

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel. +48/ 22 549 51 00
fax +48/ 22 549 51 01
msdpolska@merck.com

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
Słowa kluczowe.....	9
1 Cel analizy.....	10
2 Uzasadnienie kliniczne.....	12
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	14
4 Metody	16
4.1 Strategia i technika analityczna	16
4.2 Perspektywa	16
4.3 Horyzont czasowy	17
4.4 Opis modelu.....	17
4.4.1 Interwencja i komparator	17
4.4.2 Struktura modelu	20
4.4.3 Populacja docelowa	22
4.4.4 Skuteczność.....	23
4.4.4.1 Czas do progresji (TTP)	24
4.4.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	30
4.4.4.3 Przeżycie po progresji choroby (PPS)	37
4.4.4.4 [Redacted]	42
4.4.6 Bezpieczeństwo	44
4.4.7 Użyteczności zdrowia	46
4.4.7.1 Użyteczności zdrowia z badania klinicznego KEYNOTE-177	46
4.4.7.2 Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	49
4.4.7.3 Użyteczności przyjęte w analizie	49
4.4.8 Analizowane koszty.....	51
4.4.8.1 Koszty nabycia leków przed progresją.....	51
4.4.8.2 Koszty podania leków przed progresją.....	54
4.4.8.3 Koszty monitorowania	55
4.4.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	56
4.4.8.5 Koszty leczenia po progresji.....	57
4.4.8.6 Koszty opieki terminalnej.....	59
4.4.9 Dyskontowanie	60
4.4.10 Podsumowanie założeń i parametrów modelu.....	60
4.5 Walidacja modelu	61
4.6 Analiza wrażliwości	66

4.6.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	66
4.6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	68
4.7	Analiza progowa	69
5	Wyniki analizy	70
5.1	Analiza podstawowa	70
5.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	73
5.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	76
5.4	Analiza progowa	79
6	Ograniczenia i dyskusja	81
7	Wyniki końcowe	84
8	Podsumowanie i wnioski końcowe	86
9	Aneks	88
9.1	Badanie ankietowe	88
9.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	94
9.3	Przegląd systematyczny użyteczności	97
9.4	Model podzielonego przeżycia.....	104
9.4.1	Przeżycie całkowite	104
9.4.2	Przeżycie wolne od progresji	109
9.5	3-stanowy model przejść pomiędzy stanami	110
9.5.1	Modele dwuelementowe od 10 tygodnia	110
9.5.2	Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA).....	111
9.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	115
Spis rysunków.....		118
Spis tabel		121
Bibliografia		124

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AIC	kryterium Informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CET	cetuksymab
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FOLFIRI	folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + irynotekan (ang. <i>FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, IRI=irinotecan</i>)
FOLFOX	folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + oksaliptyna (ang. <i>FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>)
KM	Kaplana-Meiera
KN177	KEYNOTE-177
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
mCRC	rak jelita grubego z przerzutami (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PANI	panitumumab
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PH	proporcjonalny hazard (ang. <i>proportional hazard</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPS	przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i>)
PSM	model przeżycia podzielonego (ang. <i>partitioned survival model</i>)
QALY	lata życia w pełnym zdrowiu (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QxW	x razy w tygodniu
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>)
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i>)



SA

TTP

ZN



analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*)

czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP)

zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania pembrolizumabu (PEM; Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu z FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, tj. z obecną opieką standardową (SoC) w Polsce.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Dla porównania opłacalności stosowania PEM z SoC zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-żyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania PEM w porównaniu z SoC (patrz Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przejść między stanami semi-Markowa z trzema stanami zdrowia: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon.

Skuteczność, bezpieczeństwo, użyteczności i charakterystykę chorych w modelu oparto o wyniki wieloośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, KEYNOTE-177, bezpośrednio porównującym stosowanie PEM z SoC w docelowej populacji.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim. Uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty nabycia leków pierwszego rzutu i koszty ich podania, leczenia zdarzeń niepożądanych, standardowego monitorowania, kolejnych linii po progresji, opieki terminalnej). Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane dot. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród ■ ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka jelita grubego, wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, zleceń dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego ocenianych przez AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ,

Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 166 758 PLN/QALY.

Wyniki

- Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu ze standardową opieką związane jest z **większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, zarówno przed progresją jak i po progresji, powodując odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego.**

[REDAKTOWANE] Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii powodowało uzyskanie w porównaniu ze standardową opieką [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]. Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDAKTOWANE] a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wnioski

Zgodnie z wynikami modelu leczenie pembrolizumabem w monoterapii powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużenie życia. W grupie pembrolizumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu ze standardową opieką, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie pembrolizumabu. Stosowanie pembrolizumabu powodowało uzyskanie w porównaniu ze standardową opieką [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDAKTOWANE], a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w monoterapii w porównaniu z obecną standardową opieką. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z obecną standardową opieką w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów [REDAKTOWANE] w pełnym zdrowiu, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Ponadto, zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zapisami programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana chorym z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Należy zwrócić również uwagę na wartość dodaną pembrolizumabu w związku z jego znacznie rzadszym dawkowaniem (nawet co 6 tygodni) w porównaniu do terapii wchodzących w skład obecnej opieki standardowej (schematy podawane co 2 tyg. a nawet co tydzień; ma to szczególnie istotne znaczenie w dobie pandemii COVID-19) i podawania bez skojarzenia z chemioterapią (mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia).

Słowa kluczowe

pembrolizumab, rak jelita grubego, analiza ekonomiczna

1 Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania pembrolizumabu (PEM; Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (PL).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład obecnej opieki standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w Polsce, stanowiącej komparator dla pembrolizumabu.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii
Komparator (C)	Opieka standardowa, w której skład wchodzi chemioterapia +/- lek z programu lekowego:* <ul style="list-style-type: none">• FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab• FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab• FOLFIRI + bewacyzumab*
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none">• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej i NFZ + pacjenta w ramach analizy wrażliwości (tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta)
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none">• 30 lat (dożywotni)
Parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none">• na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-177 użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none">• na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-177 koszty: <ul style="list-style-type: none">• bezpośrednie koszty medyczne w oparciu o dane z badania KEYNOTE-177 i dane literaturowe oraz badanie ankietowe
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY)• inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, PLN/LYG)

* leki rozpatrywane łącznie jako opieka standardowa; FOLFIRI - folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + irynotekan (ang. *FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, IRI=irinotecan*); FOLFOX - folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + oksaliptyna (ang. *FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin*); ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI) i wykazała skuteczność pembrolizumabu w porównaniu do tych terapii (NICE TA709).

Podsumowując, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej pembrolizumab porównywano ze standardową opieką, w której skład wchodziły FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab. Technika analityczną w związku z wynikami Analiza klinicznej stanowiła analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w leczeniu nie drobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) w ramach **grupy limitowej 1143.0 Pembrolizumab** (Obwieszczenie MZ), w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej nie będzie konieczne.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDACTED] wskazanie refundacyjne: pembrolizumab w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do „bezpłatnie” (Ustawa refundacyjna 2021).

W związku z powyższym, pembrolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[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 text]

4 Metody

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę. Model jest skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Pierwotnie model został wykonany przez firmę BresMed, a następnie został zaadaptowany do warunków lokalnych.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności.

4.1 Strategia i technika analityczna

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych w ramach Analizy klinicznej (patrz [REDAKTOWANE] Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022), pembrolizumab w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności i bezpieczeństwie w stosunku do obecnej standardowej opieki w Polsce (patrz rozdz. 2). W związku z tym zastosowaną techniką analityczną w niniejszej analizie jest analiza kosztów-żyteczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR) oraz dodatkowo w postaci kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER).

4.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że leki wchodzące w skład ramienia komparatora finansowane są w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Wyjątek stanowią koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych, jednakże

koszty te są znikome w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. W związku z powyższym analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta rozpatrywana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości.

Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na raka jelita grubego występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu KEYNOTE-177 wyniosła 63 lata w grupie PEM (62,5 lat w grupie SoC; Andre 2020).

4.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy (30 lat; chorzy wchodzi do modelu w wieku 61 lat – patrz rozdz. 4.4.3) w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu zaawansowanego raka jelita grubego. W horyzoncie tym, przy założeniach z analizy podstawowej, odsetek żyjących pacjentów w ramieniu PEM oraz w ramieniu SoC wynosi ok. 1%, co potwierdza, że 30-letni horyzont czasowy stanowi wystarczające przybliżenie horyzontu dożywotniego. Ze względu na fakt, iż badaniem wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby wychwycić długoterminowe efekty kliniczne i ekonomiczne. 30-letni horyzont czasowy przyjęto również w AE Avastin 2017.

W ramach analizy wrażliwości badano jaki wpływ na przyjęcie krótszego o 1/3 horyzontu czasowego analizy, tj. do 20 lat (jak w AE Vectibix 2017).

4.4 Opis modelu

W modelu kosztów-efektywności uwzględniono pembrolizumab w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z MSI-H lub dMMR w stadium IV u dorosłych. Jest to zgodne z populacją pacjentów włączonych do badania KN177, na którym opiera się model. Model umożliwia użytkownikowi przeprowadzenie analiz w oparciu o dane dotyczące skuteczności dla wszystkich pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-177 (KN177).

4.4.1 Interwencja i komparator

Interwencję objętą we wniosku stanowi pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (Q3W), zgodnej ze schematem dawkowania z badania KN177 i ChPL, przyjętej w analizie podstawowej, oraz w dawce 400 mg co 6 tygodni (Q6W), zgodnej z programem lekowym i ChPL, przyjętej w scenariuszu deterministycznej analizy wrażliwości (parametry kliniczne, tj. skuteczność i bezpieczeństwo, przyjęto jak dla dawki 200 mg co 3 tyg.). Analogiczna sytuacja miała miejsce we wniosku dotyczącym stosowania pembrolizumabu w leczeniu

płatkonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, co zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT (Zlecenie nr 62/2021; AOTMiT BIP).

Tab. 4. Dawkowanie pembrolizumabu.

Interwencja	Dawkowanie	Analiza i źródło
Pembrolizumab	200 mg Q3W	podstawowa zgodnie z badaniem klinicznym
	400 mg Q6W	wrażliwości (jako opcja alternatywna w ramach programu lekowego)

Q3W, co 3 tygodnie; Q6W, co 6 tygodni.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład obecnej opieki standardowej w Polsce, stanowiącej komparator dla pembrolizumabu.

Praktyka w Polsce różni się od badania klinicznego KN177 stąd strukturę chemioterapii w ramach leczenia standardowego przyjęto w oparciu o opinie ■ ekspertów w dziedzinie onkologii (patrz rozdz. 9.1). W przypadku deterministycznej analizy wrażliwości, w której porównanie pembrolizumabu z panitumambem przeprowadzono w oparciu o wyniki metaanalizy (uzasadnienie kliniczne patrz rozdz. 2), strukturę chemioterapii przyjęto w oparciu o badanie kliniczne KN177 z zastąpieniem schematu dla bewacyzumabu nierefundowanego w Polsce w pierwszej linii – mFOLFOX6 + bewacyzumab – schematem refundowanym – FOLFIRI + bewacyzumab uznając kliniczną równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI wg NICE; NICE TA709).

Tab. 5. Struktura chemioterapii w ramach SoC.

Leczenie	Analiza podstawowa (opinie ekspertów, tj. praktyka kliniczna w Polsce)	Analiza wrażliwości (KN177 - Andre 2020)
FOLFOX	■	8%
FOLFIRI	■	11%
FOLFOX + cetuksymab	■	3%
FOLFIRI + cetuksymab	■	8%
FOLFIRI + bewacyzumab	■	70%*
FOLFOX + panitumumab	■	0%
FOLFIRI + panitumumab	■	0%

* suma FOLFOX + bewacyzumab i FOLFIRI + bewacyzumab z badania (uznając kliniczną równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI wg NICE; NICE TA709).

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania dla wszystkich terapii uwzględnionych w analizie (również w kolejnych liniach leczenia). Dawkowanie FOLFOX jest różne w zależności od schematu – w programie lekowym ani w obowiązujących wytycznych leczenia raka jelita grubego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 r. nie wskazano konkretnego schematu (Obwieszczenie MZ, PTOK 2020), stąd w Polsce jest możliwość stosowania dowolnego. W analizie podstawowej dawkowanie dla FOLFOX przyjęto jak w badaniu klinicznym KN177, tj. dla schematu mFOLFOX6, podczas gdy w scenariuszu

deterministycznej analizy wrażliwości – w oparciu o alternatywny schemat wymieniany w polskich wytycznych klinicznych z 2015 r., tj. FOLFOX-4 (PTOK 2015).

Tab. 6. Schematy dawkowania uwzględnionych terapii.

