniki uzyskane zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej bytyby zbliżone, dlatego odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).



## 6 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ .

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.

W analizie uwzględniono pembrolizumab stosowany jako monoterapię lub w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoracylu (5-FU).

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

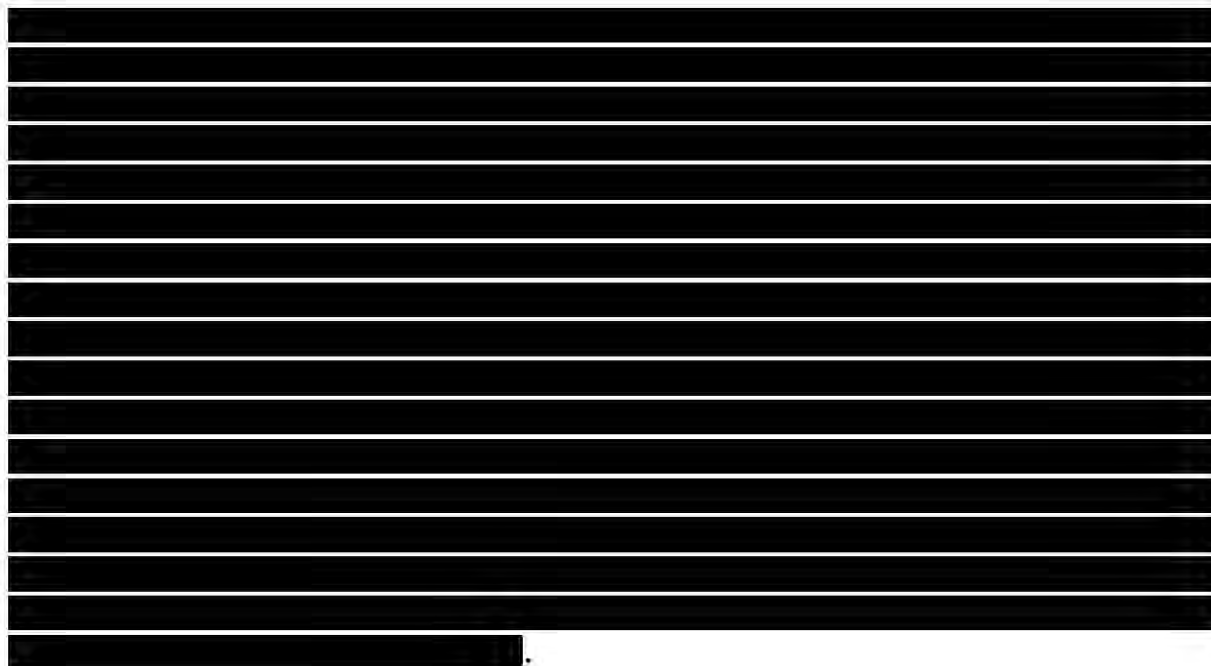
[REDACTED]

[REDACTED]





## 7 Wnioski końcowe



# Aneks 1. Przegląd użyteczności

## Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ ;
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, tj. brak progresji choroby, progresja choroby;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 79.

**Tab. 79. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 17.11.2020.**

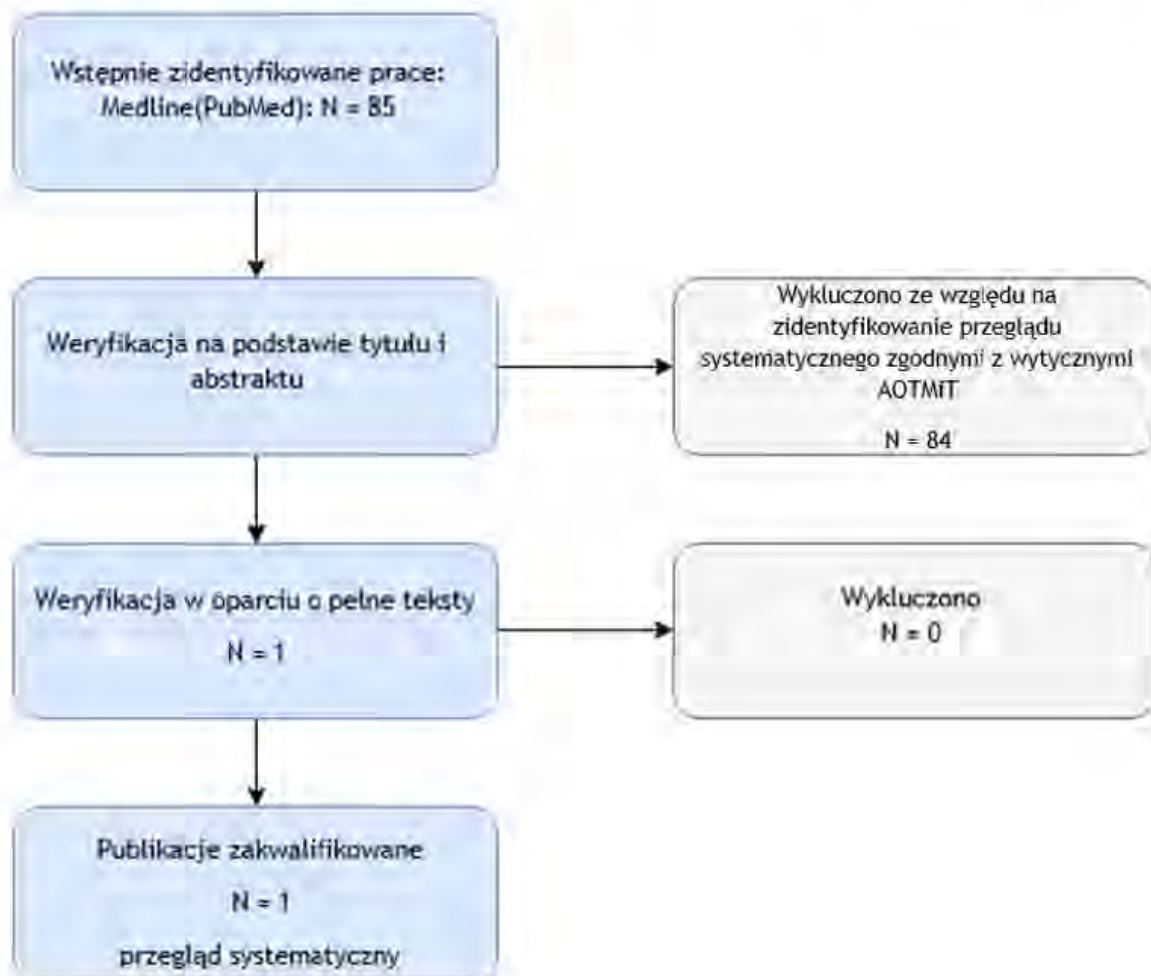
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	312 490
#2	Head and Neck Neoplasms [tw]	55 887
#3	Head [tw]	366 269
#4	Neck [tw]	260 168
#5	#3 OR #4	503 981
#6	Neoplasm [tw]	731 771
#7	Neoplasms [tw]	2 715 094
#8	Cancer [tw]	1 786 716
#9	Carcinoma [tw]	843 780
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	3 488 771
#11	#5 AND #10	127 514
#12	SCCHN [tw]	1 594
#13	#1 OR #2 OR #11 OR #12	357 530
#14	Euroqol[Text Word]	6 022
#15	EQ-5D[Text Word]	8 606
#16	#14 OR #15	11 317
#17	#13 AND #16	85

## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.L., B.P.). W toku przeszukiwania baz danych 84 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Ze względu na zidentyfikowanie przeglądu systematycznego użyteczności [Meregaglia 2017], który nie budził wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), był aktualny (do 5 lat od momentu publikacji, rok zakończenia przeszukiwania 2016) zgodnie w wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. Również zgodnie z wytycznymi AOTMiT, odstąpiono od ekstrakcji danych dotyczących użyteczności z publikacji analiz ekonomicznych cytujących pierwotne badania użyteczności lub inne analizy ekonomiczne. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 50.

**Rys. 50. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.**



W Tab. 80 zamieszczono pracę włączoną do przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.



**Tab. 80. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.**

Kod badania	Publikacja
Meregaglia 2017	Meregaglia M, Cairns J. A systematic literature review of health state utility values in head and neck cancer. Health Qual Life Outcomes. 2017 Sep 2;15(1):174

## Omówienie włączonych badań i wnioski

W Tab. 81 zebrano wyniki wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, które dotyczą populacji z nawracającym i (lub) z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi.

**Tab. 81. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym.**

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Meregaglia 2017	<p><b>Przejrzone bazy:</b> PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, The Tufts Cost-Effectiveness Analysis Registry, the School of Health and Related Research Health Utilities Database (SchARRHUD), the Health Economics Research Centre database.</p> <p><b>Cel:</b> Przegląd ukierunkowany przede wszystkim na wyszukiwanie badań, w których raportowano wartości użyteczności stanu zdrowia (HSUV) dla pacjentów z rakiem głowy i szyi.</p>	Wartości za opracowaniem del Barco-Morillo (stan bez progresji choroby, mediana 0,7). Wartości użyteczności przedstawione w pozostałych badaniach nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

## Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

### Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w populacji dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ . Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tab. 82, Tab. 83).

**Tab. 82. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 13.11.2020.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Pembrolizumab[Supplementary Concept]	1 947
#2	Pembrolizumab[Text Word]	4 593
#3	Keytruda[Text Word]	83
#4	MK 3475[Text Word]	49
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 611
#6	Economics[MeSH Terms]	607 941
#7	Economic*[Text Word]	691 979
#8	cost*[Text Word]	729 918

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#9	#6 OR #7 OR #8	1 367 312
#10	#5 AND #9	231

**Tab. 83. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 13.11.2020.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Pembrolizumab	1 562
#2	Keytruda	95
#3	MK-3475	310
#4	#1 OR #2 OR #3	1 568
#5	Economic*	32 011
#6	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	12 493
#7	Cost*	82 276
#8	#5 OR #6 OR #7	94 229
#9	#4 AND #8	92

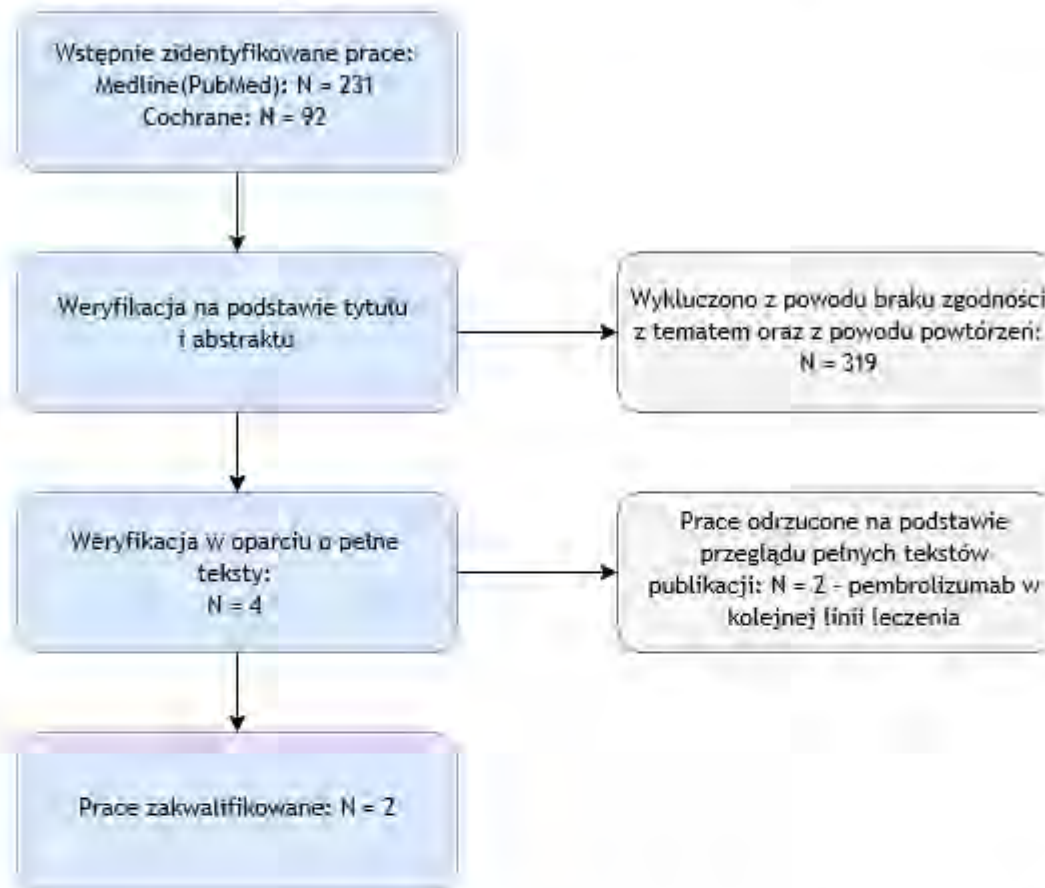
## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.L., B.P.). W toku przeszukiwania baz danych 323 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy 4 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac 2 badania spełniły kryteria włączenia do przeglądu. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 51.



**Rys. 51. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.**



W Tab. 84 oraz Tab. 85 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

**Tab. 84. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Publikacja
Lang 2020	Lang Y, Dong D, Wu B. Pembrolizumab vs the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. Clin Drug Investig. 2020 Oct 23.
Zhou 2020	Zhou K, Li Y, Liao W, Zhang M, Bai L, Li Q. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: A cost-effectiveness analysis from Chinese perspective, Oral Oncol, 2020 Aug;107:104754.