Leczenie	Lek	Dawkowanie, mg, mg/kg lub mg/m ²	Dawka na 1 podanie, mg	Częstość dawkowania	Źródło	
Schematy stosowane w pierwszej linii						
mFOLFOX6 (BC)	Fluorouracyl bolus	400	mg/m ²	■	Co tygodnie 2	KN177
	Fluorouracyl infuzja ciągła	2400 [#]	mg/m ²	■		
	Leukoworyna**	400	mg/m ²	■		
	Oksaliplatyna**	85	mg/m ²	■		
FOLFOX-4 (SA)	Fluorouracyl bolus	800 [#]	mg/m ²	■	Co tygodnie 2	PTOK 2015
	Fluorouracyl infuzja ciągła	1200 [#]	mg/m ²	■		
	Leukoworyna**	400 [#]	mg/m ²	■		
	Oksaliplatyna	85	mg/m ²	■		
FOLFIRI	Irynotekan**	180	mg/m ²	■	Co tygodnie 2	KN177
	Fluorouracyl bolus ciągła	400	mg/m ²	■		
	Fluorouracyl infuzja	2400 [#]	mg/m ²	■		
	Leukoworyna**	400	mg/m ²	■		
Cetuksymab (+ FOLFOX/ FOLFIRI*)	Cetuksymab** pierwsza dawka	400	mg/m ²	■	Jednorazowe podanie	KN177/PL
	Cetuksymab** kolejne dawki (BC)	250	mg/m ²	■	Co tydzień	KN177/PL
	Cetuksymab** kolejne dawki (SA)	500	mg/m ²	■	Co tygodnie 2	PL
Bewacyzumab (+ FOLFIRI*)	Bewacyzumab**	5	mg/kg	■	Co tygodnie 2	KN177/PL
Panitumumab (+ FOLFOX/ FOLFIRI*)	Panitumumab**	6	mg/kg	■	Co tygodnie 2	PL
Schematy stosowane w kolejnych liniach***						
Bewacyzumab (+ FOLFOX-4*)	Bewacyzumab**	10	mg/kg	■	Co tygodnie 2	PL
Cetuksymab w monoterapii	Cetuksymab** pierwsza dawka	400	mg/m ²	■	Jednorazowe podanie	PL
	Cetuksymab** kolejne dawki (BC)	250	mg/m ²	■	Co tydzień	PL
	Cetuksymab** kolejne dawki (SA)	500	mg/m ²	■	Co tygodnie 2	PL

Leczenie	Lek	Dawkowanie, mg, mg/kg lub mg/m ²		Dawka na 1 podanie, mg	Częstość dawkowania	Źródło
Panitumumab w monoterapii	Panitumumab**	6	mg/kg	■	Co tydzień 2	PL
Aflibercept (+FOLFIRI*)	Aflibercept**	4	mg/kg	■	Co tydzień 2	PL
Trifluridinum + tipiracilum	Trifluridinum + tipiracilum###	700###	mg/m ²	■	Co tydzień 4	PL
mFOLFOX6 (BC)/ FOLFOX-4 (SA), FOLFIRI - jak w pierwszej linii						

* patrz dawkowanie FOLFOX/FOLFIRI na początku tabeli; ** infuzja 30 min do kilku godzin w zależności od terapii; *** w przypadku braku aktywnego leczenia nie liczono kosztów uznając je za niewpływające na wyniki; # połowa w dniu 1. i połowa w dniu 2. ### doustnie; #### 35 mg/m² dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu.

4.4.2 Struktura modelu

We wnioskach skierowanych do NICE dotyczących terapii pierwszego rzutu raka jelita grubego w stadium IV (NICE TA439, NICE TA212), w tym we wniosku dla pembrolizumabu (NICE 2021) stosowano zarówno modele przejść między stanami typu semi-Markowa jak i przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM).

Spośród 154 pacjentów przydzielonych losowo do ramienia SoC w badaniu KN177, u 113 pacjentów nastąpiła progresja, a 91 (80,5% tych, u których nastąpiła progresja) przeszło na pembrolizumab lub otrzymało inną terapię anty-PD1 (receptor programowanej śmierci typu 1)/ PD-L1 (ligand receptora programowanej śmierci typu 1). Ze względu na duży zakres efektu *crossover*, wyniki wszystkich przeprowadzonych analiz z korektą o efekt *crossover* (analizy RPSFTM, analizy dwuetapowe i analizy IPCW) wiąże się ze znaczną niepewnością. W przeciwieństwie do modelu przeżycia podzielonego, który w dużej mierze opiera się na wykorzystaniu danych OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*) z korektą o efekt *crossover*, model przejścia między stanami w dużej mierze opiera się na danych zebranych przed efektem przejścia (czas do progresji [TTP] i czas przeżycia bez progresji [PFS]; NICE 2021 CP). W krajach, w których pembrolizumab nie został jeszcze zatwierdzony jako terapia 2 linii+ dla pacjentów z rakiem jelita grubego z MSI-H, w sytuacji, gdy korekty przejścia nie są akceptowane przez agencje HTA, model przejść między stanami daje możliwość modelowania przeżycia po progresji na podstawie ramienia pembrolizumabu. W takim przypadku w modelu zakłada się przeżycie po progresji dla pembrolizumabu i wszystkich komparatorów na podobnym poziomie, zamiast stosowania danych dotyczących całkowitego przeżycia dla standardowego leczenia z badania KN177 skorygowanych o przejścia. Ze względu na powyższe, korekta o przejścia, charakteryzująca się nieakceptowaną przez niektóre agencje HTA niepewnością, nie wpływa na założenia dotyczące stanu po progresji w modelu przejść między stanami. Należy zauważyć, że założenie przeżycia po progresji dla pembrolizumabu i standardowego leczenia na podobnym poziomie stanowi bardzo konserwatywne założenie - **podczas spotkania komisji odpowiedzialnej za ocenę dla pembrolizumabu we wskazaniu objętym w badaniu KN177 w NICE eksperci kliniczni wskazali, że według ich oczekiwań przeżycie po progresji powinno być zdecydowanie wyższe dla pembrolizumabu, niż dla standardowego leczenia.**

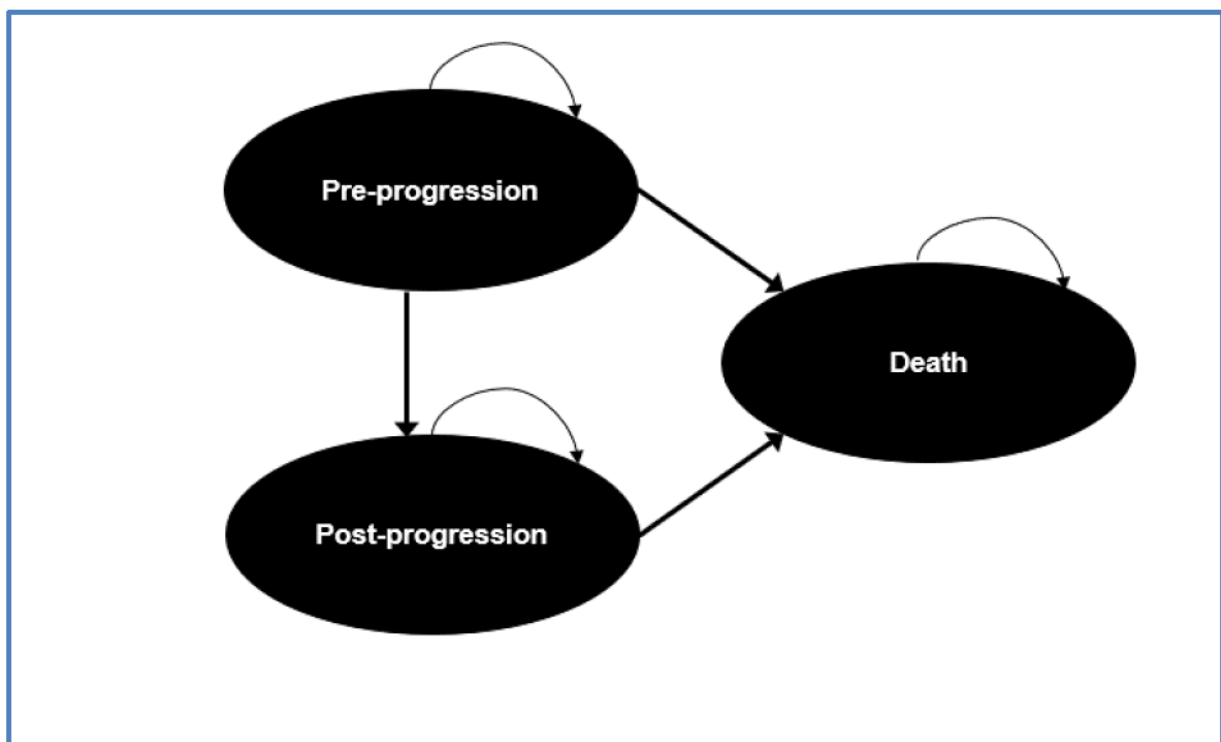
Zgodnie z oceną NICE dla pembrolizumabu w leczeniu wcześniej nieleczzonego raka jelita grubego z przerzutami z MSI-H/dMMR i kryterium włączenia do programu (niemożliwe radykalne leczenie operacyjne) za najwłaściwszy model uznano w analizowanym wskazaniu model semi-Markowa z 3 stanami.

W związku z powyższym dla analizy podstawowej wybrano **3-stanowy model semi-Markowa**. Dodatkowo, w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, przedstawiono wyniki dla PSM. Należy zauważyć, że brak oparcia niniejszej analizy na PSM jest założeniem konserwatywnym – wyniki przy zastosowaniu PSM byłyby jeszcze korzystniejsze dla pembrolizumabu (patrz wyniki analizy wrażliwości, rozdz. 5.2).

W modelu przejścia z trzema stanami zdrowia wszyscy pacjenci wchodzą do modelu w stanie wolnym od progresji z potencjalnie możliwymi następującymi przejściami między stanami zdrowia:

- pacjenci w stanie wolnym od progresji mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu „progresja choroby” lub „zgon”;
- pacjenci w stanie „progresja choroby” mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu „zgon”;
- pacjenci w stanie „zgon” pozostają w tym stanie (tzw. stan pochłaniający).

Rys. 1. Struktura modelu semi-Markowa z trzema stanami zdrowia.

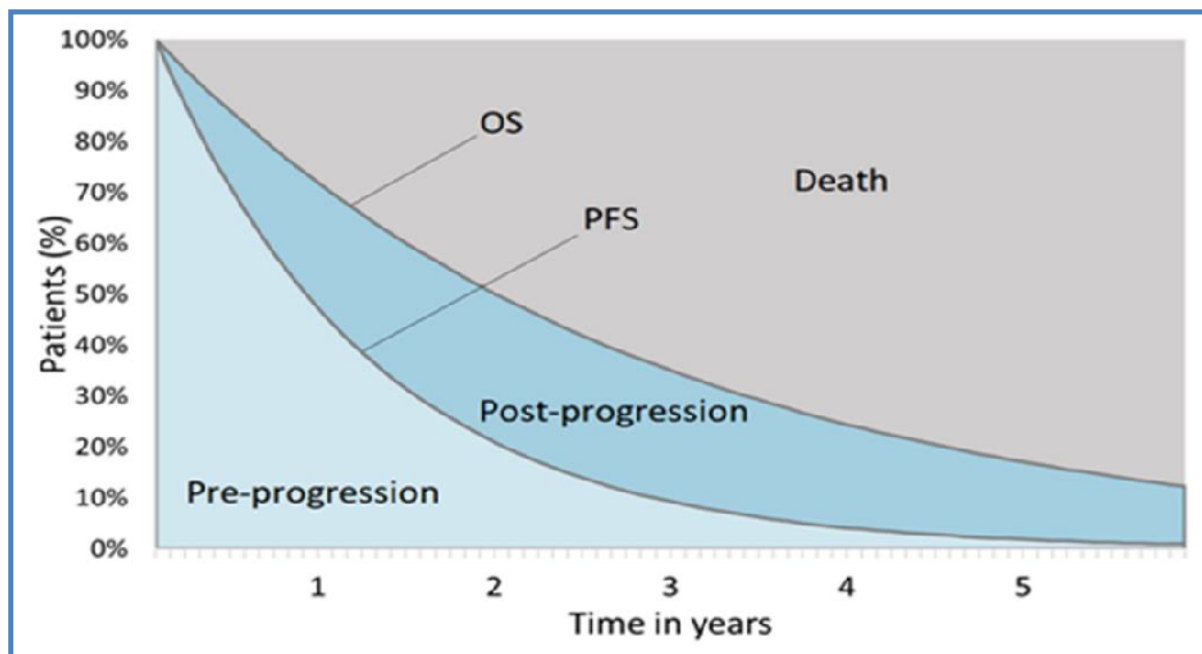


Legenda: *Pre-progression* - przed progresją, *post-progression* - po progresji, *death* - zgon.

W modelu przeżycia podzielonego odsetek pacjentów w określonym stanie w danym momencie pochodzi bezpośrednio z oszacowań przeżycia (ang. *progression-free survival*, PFS) bez progresji i przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) dla danego leczenia. W omawianym modelu zastosowano następujące formuły:

- odsetek pacjentów w stanie „wolnym od progresji” = PFS,
- odsetek pacjentów w stanie “progresja choroby” = OS-PFS,
- odsetek pacjentów w stanie “zgon” = 1 - OS.

Rys. 2. Struktura modelu przeżycia podzielonego z trzema stanami zdrowia.



Legenda: *Patients* - pacjenci, *pre-progression* - przed progresją, *post-progression* - po progresji, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji, *death* - zgon.

W modelu zastosowano 1-tygodniową **długość cyklu** jako odpowiednią do uchwycenia progresji choroby i stosowanego leczenia (odpowiada ona wcześniejszym wnioskom złożonym do NICE dla PEM; NICE TA553, NICE TA531, NICE TA428, NICE TA366, NICE TA357). Zastosowano **korektę połowy cyklu**.

4.4.3 Populacja docelowa

Populację wnioskowaną dla pembrolizumabu stanowią dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.

Charakterystyka początkowa pacjenta zastosowana w modelu pochodzi z badania KEYNOTE-177 dla pełnej populacji badania (patrz tabela poniżej), odpowiadającej populacji wnioskowanej.

W związku z tym, iż dawki bewacyzumabu i panitumumabu zależą od masy ciała a dawki pozostałych leków wchodzących w skład ramienia komparatora zależą od powierzchni ciała chorego, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości masy i powierzchni ciała w oparciu o Zlecenie nr 84/2020 dla cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (AOTMiT BIP).