**Tab. 85. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Publikacja	Opis
Liu 2019	Liu M, Han S, Zheng B, Cai H, Yang J, Zhuang Q, Li N. Cost-Effectiveness Analysis Of Pembrolizumab In The Treatment Of Advanced Recurrent Metastatic Head And Neck Squamous Cell Carcinoma In China And The United States. <i>Cancer Manag Res.</i> 2019 Nov 11;11:9483-9493.	Publikacja dotyczy stosowania pembrolizumabu w 2 linii leczenia.
Yeh 2020	Yeh J, Guddati AK. Cost-effectiveness analysis of nivolumab compared to pembrolizumab in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Am J Cancer Res.</i> 2020 Jun 1;10(6):1821-1826.	Publikacja oparta jest na wynikach pochodzących z badania KEYNOTE-040 dotyczącego kolejnej linii leczenia raka głowy i szyi.

## Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. W obu zidentyfikowanych analizach leczenie pembrolizumabem zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej było droższe, ale wiązało się z przyrostem QALY względem leczenia cetuksymabem z chemioterapią (wyjątek stanowi porównanie pembrolizumabu stosowanego w monoterapii względem cetuksymabu + chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego w USA [Lang 2020], w przypadku powyżej wymienionego porównania, leczenia pembrolizumabem okazało się tańsze od leczenia cetuksymabem + chemioterapią). Oszacowana wartość współczynnika ICUR dla danych z publikacji Lang 2020 znajdowała się poniżej progu opłacalności obowiązującego w USA, co oznacza, że terapia pembrolizumabem jest terapią kosztowo efektywną w USA. W przypadku porównania pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią względem cetuksymabu + chemioterapii z perspektywy płatnika publicznego w Chinach (publikacja Zhou 2020), oszacowana wartość współczynnika ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego w Chinach progu opłacalności, natomiast w przypadku uwzględnienia wyników dla pembrolizumabu stosowanego w monoterapii, uzyskano wartość ICUR poniżej progu opłacalności.

W Tab. 86 omówiono szczegółowe wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

**Tab. 86. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.**

Parametr	Lang 2020	Zhou 2020
Wskazanie	Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$	Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$
Kraj	USA, Chiny	Chiny



Parametr	Lang 2020	Zhou 2020
Porównanie	Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia	Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia
Perspektywa	Płatnika publicznego w USA i Chinach	Płatnika publicznego w Chinach
Źródło danych klinicznych	Badanie KEYNOTE-048, badanie EXTREME	Badanie KEYNOTE-048
Stany wyróżnione w modelu	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon
Źródło wartości użyteczności	badanie KEYNOTE-048 i Tringale 2018	Ward 2017, Hannouf 2012
Horyzont obserwacji	20 lat	10 lat
Długość cyklu	3 tygodnie	3 tygodnie z korekta połowy cyklu
Wyniki (ICUR/ICER)	<p><b>USA</b> Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia</b> Różnica kosztów: -9 126 \$ Różnica QALY: 0,281 ICER: -32 477 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia</b> Różnica kosztów: 28 817 \$ Różnica QALY: 0,905 ICER: 31 842 \$/QALY</p> <p><b>Chiny</b> Próg opłacalności: 27 538 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia</b> Różnica kosztów: 17 239 \$ Różnica QALY: 0,281 ICER: 61 349 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia</b> Różnica kosztów: 34 081 \$ Różnica QALY: 0,905 ICER: 37 659 \$/QALY</p>	<p><b>Chiny</b> Próg opłacalności: 29 313 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia</b> Różnica kosztów: 6 105 \$ Różnica QALY: 0,268 ICER: 22 779 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia</b> Różnica kosztów: 17 283 \$ Różnica QALY: 0,478 ICER: 36 157 \$/QALY</p>



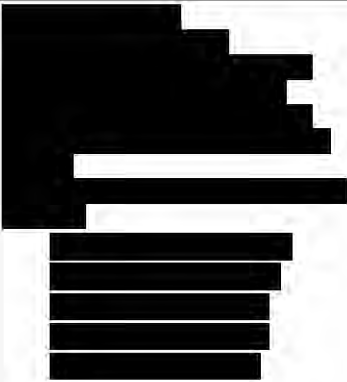
Parametr	Lang 2020	Zhou 2020
----------	-----------	-----------

b.d. – brak danych; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

## Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 87. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
<b>Konfiguracja modelu</b>			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.4
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywotni, 20 lat	Tak, krótszy horyzont czasowy testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Korekta zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora	Nie	Tak, w scenariuszowej analizie wrażliwości testowano uwzględnienie korekty zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora	Rozdział 2.3.1
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak, w scenariuszowej analizie wrażliwości testowano brak dyskontowania dla kosztów i efektów	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Korekta połowy cyklu	Tak	Nie	Rozdział 2.2.2
Uwzględnienie czasu trwania korzyści terapeutycznych	Nie	Tak, w scenariuszowej analizie wrażliwości testowano czas 5 i 10 lat trwania korzyści terapeutycznych	Rozdział 2.2.3
<b>Dane demograficzne pacjentów</b>			
<b>Charakterystyka populacji przyjmującej monoterapię</b>			
Wiek [lata]	60,77	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Badanie KEYNOTE-048 rozdział 1.3
Waga [kg]	69,37		
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,60		
Odsetek kobiet	0,17		
<b>Charakterystyka populacji przyjmującej terapię skojarzoną</b>			
Wiek [lata]	60,72	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Badanie KEYNOTE-048 rozdział 1.3
Waga [kg]	68,17		
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,74		
Odsetek kobiet	0,18		
<b>Parametry dotyczące skuteczności leczenia</b>			
Typ modelu	Model PSM	Nie	Najczęściej stosowany model we wskazaniach onkologicznych, rozdział 2.3.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Krzywe parametryczne	<b>Monoterapia pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU</b> OS: log-logistyczny PFS: wykładniczy TTD: Weibulla <b>Monoterapia pembrolizumabem vs platyna + 5-FU</b> OS: log-logistyczny PFS: wykładniczy TTD: Weibulla <b>Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU</b> OS: log-normalny PFS: wykładniczy TTD: wykładniczy <b>Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs platyna + 5-FU</b> OS: log-normalny PFS: wykładniczy TTD: wykładniczy	Tak, rodzaje krzywych oraz czasy odcięcia testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości oraz probabilistycznej analizie wrażliwości (w PSA testowano parametry poszczególnych krzywych)	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych wg NICE DSU, rozdział 2.3.2
<b>Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia</b>			
Rodzaj TRAE uwzględnionych w analizie	TRAE $\geq$ 3 stopnia	Nie	Uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane $\geq$ 3. stopnia, rozdział 2.3.3
Częstość występowania TRAE w terapii I linii w cyklu tygodniowym	<b>Pembrolizumab:</b> 0,0049 <b>Pembrolizumab + chemioterapia:</b> 0,0573 <b>Cetuksymab + chemioterapia:</b> 0,0639 <b>Chemioterapia:</b> 0,1026	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	
Częstość występowania TRAE w terapii II linii w cyklu tygodniowym	<b>Niwolumab:</b> 0,0052 <b>Docetaksel:</b> 0,0906 <b>Paklitaksel:</b> 0,1187 <b>Metotreksat:</b> 0,0376	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	
<b>Wartości użyteczności</b>			
Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu		Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Uwzględnienie wartości użyteczności z mieszanego modelu regresji liniowej (ang. <i>linear mixed effect regression model</i> ) zastosowanego do danych pochodzących z kwestionariusza EQ-5D-3L, zbieranych co 3 tygodnie do momentu przerwania leczenia w badaniu KEYNOTE-048, natomiast w analizie wrażliwości testowano uwzględnienie średnich wartości użyteczności dla poszczególnych analizowanych stanów zdrowia, rozdział 2.4
<b>Zużycie zasobów i koszty</b>			
Koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia			



Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt i dawkowanie pembrolizumabu	Dawkowanie: 200 mg co 3 tygodnie [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] Powyżej podano tygodniowy koszt terapii zarówno dla monoterapii jak i terapii skojarzonej	Tak, testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 2 tygodnie)	Rozdział 2.5.1.1
Koszt i dawkowanie cetuksymabu	Dawkowanie: początkowa dawka 400 mg/m <sup>2</sup> i podawana jest dożylnie (czas trwania pierwszego wlewu - 120 minut). Kolejne dawki wynoszą 250 mg/m <sup>2</sup> i podawane są co 7 dni (czas trwania kolejnego wlewu - 60 minut) Cena NFZ za 1 fiolkę: - refundowana dawka 100mg: 804,01 PLN - refundowana dawka 500mg: 4 020,03 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.1.2
Koszt i dawkowanie karboplatyny	Dawkowanie: 500 mg/cykl Czas trwania terapii: 6 cykli, 4 miesiące Udział w chemioterapii: 31,7 % (cetuksymab + platyna + 5FU), 37,20% (platyna + 5-FU) Cena NFZ za 1 fiolkę: - refundowana dawka 50mg: 13,38 PLN - refundowana dawka 150mg: 38,56 PLN - refundowana dawka 450mg: 107,16 PLN - refundowana dawka 600mg: 138,35 PLN - refundowana dawka 1000mg: 273,29 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.1.3
Koszt i dawkowanie cisplatyny	Dawkowanie: 100 mg/m <sup>2</sup> podawaną w dniu 1 kursu Czas trwania terapii: 4 miesiące Udział w chemioterapii: 68,30 % (cetuksymab + platyna + 5FU), 62,80% (platyna + 5-FU) Cena NFZ za 1 fiolkę: - refundowana dawka 10mg: 6,57 PLN - refundowana dawka 50mg: 32,89 PLN - refundowana dawka 100mg: 65,77 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.1.4
Koszt i dawkowanie 5-FU	Dawkowanie: 1000 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1-4. Chemioterapia jest podawana przynajmniej jedną godzinę po zakończeniu podawania cetuksymabu. Cykle są podawane co 3 tygodnie. Cena NFZ za 1 fiolkę: - refundowana dawka 10mg 250mg: 3,17 PLN - refundowana dawka 10mg 500mg: 6,35 PLN - refundowana dawka 10mg 1000mg: 12,71 PLN - refundowana dawka 10mg 5000mg: 63,50 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.1.5

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia	Tygodniowy koszt leczenia: Niwolumab: 8 049,96 PLN Docetaksel: 68,12 PLN Paklitaksel: 32,70 PLN Metotreksat: 4,77 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.2
Koszt testów PD-L1	Koszt testów PD-L1: 866,00 PLN Odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu PD-L1: 85% Całkowity koszt testów PD-L1: 1 016,43 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.3
Koszty podania leków	Koszt podania leków stosowanych w ramach programu lekowego: - pembrolizumab, cetuksymab, niwolumab: 486,72 PLN Koszt podania chemioterapii w I i II linii leczenia: - cisplatyna/karboplatyna + 5-FU: 389,92 PLN - docetaksel, paklitaksel, metotreksat (w przypadku chemioterapii platyna + 5-F stosowane w II linii leczenia, przypisano jej koszt podania leczenia z I linii): 389,92 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.4
Koszty monitorowania stanu pacjenta	Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym (na tydzień): - diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi niwolumabem: 56,69 PLN - diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny: 65,28 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.5
Koszty stanu przed progresją choroby	Całkowity koszt na 1 tydzień: 190,10 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.6
Koszt stanu po progresji choroby	Całkowity koszt na 1 tydzień: 191,53 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.7
Koszt opieki paliatywnej	Koszt całkowity hospicjum (dla 30 dni): 5 491,22 PLN	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości brak kosztów hospicjum i analizie probabilistycznej i w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.8
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Anemia: 3 301,09 PLN Anoreksja/utrata masy ciała: 2 388,70 PLN Astenia/zmęczenie: 4,14 PLN Zaburzenia poziomu wapnia: 2 944,10 PLN Biegunka: 2 944,10 PLN Duszność: 4 054,90 PLN Gorączka: 2 715,77 PLN Niedociśnienie: 2 944,10 PLN Gorączka neutropeniczna: 2 743,09 PLN Infekcja: 3 499,50 PLN Zaburzenie kalemii: 2 944,10 PLN Leukopenia: 2 743,09 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.5.9

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Zaburzenia poziomu magnezu: 2 944,10 PLN Zaburzenia metaboliczne: 2 944,10 PLN Zaburzenie natremii: 2 944,10 PLN Nudności/wymioty: 2 944,10 PLN Zaburzenia neurosensoryczne: 2 944,10 PLN Neutropenia: 2 743,09 PLN Fosfatemia: 2 944,10 PLN Zaburzenia liczby płytek krwi: 1 111,00 PLN Wysypka skórna: 1 222,20 PLN Zapalenie jamy ustnej / zapalenie błony śluzowej: 1 833,30 PLN Zapalenie płuc/zapalenie oskrzeli: 3 757,12 PLN Krwotok z guza: 1 833,30 PLN Omdlenie: 1 833,30 PLN Obrzęk obwodowy: 3 679,52 PLN Ból: 44,92 PLN Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy: 2 944,10 PLN		

TRAEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; DGL – Departament Gospodarki Lekami; INV – oceniane przez badacza (ang. *investigator*); FE – model efektów stałych (ang. *fixed effect*); MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*).



## Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę.

Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie pembrolizumabu w monoterapii i pembrolizumabu w terapii skojarzonej względem cetuksymabu + platyny + 5-FU, platyny + 5-FU, 5-FU, metotreksatu, platyny, platyny + paklitakselu, platyny + cetuksymabu + paklitakselu, platyny + cetuksymabu, cisplatyny + docetakselu + cetuksymabu. Jedynie cetuksymab + platyna + 5-FU oraz platyna + 5-FU w warunkach polskich stanowią technologie opcjonalne dla interwencji we wnioskowanym wskazaniu.

Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe” i „CostData”, a następnie podpięto w arkuszach „Costs”, „Costs2”, „Costs3”, „Costs4”.

Model zawiera arkusze podzielone na następujące grupy:

- arkusze wprowadzające:
  - „Title” – arkusz zawierający podstawowe informacje o modelu;
  - „User guide” – arkusz zawierający informacje na temat kodowania kolorów komórek, tj. informacje dotyczące tego które komórki są modyfikowalne;
  - „Background” – arkusz zawierający opis struktury modelu;
- arkusze zawierające dane wejściowe:
  - „Settings” – arkusz, w którym definiowane są podstawowe parametry modelu, tj. analizowana populacja, waluta, horyzont czasowy, stopy dyskontowania, analizowane interwencje i technologie opcjonalne, źródła danych z zakresu skuteczności porównywanych interwencji, analizowane kategorie kosztów, uwzględnienie korekty cykli, czas trwania korzyści terapeutycznych;
  - „Survival” – arkusz, w którym definiowane są dane kliniczne, tj. modele parametryczne dopasowane do poszczególnych analizowanych krzywych Kaplana-Meiera, tj. OS, PFS i ToT;
  - „FPNMA inputs” – arkusz, w którym generowane są współczynniki hazardu przy pomocy metaanalizy fpNMA dla PFS i OS przy porównaniu ramienia interwencji z komparatorem platyna + 5-FU;
  - „Safety” – arkusz, w którym zebrano dane z zakresu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w każdym ramieniu interwencji i komparatora;

- „Utilities” – arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu;
- „Costs”, „Costs2”, „Costs3”, „Costs4” – arkusze podsumowujące dane kosztowe uwzględnione w modelu;
- „Dane kosztowe” – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego w Polsce;
- „Dane sprzedażowe NFZ” – wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN (GTIN) za wrzesień 2020r. – refundacja apteczna;
- arkusze wynikowe:
  - „Result\_tables” – arkusz wynikowy podsumowujący wyniki analizy podstawowej;
  - „Ważony ICUR, ICER” – arkusz wynikowy podsumowujący wyniki ważonych współczynników ICUR i ICER;
  - „Result\_graphs” – arkusz wynikowy podsumowujący wyniki analizy podstawowej w formie graficznej;
  - „SA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości;
  - „Validation” – arkusz z wynikami walidacji zewnętrznej;
  - „PSA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości;
- arkusze dodatkowe (oznaczone kolorem zielonym):
  - „CostData” – arkusz podsumowujący koszty leków stosowanych w I linii leczenia, w powyższym arkuszu podpięto polskie dane kosztowe;
  - „Dodatkowe dane do wykresu PSA” – arkusz zawierający obliczenia wykorzystywane w probabilistycznej analizie wrażliwości;
  - „Cost.calcs”, „Outcomes.calcs” – silniki, tj. arkusze, w których zawarte są główne obliczenia dla wszystkich interwencji uwzględnionych w modelu;
  - „PSM” – arkusz z oszacowanymi odsetkami pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia;
  - „Subsequent treatment\_data” – arkusz podsumowujący koszty leków stosowanych w II linii leczenia, w powyższym arkuszu podpięto polskie dane kosztowe oraz podsumowujący udziały poszczególnych terapii stosowanych w II linii leczenia;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem szarym):
  - „Life tables” – arkusz z tablicami przeżycia dla populacji Polski.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „PSA”), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu „SA”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości obsługiwane są za pomocą makr.

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run PSA*) umieszczono w arkuszu „PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w pojawiającym się okienku należy podać liczbę iteracji (maksymalnie 10000). Czas takiej analizy to kilkanaście minut.

#### Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przyciski uruchamiające scenariuszowe analizy wrażliwości w zależności od analizowanej interwencji (oznaczone jako *SA Pembrolizumab Combi* i *SA Pembrolizumab Mono*) umieszczono w arkuszu „SA”. Czas takich analiz to kilka minut.



# Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

## Cel i zakres badania

Celem przeprowadzonego badania ankietowego było zebranie danych na potrzeby przygotowania raportu oceny technologii medycznej dla leku Keytruda® (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ . Odpowiedzi posłużyły do parametryzacji modelu ekonomicznego i analizy wpływu na budżet [BIA Keytruda].

## Metodyka

Ankiety w formie formularza Google przestano ekspertom klinicznym.

## Wyniki

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

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

## Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych

Ankieta miała na celu uzyskanie informacji odnośnie do sposobów leczenia raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  w Polsce i nie zawierała pytań, na które odpowiedzi mogły być zmienione przez konflikt interesów osoby ankietowanej.

## Aneks 6. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2020 roku

Tab. 88. Wycena punktowa dla świadczenia ogólnostomatologicznego w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ AKADEMICKA POLIKLINIKA STOMATOLOGICZNA	1,09
Kujawsko-Pomorski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. L. RYDYGIERA W TORUNIU	1,1
Lubelski	UNIWERSYTECKIE CENTRUM STOMATOLOGII W LUBLINIE	1,05
Lubuski	GABINETY STOMATOLOGICZNE "BOKSZAŃSKA & OCZKOWICZ"	1,05
Łódzki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI	0,98
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIWERSYTECKA KLINIKA STOMATOLOGICZNA W KRAKOWIE	1,07
Mazowiecki	MAZOWIECKIE CENTRUM STOMATOLOGII	1,02
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PARTNER-DENTAL MARCIN MARASEK	1,08
Podkarpacki	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ NR 2	1,03
Podlaski	NIEPUBLICZNY STOMATOLOGICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "KAREDENT" SP. J.	1,03
Pomorski	UNIWERSYTECKIE CENTRUM STOMATOLOGICZNE GUMED SP. Z O.O.	0,99
Śląski	AKADEMICKIE CENTRUM STOMATOLOGII I MEDYCYNY SPECJALISTYCZNEJ SP. Z O.O.	1,07
Świętokrzyski	SPECJALISTYCZNY NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MOTO-MED SP. Z O.O.	0,95
Warmińsko-Mazurski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKA STOMATOLOGICZNA PRZYCHODNIA SPECJALISTYCZNA SPÓŁKA Z O.O.	1,1
Wielkopolski	UNIWERSYTECKIE CENTRUM STOMATOLOGII I MEDYCYNY SPECJALISTYCZNEJ SP. Z O.O.	1,13
Zachodniopomorski	PRZYCHODNIA PORTOWA	1,04
Mediana		1,05



**Tab. 89. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).**

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	56,19
Kujawsko-Pomorski	NZOZ DOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19
Lubelski	LUBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	56,19
Lubuski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "PALIUM" MEDYCYNĄ PALIATYWNA I LECZENIE BÓŁU	56,19
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W BĘLCHATOWIE	56,19
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	50,57
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	55,00
Opolski	OŚRODEK MEDYCZNY „SAMARYTANIN"	54,44
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIE	56,19 zł
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	56,19
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ "PALIUM"	50,55
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	51,75
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICJUM ELBLĄSKIEGO	56,19
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19
Zachodniopomorski	STOWARZYSZENIE HOSPICJUM KRÓLOWEJ APOSTOŁÓW	50,57
Mediana		56,19

**Tab. 90. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).**

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO SP. Z O.O. SP. KOMANDYTOWA	56,19



Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Kujawsko-Pomorski	NZOZ DOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19
Lubelski	LUBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	56,19
Lubuski	HOSPICJUM IM. LADY RYDER OF WARSAW	56,19
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W BEŁCHATOWIE	56,19
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	56,19
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	56,19
Opolski	OŚRODEK MEDYCZNY „SAMARYTANIN"	54,45
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIĘ	56,19
Podlaski	HOSPICJUM "DOM OPATRZNOŚCI BOŻEJ" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ "PALIUM"	56,19
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA KOMANDYTOWA	53,99
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICJUM ELBLĄSKIEGO	56,19
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19
Zachodniopomorski	HOSPICJUM ŚW. JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	50,57
Mediana		56,19



## Spis rysunków

Rys. 1. Schemat analizowanego modelu. ....	18
Rys. 2. Sieć wykorzystana przez autorów modelu. ....	23
Rys. 3. Log-skumulowany wykres hazardu: PFS – pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab + platyna + 5-FU. ....	24
Rys. 4. Wykres reszt Shoenfeld’a: PFS – pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab + platyna + 5-FU. ....	25
Rys. 5. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab vs cetuksymab + platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 52 tygodnie, monoterapia, CPS $\geq 1$ ). ....	26
Rys. 6. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 52 tygodniu, pembrolizumab w monoterapii. ....	26
Rys. 7. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 52 tygodniu, cetuksymab + platyna + 5-FU. ....	27
Rys. 8. Wykres zależności chwilowego HR dla PFS w odniesieniu do pembrolizumabu w monoterapii. ....	28
Rys. 9. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab vs platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 52 tygodnie, monoterapia, CPS $\geq 1$ ). ....	29
Rys. 10. Log-skumulowany wykres hazardu: OS – pembrolizumab w monoterapii oraz platyna + 5-FU. ....	30
Rys. 11. Wykres reszt Shoenfeld’a: OS – pembrolizumab w monoterapii oraz platyna + 5-FU. ....	30
Rys. 12. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia całkowitego: pembrolizumab vs cetuksymab + platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 80 tygodni, monoterapia, CPS $\geq 1$ ). ....	31
Rys. 13. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 80 tygodniu, pembrolizumab w monoterapii. ....	31
Rys. 14. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 80 tygodniu, cetuksymab + platyna + 5-FU. ....	32
Rys. 15. Wykres zależności chwilowego HR dla OS w odniesieniu do pembrolizumabu w monoterapii. ....	33
Rys. 16. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab vs platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 80 tygodni, monoterapia, CPS $\geq 1$ ). ....	34
Rys. 17. Ekstrapolacje danych dotyczących czasu trwania leczenia: pembrolizumab vs cetuksymab + platyna + 5-FU (monoterapia, CPS $\geq 1$ ). ....	35
Rys. 18. Ekstrapolacje danych dotyczących czasu trwania leczenia: pembrolizumab vs platyna + 5-FU (monoterapia, CPS $\geq 1$ ). ....	35



Rys. 19. Log-skumulowany wykres hazardu: PFS – pembrolizumab + chemioterapia oraz cetuksymab + chemioterapia. ....	37
Rys. 20. Wykres reszt Shoenfeld’a: PFS – pembrolizumab + chemioterapia oraz cetuksymab + chemioterapia. ....	37
Rys. 21. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia (punkt odcięcia – 52 tygodnie, terapia skojarzona, CPS $\geq 1$ ). ....	38
Rys. 22. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 52 tygodniu, pembrolizumab w terapii skojarzonej. ....	38
Rys. 23. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 52 tygodniu, cetuksymab + platyna + 5-FU. ....	39
Rys. 24. Wykres zależności chwilowego HR dla PFS w odniesieniu do pembrolizumabu w terapii skojarzonej. ....	40
Rys. 25. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab + chemioterapia vs platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 52 tygodnie, terapia skojarzona, CPS $\geq 1$ ). ....	41
Rys. 26. Log-skumulowany wykres hazardu: OS – pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz platyna + 5-FU. ....	42
Rys. 27. Wykres reszt Shoenfeld’a: OS – pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz platyna + 5-FU. ....	42
Rys. 28. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia całkowitego: pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia (punkt odcięcia – 80 tygodni, terapia skojarzona, CPS $\geq 1$ ). ....	43
Rys. 29. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 80 tygodniu, pembrolizumab w terapii skojarzonej. ....	43
Rys. 30. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera dla OS w okresie obserwacji badania i ekstrapolacja od punktu odcięcia w 80 tygodniu, cetuksymab + platyna + 5-FU. ....	44
Rys. 31. Wykres zależności chwilowego HR dla OS w odniesieniu do pembrolizumabu w terapii skojarzonej. ....	45
Rys. 32. Ekstrapolacje danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji: pembrolizumab + chemioterapia vs platyna + 5-FU (punkt odcięcia – 80 tygodni, terapia skojarzona, CPS $\geq 1$ ). ....	46
Rys. 33. Ekstrapolacje danych dotyczących czasu trwania leczenia: pembrolizumab vs cetuksymab + platyna + 5-FU (monoterapia, CPS $\geq 1$ ). ....	47
Rys. 34. Ekstrapolacje danych dotyczących czasu trwania leczenia: pembrolizumab vs platyna + 5-FU (monoterapia, CPS $\geq 1$ ). ....	47
 .....	100
 .....	100

[REDACTED]	101
[REDACTED]	101
[REDACTED]	109
[REDACTED]	109
[REDACTED]	110
[REDACTED]	110
[REDACTED]	118
[REDACTED]	118
[REDACTED]	119
[REDACTED]	119
[REDACTED]	127
[REDACTED]	127
[REDACTED]	128