Tab. 7. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.

Charakterystyka	Populacja	Źródło
Średni (SD) wiek, lata	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia (SD) powierzchnia ciała, m ²	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia (SD) masa ciała, kg	[REDACTED]	[REDACTED]
Kobiety, %	50,2%	KN177 (Andre 2020)

* w analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości masy i powierzchni ciała w oparciu o Zlecenie 84/2020 dla cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego - 1,84 m² i 74,67 kg (AOTMiT BIP).

4.4.4 Skuteczność

Skuteczność przyjęto w oparciu o badanie KEYNOTE-177 (dane z poziomu pacjenta). Wszystkie wyniki związane z progresją uzyskano w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej (ang. *blinded central imaging vendor review assessed progression*). W poniższej tabeli przedstawiono zasady cenzurowania zastosowane do wszystkich punktów końcowych w zakresie progresji. W przypadku scenariusza deterministycznej analizy wrażliwości dotyczącego porównania z panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI skuteczność przyjęto z uwzględnieniem współczynników hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR) z metaanalizy sieciowej (ang. *network meta-analysis*, NMA; patrz aneks – rozdz. 9.5.2).

W kolejnych rozdziałach dostosowanie krzywych do wykresów Kaplana-Meiera przedstawiono bez korekty o umieralność w całkowitej populacji. Po ekstrapolacji, każde przejście w cyklu (lub ryzyko), łącznie ze zdarzeniem w postaci zgonu, obliczono jako maksimum ekstrapolowanego przejścia (lub ryzyka) i umieralności ogólnej populacji w populacji polskiej na podstawie tabel życia (GUS 2020).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Okres obserwacji w KN177 był krótszy niż horyzont czasowy modelu ekonomicznego, dlatego wymagana była ekstrapolacja przeżycia. Modele parametryczne zostały dopasowane do danych KN177 Kaplana-Meiera (KM) zgodnie z wytycznym NICE (NICE DSU).

3-stanowy model semi-Markowa

W kolejnych rozdziałach opisano skuteczność wykorzystaną w 3-stanowym modelu semi-Markowa wybranym do analizy podstawowej (patrz rozdz. 4.4.2). Skuteczność w modelu podzielonego przeżycia analizowanego dodatkowo jako scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 9.4).

W 3-stanowym modelu semi-Markowa prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami wolnym od progresji i progresja choroby oparto na danych dla czasu do progresji (ang. *time to progression*, TTP) z badania KN177 z uwzględnieniem pacjentów.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami „wolnym od progresji” a stanem „zgon” opierają się na różnicy między danymi dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) z badania KN177 i dla czasu do progresji. Nie można było włączyć bezpośrednio danych dla przeżycia sprzed progresji (ang. *pre-progression survival*, PrePS) z badania KN177, ponieważ niewielka grupa pacjentów zmarła przed progresją.

Zamiast tego przeżycie przed progresją oszacowano następująco: PrePS (przeżycie przed progresją) = czas do progresji - przeżycie wolne od progresji

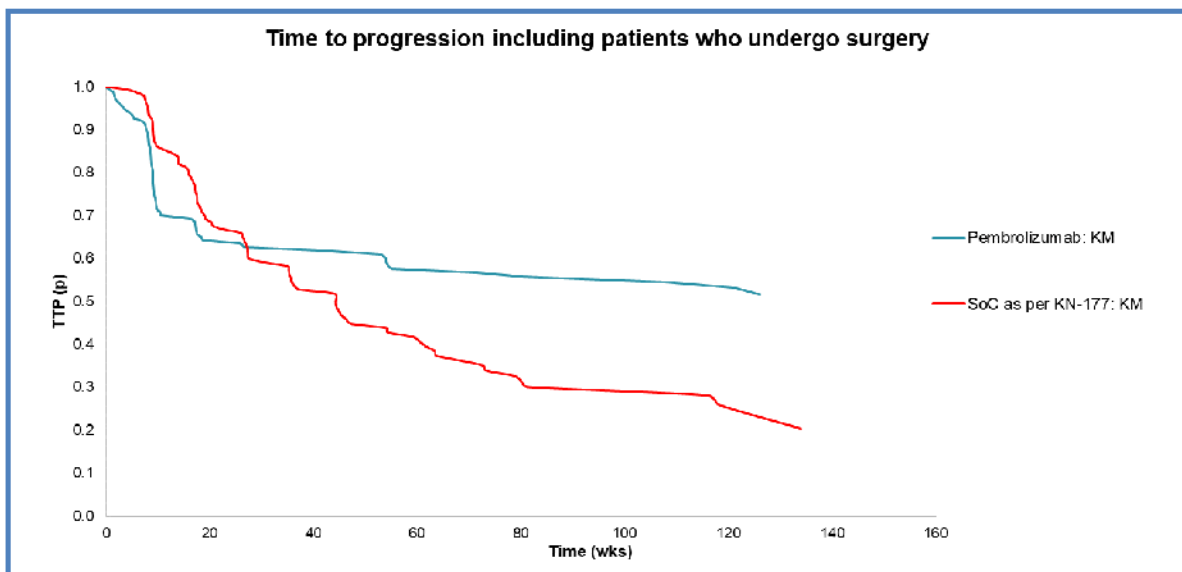
Prawdopodobieństwa przejść między stanami „progresja choroby” i „zgon” opierają się na danych dla przeżycia po progresji (ang. *post-progression survival*, PostPS) z badania KN177. Zastosowano narzędzie makro Visual Basic® for Applications (VBA), aby zapewnić, że pacjentom w stanie „progresja choroby” przypisano właściwe prawdopodobieństwa dla przejścia do stanu „zgon” niezależnie od tego, w którym cyklu weszli do stanu „progresja choroby” (tj. pacjentom, którzy weszli do stanu „progresja choroby” w cyklu wyższym niż 1 należałoby przypisać prawdopodobieństwo przejścia na podstawie danych PostPS w czasie=0 tygodni i czasie=1 tydzień dla wejścia). VBA makro wdraża standardowe obliczenia dla stanów tunelowych, ale obliczeniowo jest bardziej wydajny niż programowanie w programie front-end Excel®.

4.4.4.1 Czas do progresji (TTP)

Dane Kaplana-Meiera (KM) dla TTP

Zasady cenzurowania wykorzystane do uzyskania danych dla czasu do progresji przedstawiono w [REDACTED] z tym wyjątkiem, że pacjenci są cenzurowani, jeżeli zgon następuje przed progresją. Dane Kaplana-Meiera dla TTP dla pembrolizumabu i leczenia standardowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 3. TTP dla PEM i SoC wg KN177 - krzywe Kaplana-Meiera.

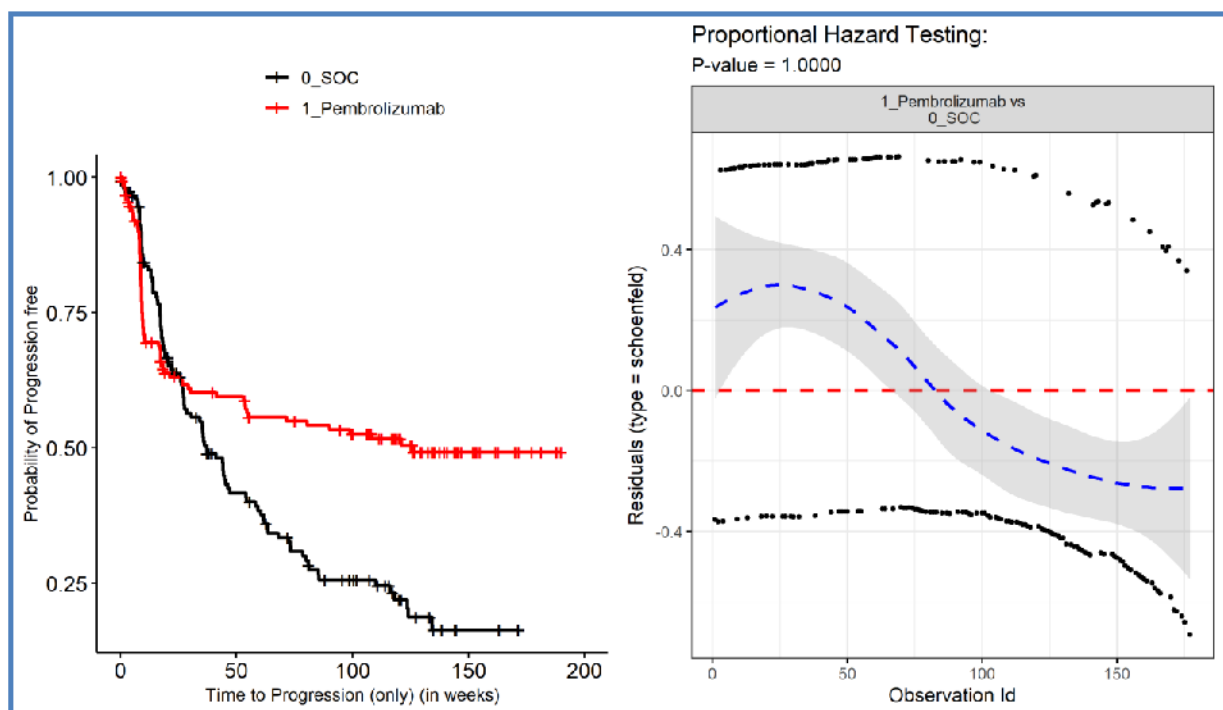


Modelowanie parametryczne przeżycia

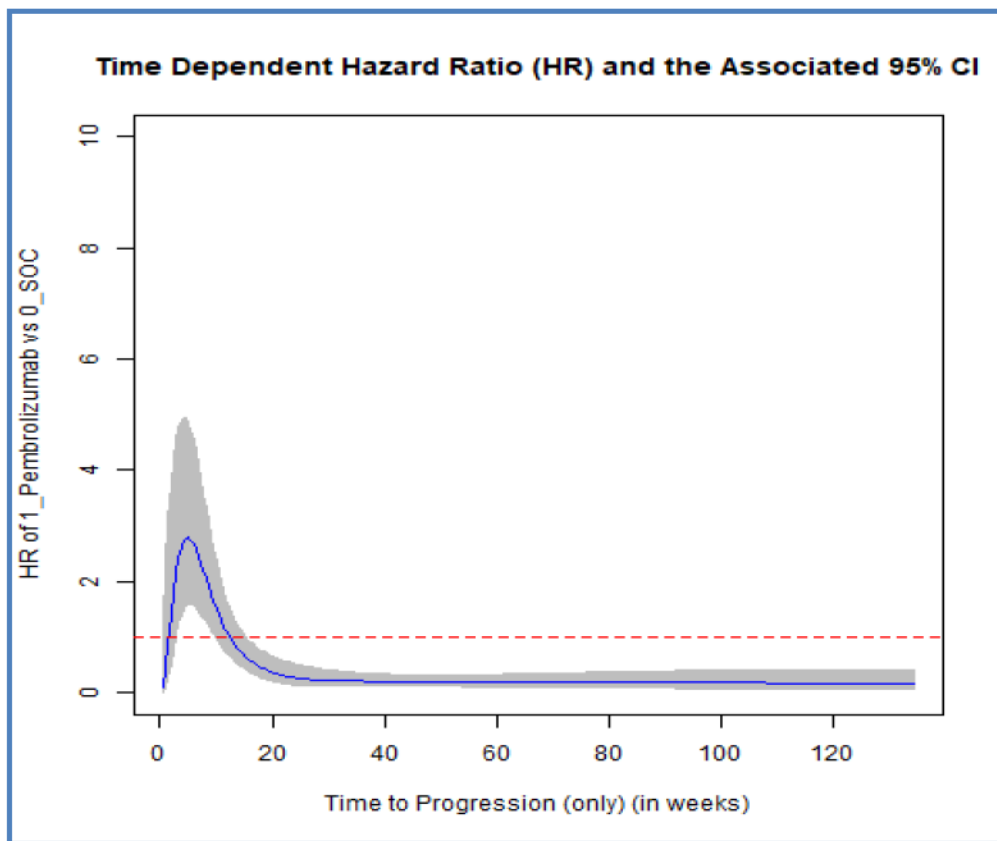
Ze względu na niepełną dojrzałość danych dla czasu do progresji z badania KN177 należało dostosować krzywe parametryczne do danych w celu ekstrapolowania TTP w czasie.

Testowanie statystyczne proporcjonalności ryzyk (ang. *hazards*) i ocena wizualna danych Kaplana-Meiera wskazywały, że ryzyka TTP dla pembrolizumabu i leczenia standardowego nie były proporcjonalne (patrz Rys. 4, Rys. 5 i Rys. 6), zatem do danych dla czasu do progresji dla pembrolizumabu i leczenia standardowego z badania KN177 dostosowywano jedynie niezależne modele przeżycia.

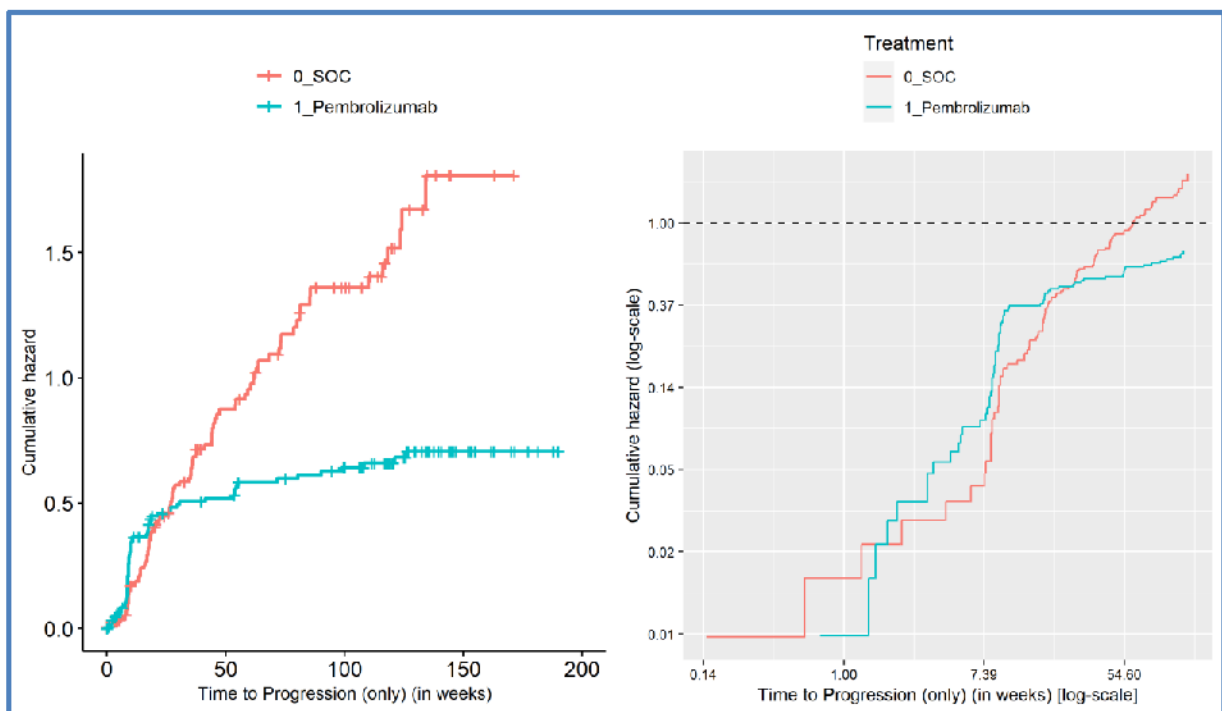
Rys. 4. TTP dla PEM i SoC wg KN177 - krzywe Kaplana-Meiera i wykres reszt Schoenfelda.



Rys. 5. TTP dla PEM i SoC wg KN177 - HR w czasie.



Rys. 6. TTP dla PEM i SoC wg KN177 - skumulowane ryzyko w czasie.

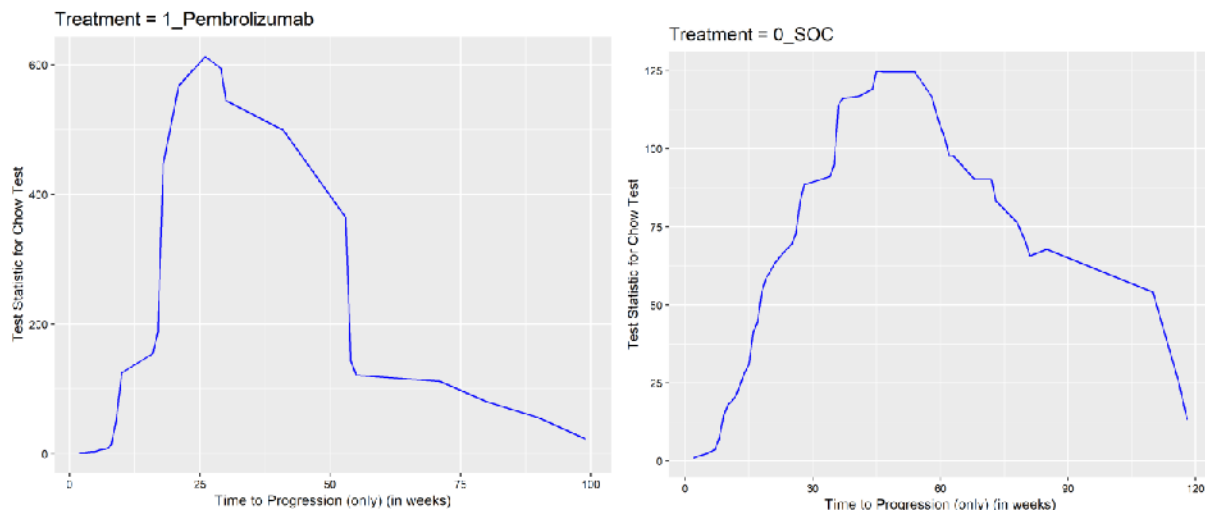


Do danych dopasowywano modele jedno- i dwuelementowe (ang. *one-piece and two-piece models*). Modele dwuelementowe dostosowywano od 20 tygodnia.

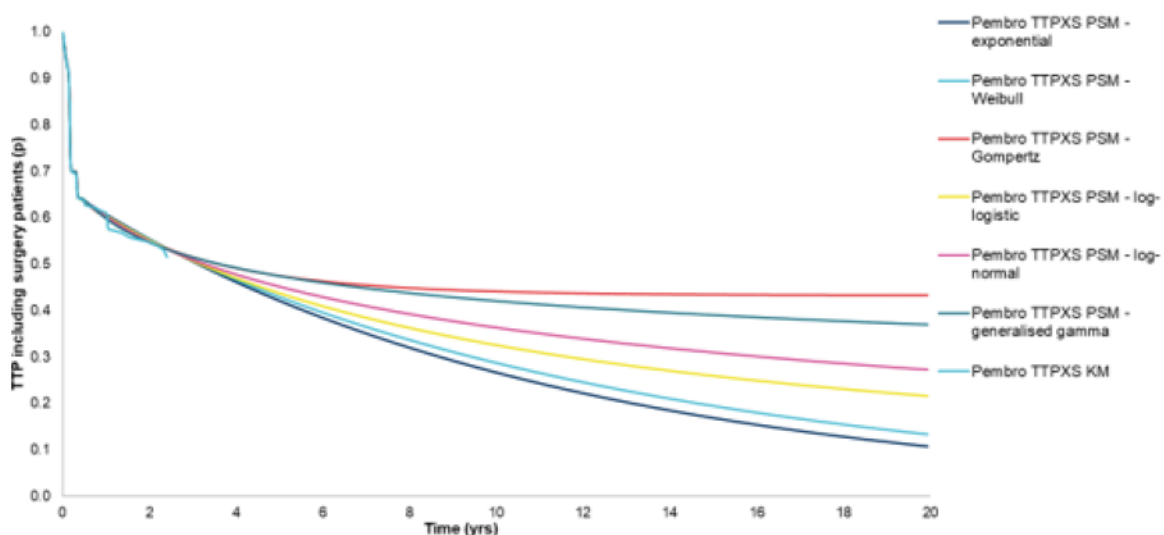
Te same rodzaje krzywych parametrycznych (tj. wykładniczą, Weibulla, Gompertza, log-logistyczną, logarymiczno-normalną, uogólnioną gamma) dostosowywano do danych dla każdego ramienia leczenia a każdy punkt odcięcia (ang. *cut-off*) dostosowywano do wyników dla czasu do zdarzenia (ang. *time to event*) zastosowanego w modelu przeżycia podzielonego.

Punkt odcięcia określono na podstawie wizualnej oceny jednoelementowych dopasowań i wykresów skumulowanego ryzyka w połączeniu z liczbą pacjentów pozostających w grupie ryzyka w proponowanych punktach odcięcia i liczbą zdarzeń, które wystąpiły po proponowanych punktach odcięcia. Tę decyzję wspiera również kształt testu Chowa dla pembrolizumabu (patrz wykres poniżej). Krzywe wykorzystujące dopasowanie z 20-tygodniowym punktem odcięcia dla danych TTP dla pembrolizumabu i leczenia standardowego przedstawiono odpowiednio na Rys. 8 i Rys. 9. Modele od 10 tygodnia dostosowywane do tych danych przedstawiono w załączniku (patrz rozdz. 9.5.1).

Rys. 7. Wykres statystyk wielokrotnego testu Chowa w celu wykrycia punktów przerywania w TTP dla pembrolizumabu i SoC.



Rys. 8. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych TTP dla pembrolizumabu z badania KN177 (punkt odcięcia 20 tygodni).

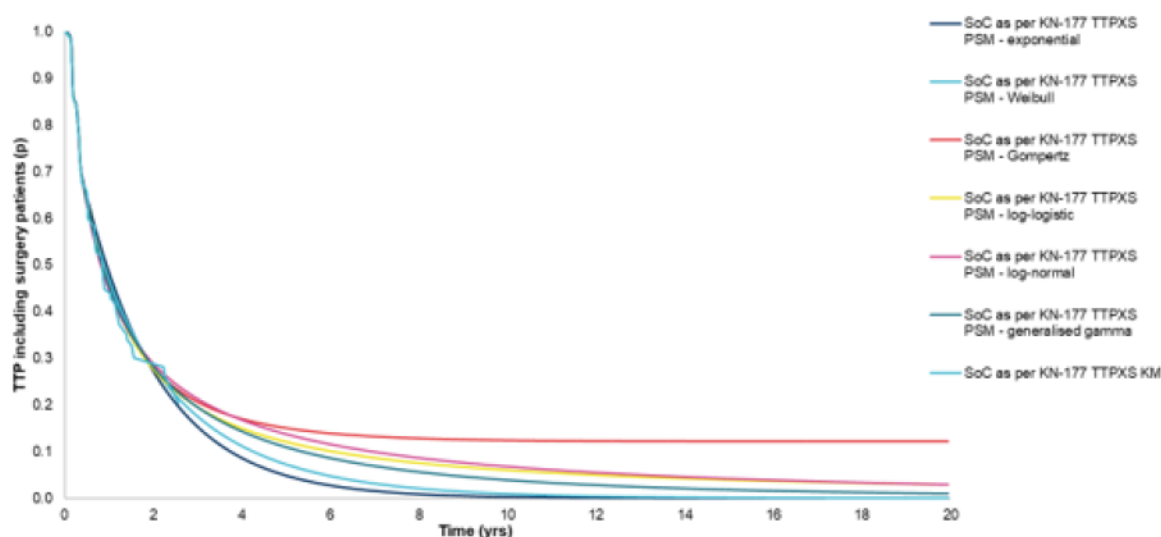


Legenda: *time (yrs)* - czas (lata), *exponential* - wykładniczy, *log-logistic* - log-logistyczny, *generalised-gamma* - uogólniony gamma.

Tab. 9. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych TTP dla pembrolizumabu.

Model	AIC	BIC	AIC ranga	BIC ranga
Wykładniczy (najlepsze dopasowanie)	192,938	195,393	1	1
Weibulla	194,883	199,792	5	5
Gompertza	194,341	199,250	3	3
Log-logistyczny	194,647	199,556	4	4
Logarytmiczno-normalny	193,872	198,781	2	2
Uogólniony gamma	195,418	202,781	6	6

Rys. 9. Dwieelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych TTP dla SoC z badania KN177 (punkt odcięcia 20 tygodni).



Tab. 10. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych TTP dla SoC.

Model	AIC	BIC	AIC ranga	BIC ranga
Wykładniczy	486,537	489,048	4	1
Weibulla	487,328	492,350	5	5
Gompertza	485,491	490,512	2	3
Log-logistyczny (najlepsze dopasowanie)	485,292	490,314	1	2
Logarytmiczno-normalny	486,502	491,524	3	4
Uogólniony gamma	487,756	495,288	6	6

Wybór modelu parametrycznego przeżycia do analizy podstawowej został dokonany w oparciu o następujące kryteria:

- dopasowanie wizualne do danych Kaplana-Meiera;
- wiarygodność kliniczną długofalowych ekstrapolacji;

- wiarygodność kliniczną założeń funkcji ryzyka będących podstawą rodzaju parametrycznego modelu przeżycia;
- dopasowanie statystyczne do danych Kaplana-Meiera (na podstawie statystyk AIC i BIC, tj. kryterium Informacyjnego Akaike [ang. *Akaike information criterion*, AIC] i Bayesowskiego kryterium informacyjnego [ang. *Bayesian information criterion*, BIC]).

W poniższej tabeli podsumowano wnioski dotyczące kryteriów wyboru (szczegółowa dyskusja wszystkich kryteriów znajduje się za tabelą). Do analizy podstawowej wybrano **model wykładniczy**. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości analizowano model Weibulla.

Tab. 11. Proces selekcji modelu parametrycznego dla TTP.

Model parametryczny przeżycia		Wykładniczy	Weibulla	Gomper-tza	Log-logistyczny	Logarytmiczno-normalny	Uogólniony gamma
Dopasowanie wizualne do danych KM	PEM	+	+	+	+	+	+
	SoC	+	+	+	+	+	+
Wiarygodność kliniczna ekstrapolacji długofalowych		+	+	-	-	-	-
Wiarygodność kliniczna założenia ryzyka	PEM	-	+	+	+	+	+
	SoC	-	+	+	+	+	+
Dopasowanie statystyczne do danych KM	PEM	+	+	+	+	+	?
	SoC	+	+	+	+	+	?
Adekwatność metodologiczna stosowania FP NMA*		+	+	+	-	-	+
Wybór		BC	SA	-	-	-	-

FP NMA - metaanaliza sieciowa wielomianów ułamkowych (ang. *fractional polynomials network meta-analysis*);
* krzywe log-logistyczne i logarytmiczno-normalne są technicznie niekompatybilne z zastosowaniem FP NMA, co stanowi drobną uwagę - priorytetowo należy rozważyć długoterminową wiarygodność i dopasowanie do danych z badania.

Dopasowanie wizualne do danych Kaplana-Meiera

Na podstawie oceny wizualnej wszystkie krzywe parametryczne są dobrze dopasowane do danych Kaplana-Meiera powyżej 20 tygodni.