Rys. 50. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności..... 142

Rys. 51. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. .... 146

## Spis tabel

.....	9
.....	10
Tab. 3. Charakterystyka populacji przyjmującej monoterapię. ....	12
Tab. 4. Charakterystyka populacji przyjmującej terapię skojarzoną. ....	12
Tab. 5. Ceny preparatu Keytruda®. ....	15
Tab. 6. Kryteria dopasowania dla PFS: pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab + platyna + 5-FU. ....	27
Tab. 7. Kryteria dopasowania dla OS: pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab + platyna + 5-FU. ....	32
Tab. 8. Kryteria dopasowania dla ToT: pembrolizumab w monoterapii oraz cetuksymab. ..	36
Tab. 9. Kryteria dopasowania dla PFS: pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz cetuksymab + platyna + 5-FU. ....	39
Tab. 10. Kryteria dopasowania dla OS: pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz cetuksymab + platyna + 5-FU. ....	44
Tab. 11 Kryteria dopasowania dla ToT: pembrolizumab w terapii skojarzonej oraz komparator. ....	48
Tab. 12. Tygodniowa częstość występowania zdarzeń niepożądanych $\geq 3$ stopnia (zgodnie z CTCAE) – terapie stosowane w I linii leczenia. ....	49
Tab. 13 Tygodniowa częstość występowania zdarzeń niepożądanych $\geq 3$ stopnia (zgodnie z CTCAE) – terapie stosowane w II linii leczenia. ....	50
Tab. 14 Podsumowanie wartości użyteczności pochodzących z mieszanego modelu regresji liniowej. ....	52
Tab. 15. Podsumowanie średnich wartości użyteczności w subpopulacji leczonej pembrolizumabem w monoterapii. ....	52
Tab. 16. Podsumowanie średnich wartości użyteczności w subpopulacji leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią. ....	53
.....	56
.....	56
Tab. 19. Koszt preparatów cetuksymabu. ....	57
Tab. 20. Udział karboplatyny w chemioterapii. ....	57
Tab. 21. Koszt karboplatyny. ....	58
Tab. 22. Udział cisplatyny w chemioterapii. ....	58
Tab. 23. Koszt cisplatyny. ....	59
Tab. 24. Koszt 5-fluoroacylu. ....	59
Tab. 25. Udziały leczenia danym schematem w zakresie II linii leczenia. ....	60
Tab. 26. Średni czas trwania leczenia substancjami stosowanymi w II linii leczenia. ....	60



Tab. 27. Koszt preparatów niwolumabu. ....	61
Tab. 28. Koszt preparatów docetakselu. ....	61
Tab. 29. Koszt preparatów paklitakselu. ....	62
Tab. 30. Koszt preparatów metotreksatu. ....	63
Tab. 31. Koszt testów PD-L1. ....	63
Tab. 32. Całkowity koszt testów PD-L1 uwzględniony w modelu. ....	63
Tab. 33. Koszt podania leków stosowanych w ramach programu lekowego. ....	64
Tab. 34. Koszt podania chemioterapii w I i II linii leczenia. ....	64
Tab. 35. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym. ....	66
Tab. 36. Koszty stanu przed progresją choroby.....	67
Tab. 37. Koszty świadczeń stomatologicznych w ramach stanu przed progresją choroby. ..	67
Tab. 38. Koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach stanu przed progresją choroby.....	68
Tab. 39. Koszt wsparcia żywieniowego w ramach stanu przed progresją choroby.....	68
Tab. 40. Koszt leczenia farmakologicznego w ramach stanu przed progresją choroby. ....	69
Tab. 41. Koszty stanu po progresji choroby. ....	70
Tab. 42. Koszty świadczeń stomatologicznych w ramach stanu po progresji choroby.....	70
Tab. 43. Koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach stanu po progresji choroby.....	71
Tab. 44. Koszt wsparcia żywieniowego w ramach stanu po progresji choroby. ....	71
Tab. 45. Koszt leczenia farmakologicznego w ramach stanu po progresji choroby. ....	72
Tab. 46. Koszty badań radiologicznych wykonywanych po progresji choroby. ....	72
Tab. 47. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.....	73
Tab. 48. Koszty hospicjum w ramach opieki paliatywnej.....	74
Tab. 49. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. ....	76
Tab. 50. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości dla ramienia pembrolizumabu w monoterapii. ....	80
Tab. 51. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości dla ramienia pembrolizumabu w terapii skojarzonej.....	84
Tab. 52. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i uzasadnieniem wykorzystanych rozkładów.....	88
Tab. 53. Prognozy przeżycia dla badania EXTREME (dwustopniowe dostosowanie do zmiany leczenia, CPS $\geq$ 1).....	89
Tab. 54. Prognozy przeżycia dla platyny + 5-FU (dwustopniowe dostosowanie do zmiany leczenia, CPS $\geq$ 1). ....	89
Tab. 55. Całkowity czas przeżycia podany w raportach z badań klinicznych (CSR) (CPS $\geq$ 1).....	90
 .....	93

[REDACTED]	96
[REDACTED]	97
[REDACTED]	97
[REDACTED]	98
[REDACTED]	102
[REDACTED]	105
[REDACTED]	106
[REDACTED]	106
[REDACTED]	107
[REDACTED]	111
[REDACTED]	114
[REDACTED]	115
[REDACTED]	115
[REDACTED]	116
[REDACTED]	120
[REDACTED]	123
[REDACTED]	123
[REDACTED]	124
[REDACTED]	125
[REDACTED]	129

.....	131
.....	132
Tab. 79. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 17.11.2020. ....	141
Tab. 80. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności. ....	143
Tab. 81. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym. ....	143
Tab. 82. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 13.11.2020. ....	144
Tab. 83. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 13.11.2020. ....	145
Tab. 84. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych. ....	146
Tab. 85. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych. ....	147
Tab. 86. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych. ....	147
Tab. 87. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej. ....	150
Tab. 88. Wycena punktowa dla świadczenia ogólnostomatologicznego w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).....	160
Tab. 89. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).....	161
Tab. 90. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2020 r.).....	161