Wiarygodność kliniczna długofalowych ekstrapolacji

Ze względu na niewielkie prawdopodobieństwo przekroczenia OS przez TTP, wiarygodność krzywych parametrycznych, innych niż wykładnicza i Weibulla jest mało prawdopodobna. Ponadto oczekuje się, że u znacznej większości pacjentów nastąpi progresja w ciągu 40 lat zarówno podczas stosowania pembrolizumabu, jak i leczenia standardowego. Ma to jedynie zastosowanie w przypadku wyboru krzywej parametrycznej wykładniczej lub Weibulla.

Wiarygodność kliniczna założeń determinujących typ modelu parametrycznego przeżycia

Oczekuje się, że ryzyka dla pembrolizumabu i leczenia standardowego powyżej 20 tygodni będą ostatecznie z czasem spadać. Nie dotyczy to modeli wykładniczych. Brak jest wskazań,

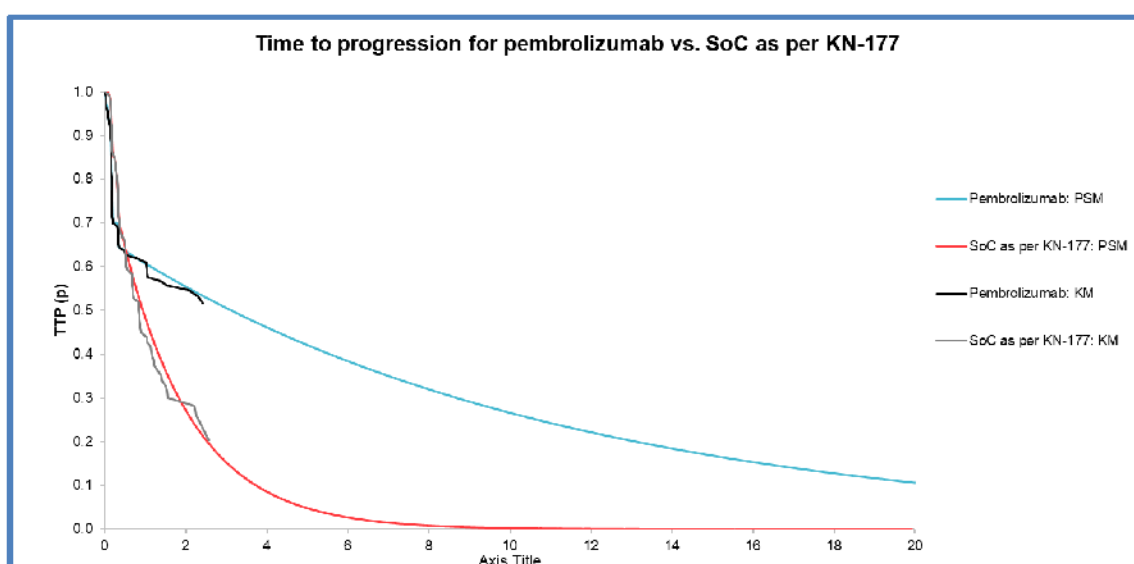
że ryzyka dla pembrolizumabu będą spadać szybciej w czasie niż dla leczenia standardowego, tj. nie ma wskazań do zanikania efektu leczenia (ang. *treatment waning*).

Dopasowanie statystyczne do danych Kaplana-Meiera

Wartości kryterium informacyjnego Akaikiego (AIC) wszystkich krzywych parametrycznych dla pembrolizumabu i leczenia standardowego mieszczą się w zakresie 5 punktów od najlepiej dopasowanego modelu. W związku z tym dopasowania statystyczne wszystkich krzywych parametrycznych są w przybliżeniu ekwiwalentne. Dla Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) model uogólniony gamma ma najgorszy wynik - o od 6 do 7 punktów gorszy niż najlepszy dla obu ramion.

Czas do progresji dla pembrolizumabu i leczenia standardowego zastosowane w analizie podstawowej w modelu przejść między stanami zdrowia z 3 stanami zdrowia przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 10. TTP dla PEM i SoC - analiza podstawowa.



NMA

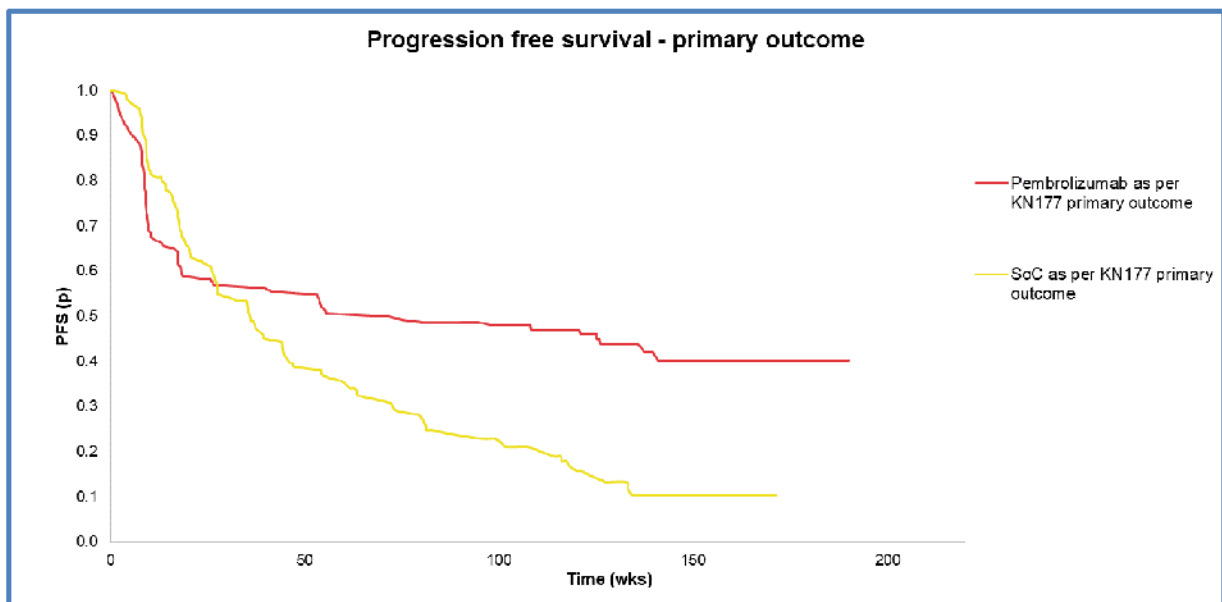
Dane dla TTP dla panitumumabu z NMA opierają się na TTP dla leczenia standardowego i wynikach metaanalizy sieciowej (zob. rozdz. 9.5.2 i raport z NMA; NMA HEOR). Założono, że zastosowanie ma współczynnik ryzyka (hazard względny) dla PFS, biorąc pod uwagę podobieństwo tego punktu końcowego oraz fakt, że nie raportowano danych dla TTP dla panitumumabu.

4.4.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Dane Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji

Dane Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji dla pembrolizumabu i SoC przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 11. PFS dla PEM i SoC wg KN177 - krzywe Kaplana-Meiera.



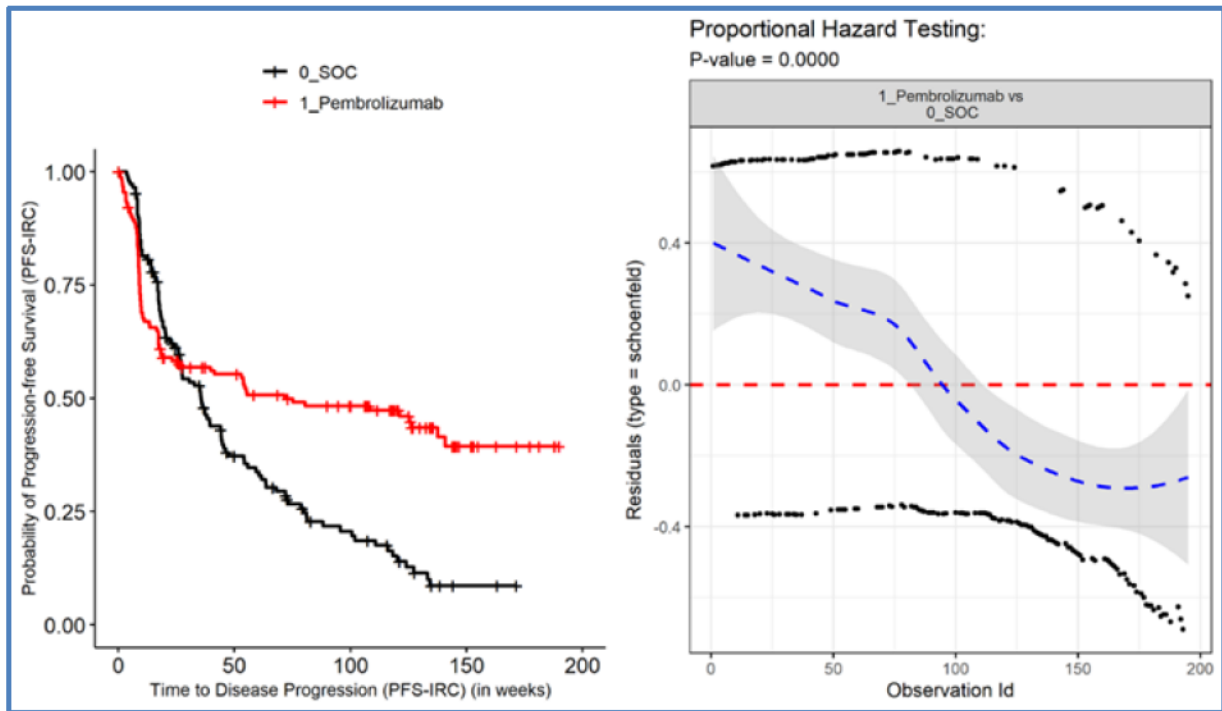
PFS - pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu KN177 (ang. *primary outcome*).

Modelowanie parametryczne przeżycia

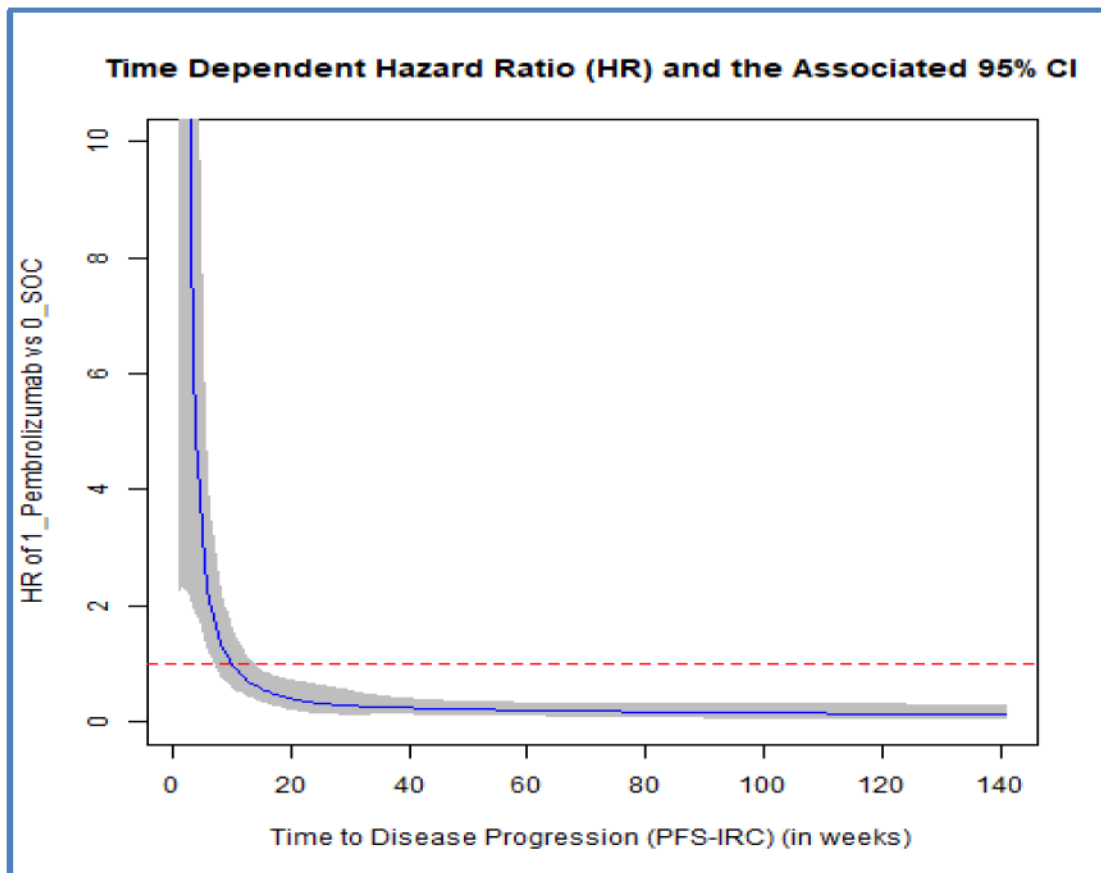
Ze względu na niepełną dojrzałość danych dla przeżycia wolnego od progresji z badania KN177, niezbędne było dostosowanie krzywych parametrycznych do danych w celu ekstrapolacji przeżycia wolnego od progresji w czasie.

Testowanie statystyczne pod kątem proporcjonalności ryzyk i ocena wizualna danych Kaplana-Meiera wskazują, że ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji dla pembrolizumabu i standardowego leczenia nie były proporcjonalne (patrz Rys. 12, Rys. 13 i Rys. 14), dlatego jedynie niezależne modele przeżycia były stosowne dla danych dla przeżycia wolnego od progresji z badania KN177 dla pembrolizumabu i leczenia standardowego.

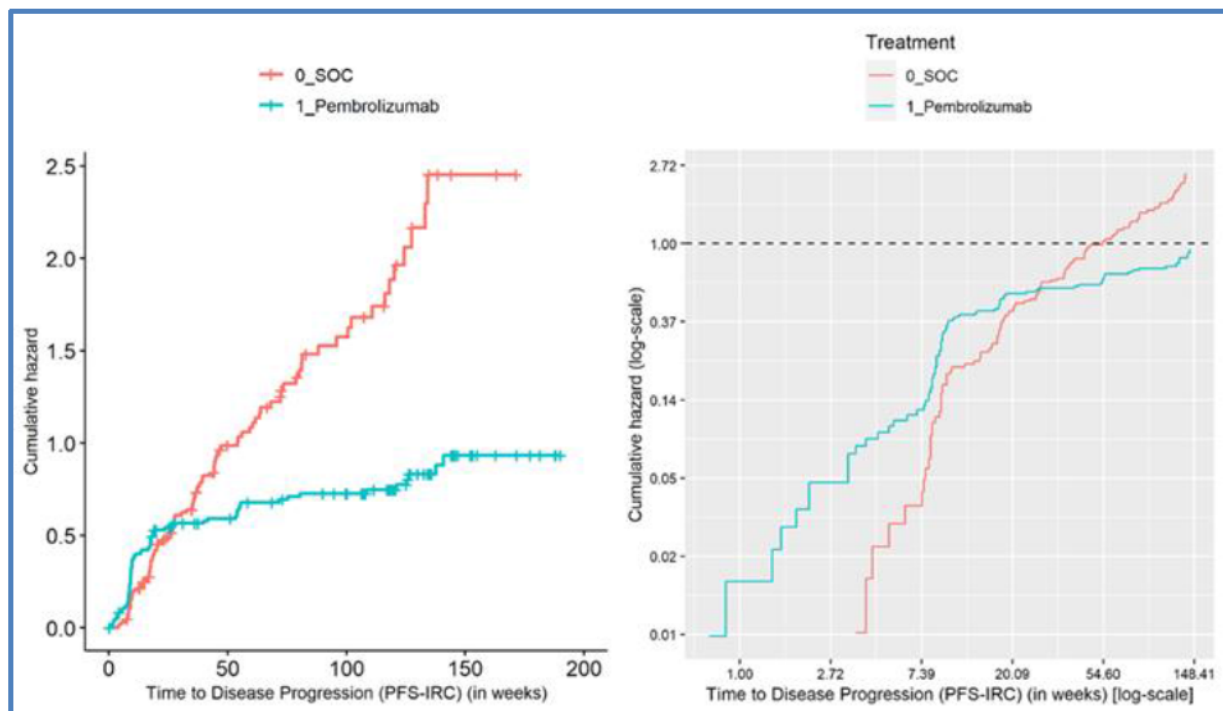
Rys. 12. PFS dla PEM i SoC wg KN177 - krzywe Kaplana-Meiera i wykres reszt Schoenfelda.



Rys. 13. PFS dla PEM i SoC wg KN177 - HR w czasie.



Rys. 14. PFS dla PEM i SoC wg KN17 - skumulowane ryzyko w czasie.



Do danych dopasowywano modele jedno- i dwuelementowe. Modele dwuelementowe dostosowywano z 2 różnych punktów odcięcia: 10 tygodni i 20 tygodni, a wybór takich punktów odcięcia wynikał z faktu, że po 10 i 20 tygodniu większość pacjentów przechodziła pierwszą i drugą ocenę w badaniu obrazowym, która odbywała się co 9 tygodni, skutkując powstaniem schodkowej krzywej PFS (ang. *stepped PFS curve*).

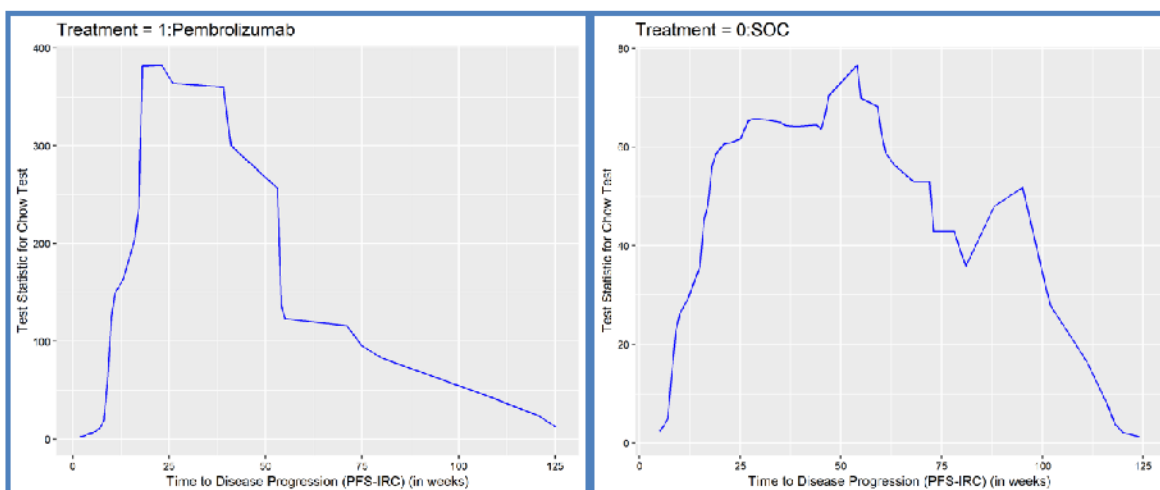
Do danych dla każdego ramienia i każdego punktu odcięcia dostosowywano następujące krzywe parametryczne:

- wykładniczą,
- Weibulla,
- Gompertza,
- log-logistyczną,
- logarytmiczno-normalną,
- uogólnioną gamma.

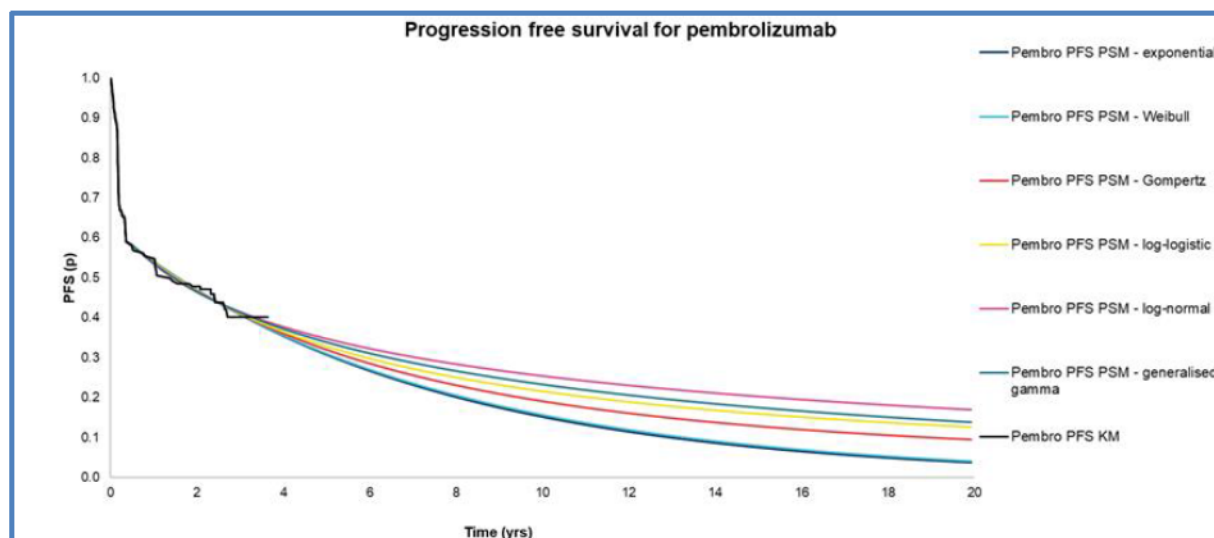
W analizie podstawowej zastosowano dwuelementowe krzywe parametryczne dopasowane do danych dla przeżycia wolnego od progresji dla pembrolizumabu i dla leczenia standardowego z badania KN177 od 20 tygodnia. Czas odcięcia został określony na podstawie wizualnej oceny jednoelementowych dopasowań i krzywych skumulowanego ryzyka, w połączeniu z liczbą osób pozostających w grupie ryzyka w proponowanych punktach odcięcia oraz liczbą zdarzeń, które miały miejsce po proponowanych punktach odcięcia. Wybór punktu odcięcia w 20 tygodniu do analizy podstawowej był podyktowany faktem, że w tym momencie zakończyły się gwałtowne spadki na wykresach Kaplana-Meiera. Ponadto po 20 tygodniach w zbiorze danych pozostaje wystarczająca liczba chorych, aby umożliwić

ekstrapolację parametryczną dla obu ramion (20 zdarzeń / 89 chorych dla pembrolizumabu; 64 zdarzenia / 92 chorych dla SoC). Kształt testu Chow dla pembrolizumabu również potwierdza tę decyzję (patrz Rys. 15). Krzywe z 20-tygodniowym punktem odcięcia przedstawiono na Rys. 16 i Rys. 17. Dopasowanie modeli dwuelementowych od 10 tygodnia przedstawiono w załączniku (patrz rozdz. 9.5.1).

Rys. 15. Wykres statystyk wielokrotnego testu Chowa w celu wykrycia punktów przerywania w PFS dla pembrolizumabu i SoC.



Rys. 16. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych PFS dla pembrolizumabu z badania KN177 (punkt odcięcia 20 tygodni).

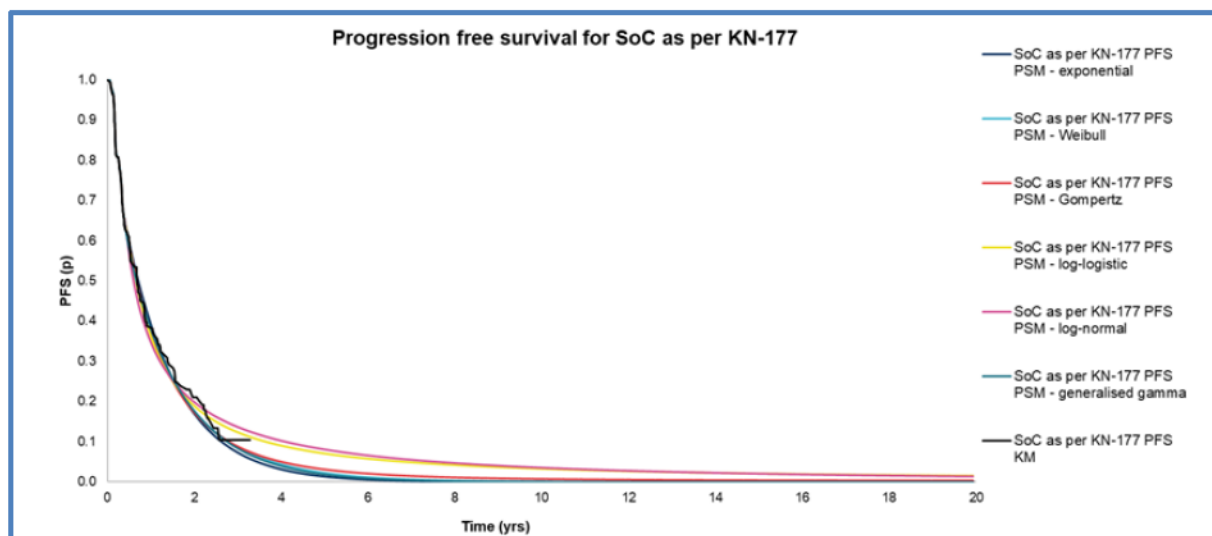


Tab. 12. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych PFS dla pembrolizumabu.

Model	AIC	BIC	AIC ranga	BIC ranga
Wykładniczy	278,52	280,97	1	1
Weibulla	280,51	285,42	5	5
Gompertza	280,49	285,40	4	4
Log-logistyczny	280,46	285,37	3	3

Log-normalny	280,32	285,23	2	2
Uogólniony gamma	282,28	289,64	6	6

Rys. 17. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych PFS dla SoC z badania KN177 (punkt odcięcia 20 tygodni).



Tab. 13. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych PFS dla SoC.

Model	AIC	BIC	AIC ranga	BIC ranga
Wykładniczy	658,82	661,33	1	1
Weibulla	659,55	664,57	2	2
Gompertza	660,18	665,20	3	3
Log-logistyczny	663,44	668,47	5	4
Log-normalny	670,42	675,44	6	6
Uogólniony gamma	661,46	669,00	4	5

Wybór modelu parametrycznego przeżycia do analizy podstawowej został dokonany w oparciu o następujące kryteria:

- dopasowanie wizualne do danych Kaplana-Meiera;
- wiarygodność kliniczną długofalowych ekstrapolacji;
- wiarygodność kliniczną założeń funkcji ryzyka będących podstawą rodzaju parametrycznego modelu przeżycia;
- dopasowanie statystyczne do danych Kaplana-Meiera (na podstawie statystyk AIC i BIC);
- trafność metodologiczną stosowania wyników NMA wobec rodzaju parametrycznego modelu przeżycia.