# Bibliografia

- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE, Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010;13(5):509-518.
- AWA Erbitux** Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”. Analiza weryfikacyjna, 2019 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
- Batty 2012** Batty A, Winn B, Pericleous L, Rowen D, Lee D, Nikoglou T, editors. A comparison of general population and patient utility values for advanced melanoma. *Annals of Oncology*; 2012.
- Briggs 2006** Briggs AC K, Sculpher M, Decision modelling for health economic evaluation. Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP: Oxford University Press; 2006
- ChPL Docetaxel-Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel-Ebewe, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22605>, [Dostęp: 09.11.2020].
- ChPL Keytruda** Keytruda® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp online: [https://msddlalekarzy.pl/wp-content/uploads/2020/01/20-06-04-20\\_06\\_02\\_KEYTRUDA-H-C-3820-II-057-PSUSA-201909-PI-pl-CRT.pdf](https://msddlalekarzy.pl/wp-content/uploads/2020/01/20-06-04-20_06_02_KEYTRUDA-H-C-3820-II-057-PSUSA-201909-PI-pl-CRT.pdf) [Dostęp: 08.10.2020].
- ChPL Metotreksat Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Metotreksat Accord, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34067>, [Dostęp: 09.11.2020].
- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34067>, [Dostęp: 09.11.2020].
- Elbasha 2016** Elbasha EH, Chhatwal J, Theoretical Foundations and Practical Applications of Within-Cycle Correction Methods. *Med Decis Making*. 2016;36(1):115-131.
- Ferris 2016** Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1856-1867.
- Gfi 2007** Administration USDoHaHSFaD. Guidance for Industry: Clinical trial endpoints for the approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007
- GUS 2019** Tablice trwania życia w 2019 roku, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.htmlv> [Dostęp: 02.11.2020].
- Hanemaaijer 2020** Hanemaaijer SH, Kok IC, Fehrmann R, van der Vegt B, Gietema ZJA, Plaat B, van Vugt M, Vergeer M, Leemans CR, Langendijk JA, Voortman J, Buter J, Oosting SF. Comparison of Carboplatin With 5-Fluorouracil vs. Cisplatin as

- Concomitant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2020; 10: 761.
- Hannouf 2012** Hannouf MB, Sehgal C, Cao JQ, Mocanu JD, Winkquist E, Zaric GS. Cost-effectiveness of adding cetuximab to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer. *PLoS ONE* 2012;7(6):e38557.
- Hatswell 2014** Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health and quality of life outcomes.* 2014;12(1):140.
- Jimeno 2015** Jimeno A, Bauman JE, Weissman C, Adkins D, Schnädig I, Beauregard P, Bowles DW, Spira A, Levy B, Seetharamu N, Hausman D, Walker L, Rudin CM, Shirai K. A randomized, phase 2 trial of docetaxel with or without PX-866, an irreversible oral phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with relapsed or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol.* 2015 Apr;51(4):383-8.
- Joshi 2017** Joshi A, Patil V, Noronha V, Dhumal S, Pande N, Chandrasekharan A, Turkar S, DSouza H, Shrirangwar S, Mahajan A, Arya S, Juvekar S, BhattaCharjee A, Prabhash K. Results of a phase II randomized controlled clinical trial comparing efficacy of Cabazitaxel versus Docetaxel as second line or above therapy in recurrent head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2017 Dec;75:54-60.
- Latimer 2013** Latimer N. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. NICE Decision Support Unit 2013.
- Machiels 2011** Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifirenko I, Flygare A, Sørensen P, Nielsen T, Lisby S, Clement PM. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Apr;12(4):333-43.
- Machiels 2015** Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, Clement PM, Gauler T, Cupissol D, Grau JJ, Guigay J, Caponigro F, de Castro G Jr, de Souza Viana L, Keilholz U, Del Campo JM, Cong XJ, Ehrmrooth E, Cohen EE; LUX-H&N 1 investigators. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):583-94.
- Malec-Milewska 2015** Malec-Milewska M: Leczenie bólu u chorych w wieku podeszłym. *Postępy Nauk Med.* 2015; 28: 489-497.
- Meregaglia 2017** Meragaglia M, Cairns J. A systematic literature review of health state utility values in head and neck cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2017 Sep 2;15(1):174.
- Nash Smith 2015** Nash Smyth E, La, E., Talbird, S., Li, L., Kaye, JA., Lin, AB., Bowman, L. Treatment Patterns and Health Care Resource Use (HCRU) Associated With Repeatedly Treated Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (mSCCHN) in the United Kingdom (UK). ISPOR 18th Annual European Congress; 2015; Milan.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> [Dostęp: 06.11.2020].

<b>onkologia.org</b>	<a href="http://onkologia.org.pl/nowotwory-narzadow-glowy-i-szyi/">http://onkologia.org.pl/nowotwory-narzadow-glowy-i-szyi/</a> , [Dostęp: 01.10.2020].
<b>Program lekowy B.6</b>	Program lekowy - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [Dostęp: 01.10.2020].
<b>Program lekowy B.52</b>	Program lekowy - leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie. Dostęp online: <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne">https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne</a> [Dostęp: 01.10.2020].
<b>Program lekowy B.59</b>	Program lekowy - leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10C43) [Dostęp: 01.10.2020].
<b>Robins i Tsiatis 1991</b>	Robins, J. and A.Tsiatis. (1991). Correcting for Non-Compliance in Randomized Trials Using Rank Preserving Structural Failure Time Models. <i>Communication in Statistics - Theory and Methods</i> 20(8):2609-2631.
<b>Robins 2000</b>	Robins JM, Finkelstein DM, Correcting for non-compliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. <i>Biometrics</i> 2000; 56:779-788.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie 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.
<b>Siebert 2012</b>	Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. <i>Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.</i> 2012;15(6):812-820.
<b>Soulieres 2017</b>	Soulières D, Faivre S, Mesía R, Remenár É, Li SH, Karpenko A, Dechaphunkul A, Ochsenreither S, Kiss LA, Lin JC, Nagarkar R, Tamás L, Kim SB, Erfán J, Alyasova A, Kasper S, Barone C, Turri S, Chakravartty A, Chol M, Aimone P, Hirawat S, Licitra L. Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Mar;18(3):323-335.
<b>Stewart 2009</b>	Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, Vodvarka P, Rischin D, Garin AM, Hirsch FR, Varella-Garcia M, Ghiorghiu S, Hargreaves L, Armour A, Speake G, Swaisland A, Vokes EE. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Apr 10;27(11):1864-71.
<b>TA473</b>	Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck (TA473),2017.
<b>TA 490</b>	Nivolumab for treating recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy (TA490). 2017.
<b>TA519</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for previously treated advanced or metastatic urothelial cancer [TA519]. 2018.
<b>TA661</b>	Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma Technology appraisal guidance [TA661]. 2020.
<b>Tringale 2018</b>	Kathryn R Tringale, Kate T Carroll, Kaveh Zakeri, Assuntina G Sacco, Linda Barnachea, James D Murphy, Cost-effectiveness Analysis of Nivolumab for Treatment of Platinum-Resistant Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, <i>JNCI: Journal of the National Cancer Institute</i> , Volume 110, Issue 5, May 2018, Pages 479-485.



<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
<b>Ward 2017</b>	Ward MC, Shah C, Adelstein DJ, Geiger JL, Miller JA, Koyfman SA, et al. Cost-effectiveness of nivolumab for recurrent or metastatic head and neck cancer. <i>Oral Oncol</i> 2017;74:49-55.
<b>WHO DDD</b>	<a href="https://www.whocc.no/atc_ddd_index/">https://www.whocc.no/atc_ddd_index/</a> , [Dostęp: 09.11.2020].
<b>Woroń 2011</b>	Woroń J, Dobrogowski J, Wordliczek J, Kleja J. Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. <i>Medycyna po Dyplomie</i> 2011(20); 8(185): 52-61.