Poniższa tabela stanowi podsumowanie wniosków dotyczących kryteriów wyboru (dyskusja wszystkich kryteriów prezentowana jest poniżej). Model wykładniczy i Weibulla uznano za równie wiarygodne. Pierwotni autorzy modelu podjęli decyzję, aby wykorzystać w analizie

podstawowej modele **wykładnicze**, ponieważ dostarczają bardziej konserwatywne oszacowania efektywności i kosztowej efektywności pembrolizumabu. Model Weibulla analizowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Tab. 14. Proces selekcji modelu parametrycznego dla PFS.

Model parametryczny przeżycia		Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log-logistyczny	Logarytmiczno-normalny	Uogólniony gamma
Dopasowanie wizualne do danych KM	PEM	+	+	+	+	+	+
	SoC	+	+	+	+	+	+
Wiarygodność kliniczna ekstrapolacji długofalowych		+	+	-	-	-	-
Wiarygodność kliniczna założenia ryzyka	PEM	-	+	+	+	+	+
	SoC	-	+	+	+	+	+
Dopasowanie statystyczne do danych KM	PEM	+	+	+	+	+	+/-
	SoC	+	+	+	+/-	-	+/-
Adekwatność metodologiczna stosowania NMA [*] FP		+	+	+	-	-	+
Wybór		BC	SA	-	-	-	-

* krzywe log-logistyczne i logarytmiczno-normalne są technicznie niekompatybilne z zastosowaniem FP NMA, co stanowi drobną uwagę - priorytetowo należy rozważyć długoterminową wiarygodność i dopasowanie do danych z badania.

Dopasowanie wizualne do danych Kaplana-Meiera

Na podstawie oceny wizualnej wszystkie krzywe parametryczne oferują dobre dopasowanie do danych Kaplana-Meiera powyżej 20 tygodni.

Wiarygodność kliniczna długofalowych ekstrapolacji

Oczekiwane jest, że zdecydowana większość pacjentów doświadczy progresji w ciągu 40 lat, zarówno przy stosowaniu pembrolizumabu, jak i standardowego leczenia. Ma to miejsce jedynie w przypadku wyboru krzywej parametrycznej wykładniczej lub Weibulla.

Wiarygodność kliniczna założeń determinujących typ modelu parametrycznego przeżycia

Według przewidywań, ryzyka dla pembrolizumabu i leczenia standardowego powyżej 20 tygodni będą z czasem maleć. Oczekiwania te nie dotyczą modeli wykładniczych.

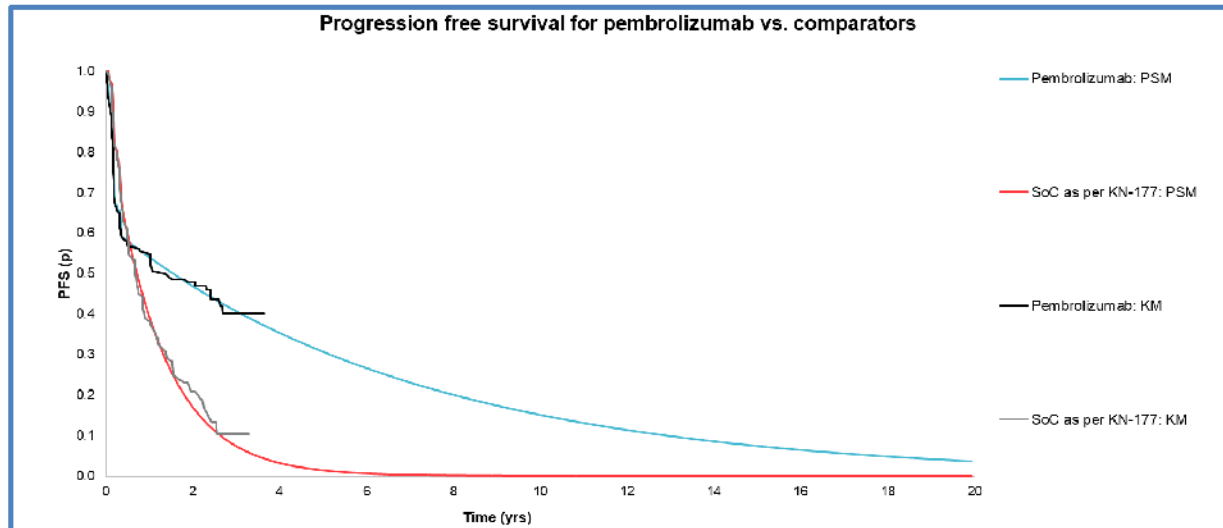
Dopasowanie statystyczne do danych Kaplana-Meiera

Wartości AIC i BIC wszystkich krzywych parametrycznych dla pembrolizumabu z wyjątkiem wartości BIC dla rozkładu uogólnionego gamma, mieszczą się w granicach 5 punktów od najlepiej dopasowanego rozkładu. Wartości AIC i BIC wszystkich krzywych parametrycznych dla DoC, z wyjątkiem wartości AIC i BIC modelu logarytmiczno-normalnego i wartości BIC modelu log-logistycznego i uogólnionego gamma, mieszczą się w granicach 5 punktów od

najlepiej dopasowanego modelu. W związku z tym dopasowania statystyczne dla wszystkich modeli dla pembrolizumabu, z wyjątkiem modelu uogólnionego gamma i wszystkich modeli dla leczenia standardowego, z wyjątkiem modelu log-logistycznego, log-normalnego i uogólnionego gamma, są w przybliżeniu równoważne.

Przeżycie wolne od progresji dla pembrolizumabu i leczenia standardowego zastosowane w analizie podstawowej w modelu przejść między stanami zdrowia z 3 stanami zdrowia (oraz przeżycia podzielonego) przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 18. PFS dla PEM i SoC - analiza podstawowa.



NMA

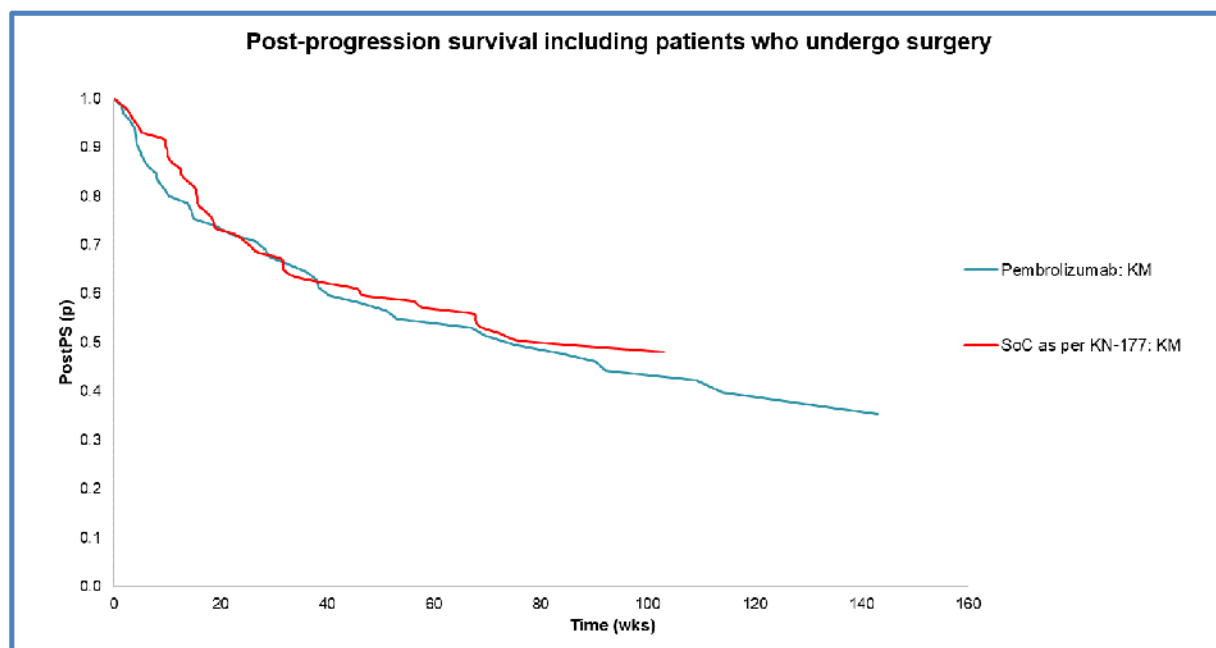
Przeżycia wolne od progresji dla panitumumabu z NMA opiera się na przeżyciu wolnym od progresji dla leczenia standardowego i wyników NMA (patrz rozdz. 9.5.2 i raport z NMA; NMA HEOR).

4.4.4.3 Przeżycie po progresji choroby (PPS)

Dane Kaplana-Meiera (KM) dla PPS

Dane PPS Kaplana-Meiera dla pembrolizumabu i leczenia standardowego przedstawiono na poniższym wykresie. PPS jest mierzone od czasu progresji dla pacjentów, u których wystąpiła progresja w analizie TTP. PPS wydaje się minimalnie bardziej korzystne dla leczenia standardowego niż dla pembrolizumabu. Jest to prawdopodobnie spowodowane wysokim poziomem przejść (ang. *crossover*) z ramienia leczenia standardowego po progresji w badaniu KN177.

Rys. 19. PPS dla PEM i SoC wg KN177 - krzywe Kaplana-Meiera.



PPS dla SoC

W niniejszej analizie przyjęto, analogicznie jak w przypadku UK, oparcie przeżycia po progresji dla leczenia standardowego na danych PPS dla pembrolizumabu (a nie SoC) z badania KN177. Ma to na celu przewyższenie błędu systematycznego danych po progresji w ramieniu SoC, generowanych przez efekt *crossover* w badaniu (duża część pacjentów, u których wystąpiła progresja w ramieniu SoC, w badaniu KN177 otrzymało PD-L1 jako kolejną terapię; PD-L1 nie są zalecane jako leczenie drugiego rzutu w stadium IV CRC w Polsce). Jest to prawdopodobnie konserwatywne założenie, ponieważ pembrolizumab może być również skuteczny po progresji (NICE 2021 CP).

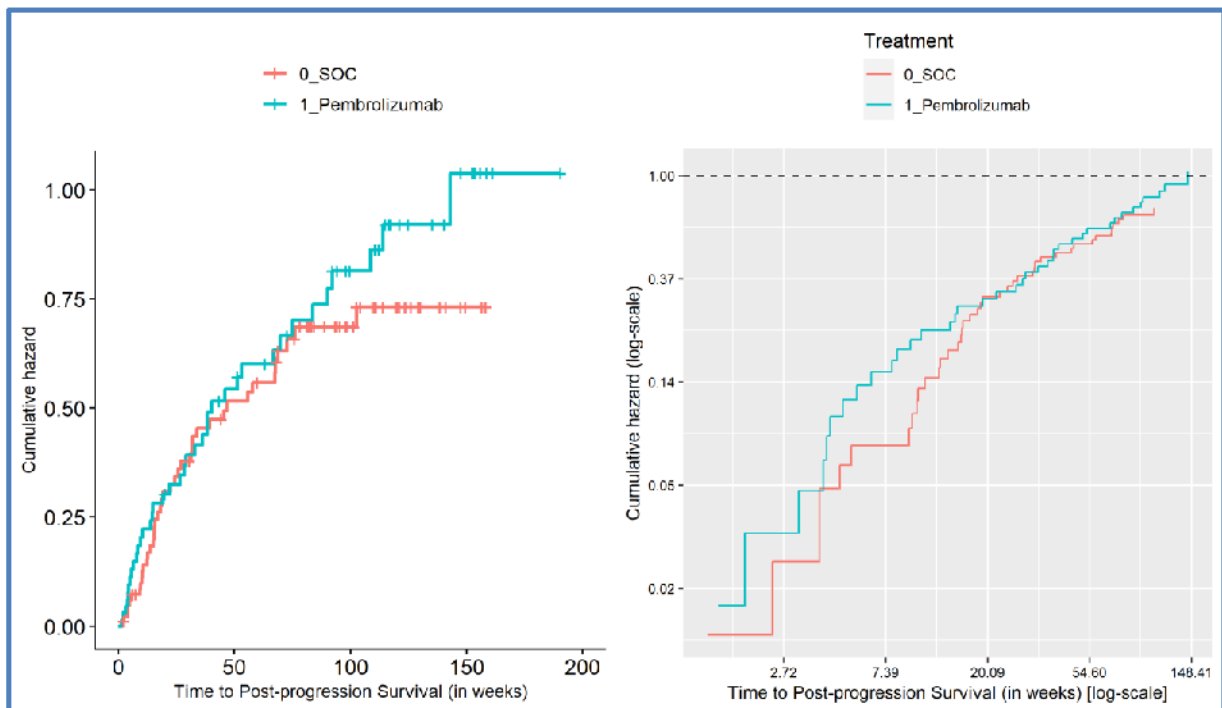
W przypadku krajów (jak Polska i UK), w których pembrolizumab nie jest dostępny w praktyce klinicznej w ramach drugiej linii, istnieje duże prawdopodobieństwo, że efekt *crossover* będzie miał wpływ na dane dla przeżycia po progresji dla leczenia standardowego z badania KN177 i w przypadku potrzeby użycia modelu przejść z 3 stanami zdrowia lub przeprowadzenia dodatkowych analiz w oparciu o tę strukturę modelu, adekwatne jest oparcie przeżycia po progresji dla leczenia standardowego na danych dla przeżycia po progresji dla pembrolizumabu z badania KN177. Oznacza to przyjęcie założenia równego przeżycia po progresji dla pembrolizumabu i leczenia standardowego. **Eksperti kliniczni podczas spotkania komitetu oceniającego NICE dla badania KN177 wskazali, że oczekiwali istotnie lepszego przeżycia po progresji dla pembrolizumabu w porównaniu z leczeniem standardowym. W związku z tym, założenie o podobnym przeżyciu po progresji dla obu ramion leczenia jest bardzo konserwatywne, ponieważ oczekuje się, że stosowanie pembrolizumabu poprawia przeżycie po progresji ze względu na stymulację układu immunologicznego.** Uzasadnienie dla założenia o podobnym przeżyciu po progresji w obu ramionach leczenia opiera się na fakcie, że duży odsetek pacjentów zmienił leczenie na inhibitory PD-L1 (w kolejnej linii leczenia) po leczeniu standardowym w pierwszej linii w badaniu KN177. Jednak założenie to jest bardzo konserwatywne, ponieważ, na podstawie danych z badania KN177, nie wszyscy pacjenci po leczeniu standardowym pierwszej linii przeszli na leczenie inhibitorami PD-L1, chociaż dotyczące ich dane

modelowano tak jakby odnotowano u nich korzyści związane z przeżyciem po progresji wynikające ze stosowania pembrolizumabu (NICE 2021 FAD).

Modelowanie parametryczne przeżycia

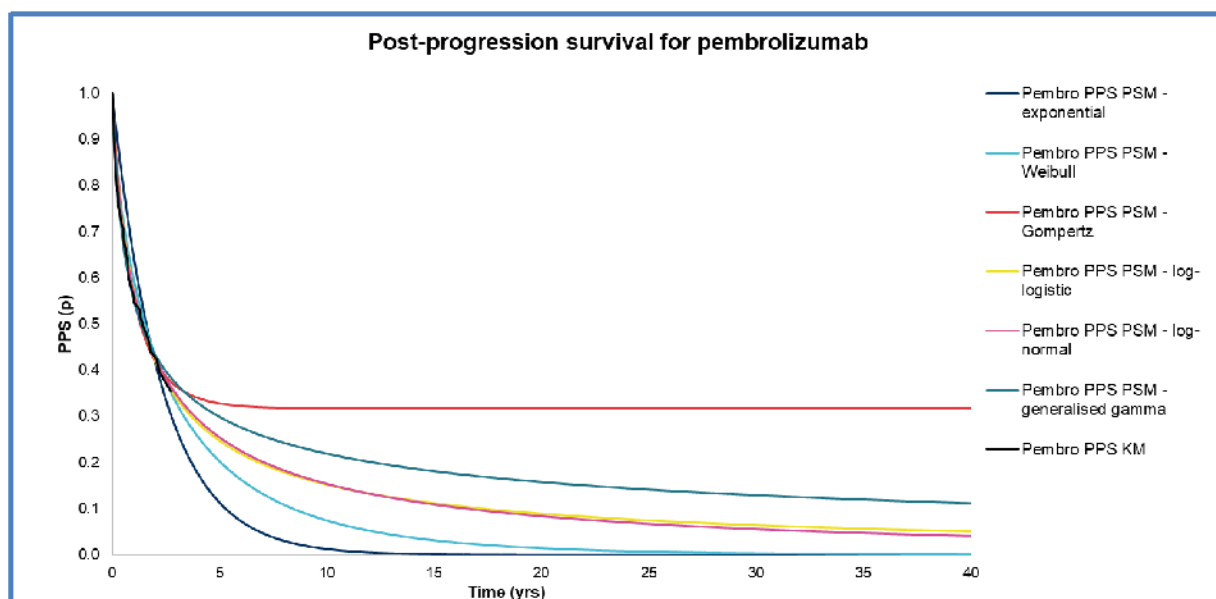
Ze względu na niepełną dojrzałość danych dla przeżycia po progresji z badania KN177, krzywe parametryczne należało dostosowywać do danych w ramieniu pembrolizumabu w celu ekstrapolacji przeżycia po progresji w czasie. Jedynie jednoelementowe modele dostosowywano do danych, ponieważ logarytmiczne skumulowane wykresy ryzyka dla przeżycia po progresji są względnie liniowe w czasie a ten sam model wykorzystano dla obu ramion.

Rys. 20. PPS dla PEM i SoC wg KN177 - skumulowane ryzyko w czasie.



Do danych dla PPS dostosowywano te same rodzaje krzywych parametrycznych, co do danych dla TTP i PFS. Krzywe parametryczne dostosowywane do danych dla przeżycia po progresji dla pembrolizumabu i leczenia standardowego przedstawiono odpowiednio na Rys. 21 i Rys. 22.

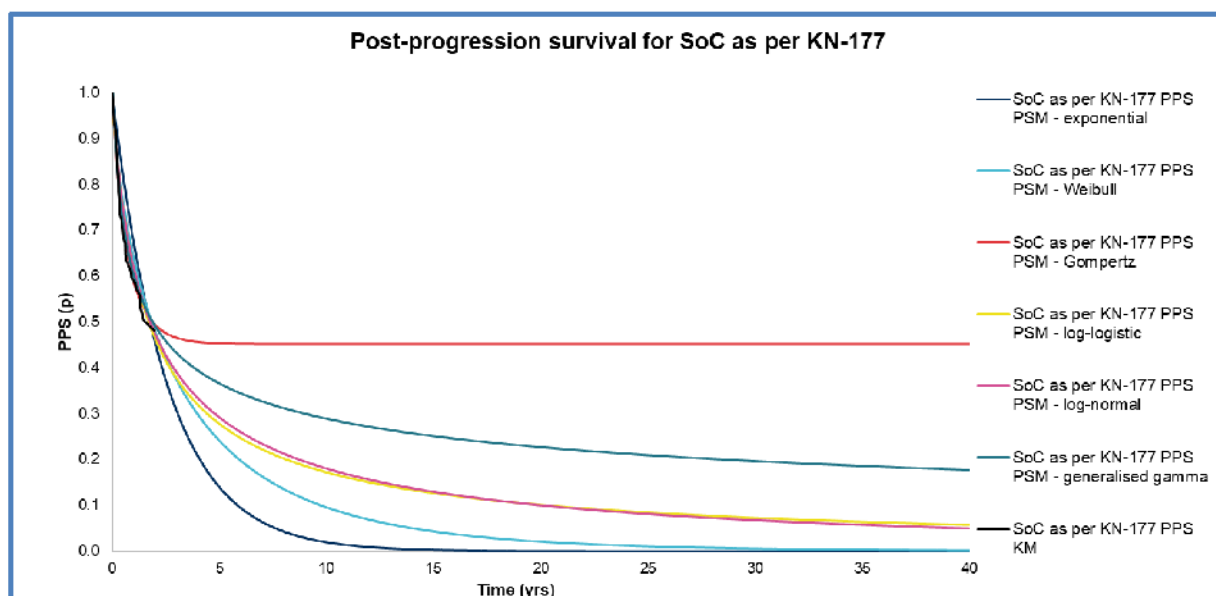
Rys. 21. Krzywe parametryczne dostosowywane do danych PPS dla pembrolizumabu z badania KN177.



Tab. 15. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych PPS dla pembrolizumabu.

Model	AIC	BIC	AIC ranga	BIC ranga
Wykładniczy	441,83	444,00	6	6
Weibulla	436,73	441,08	5	5
Gompertza	434,99	439,34	4	3
Log-logistyczny	434,70	439,05	3	2
Logarytmiczno-normalny (najlepsze dopasowanie)	432,76	437,11	1	1
Uogólniony gamma	433,69	440,21	2	4

Rys. 22. Krzywe parametryczne dostosowywane do danych PPS dla SoC z badania KN177*.



* stosowne dla ramienia z terapią standardową, gdy pembrolizumab i/inne leczenie anty-PD1/PDL1s może być podane jako kolejna terapia w praktyce klinicznej po leczeniu standardowym (nie dotyczy Polski).

Tab. 16. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych PPS dla SoC.*

Model	AIC	BIC	AIC ranga	BIC ranga
Wykładniczy	484,804	487,259	6	6
Weibulla	480,436	485,345	5	5
Gompertza	471,143	476,052	1	1
Log-logistyczny	476,433	481,341	4	4
Logarytmiczno-normalny (najlepsze dopasowanie)	473,536	478,445	3	2
Uogólniony gamma	471,992	479,355	2	3

* stosowne dla ramienia z terapią standardową, gdy pembrolizumab i/inne leczenie anty-PD1/PDL1s może być podane jako kolejna terapia w praktyce klinicznej po leczeniu standardowym (nie dotyczy Polski).

Wybór rodzaju modelu parametrycznego przeżycia do zastosowania w analizie oparto na tych samych kryteriach, co dla TTP z wyjątkiem „Adekwatność metodologiczna stosowania wyników NMA do rodzaju modelu parametrycznego przeżycia”. Tego kryterium nie zastosowano w omawianej sytuacji, ponieważ żadne wyniki NMA nie zostały zastosowane do tych danych. W poniższej tabeli podsumowano wnioski dotyczące wszystkich kryteriów wyboru. Na podstawie wszystkich kryteriów autorzy dokonali wyboru modelu parametrycznego przeżycia **Weibulla** do modelowania przeżycia po progresji w analizie podstawowej. Rozkład logarytmiczno-normalny została użyty w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, ponieważ był to drugi najlepiej dostosowany model i dostarcza on informacji o wpływie bardziej optymistycznego założenia. Bardziej szczegółowe informacje prowadzące do tych decyzji przedstawiono w tekście za tabelą.

Tab. 17. Proces selekcji modelu parametrycznego dla PPS.

Parametryczny model przeżycia	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log-logistyczny	Logarytmiczno-normalny	Uogólniony gamma
Dopasowanie wizualne do danych KM	-	+	+	+	+	+
Wiarygodność kliniczna ekstrapolacji długofalowych	+	+	-	-	-	-
Wiarygodność kliniczna założenia ryzyka	-	+	+	+	+	+
Dopasowanie statystyczne do danych KM	-	+	+	+	+	+
Wybór	-	BC	-	-	SA	-

Dopasowanie wizualne do danych Kaplana-Meiera

W oparciu o wizualną ocenę wszystkie krzywe parametryczne z wyjątkiem wykładniczej są dobrze dopasowane do danych Kaplana-Meiera.

Wiarygodność kliniczna długofalowych ekstrapolacji

W oparciu o przeżycie całkowite wśród 186 pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia w IV stadium raka jelita grubego z MSI-H/dMMR obserwowane w publikacji Tougerona 2020, najbardziej wiarygodnymi opcjami do ekstrapolowania przeżycia po progresji wydają się być krzywe parametryczne Weibulla i wykładnicza, chociaż okres obserwacji w publikacji Tougerona 2020 jest ograniczony (Tougerona 2020). Na koniec, oczekiwane są zgony wśród znacznej większości pacjentów w ciągu 40 lat, biorąc pod uwagę, że średni wiek w momencie rozpoczęcia badania wynosi 61 lat. Jedynie modele wykładniczy i Weibulla spełniają to kryterium.

Wiarygodność kliniczna założeń determinujących typ modelu parametrycznego przeżycia

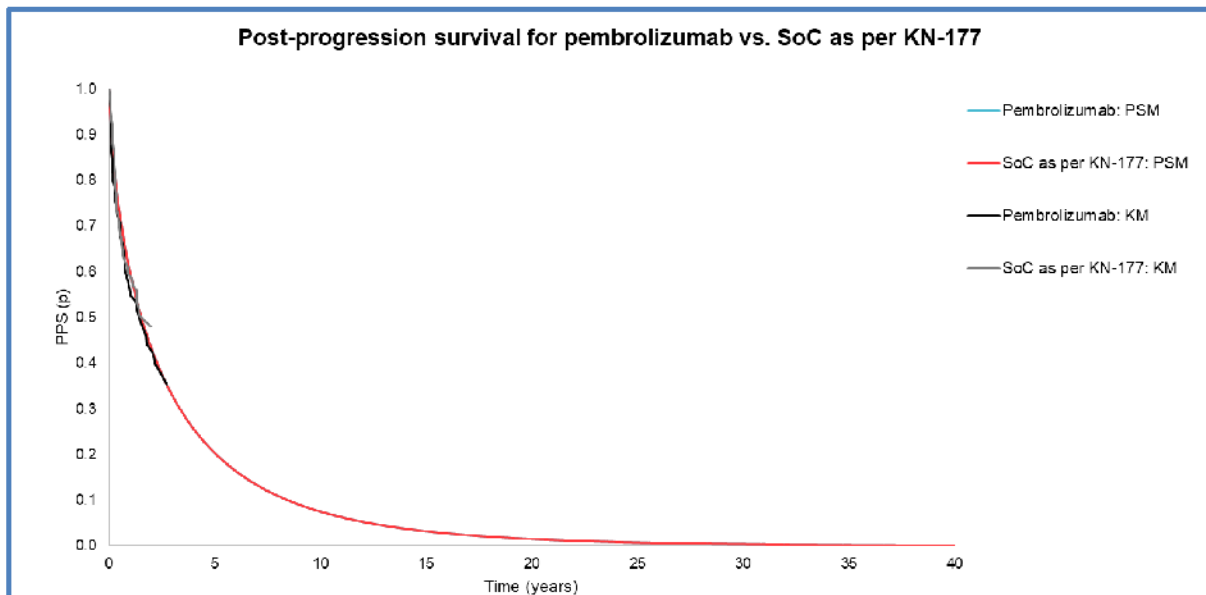
Oczekuje się, że ryzyka dla pembrolizumabu i leczenia standardowego będą ostatecznie spadać w czasie. Nie dotyczy to modeli wykładniczych.

Dopasowanie statystyczne do danych Kaplana-Meiera

Wartości AIC i BIC wszystkich krzywych parametrycznych z wyjątkiem modelu wykładniczego mieszczą się w granicach 5 punktów od najlepiej dopasowanego modelu. W związku z tym dopasowanie statystyczne wszystkich krzywych parametrycznych z wyjątkiem modelu wykładniczego są w przybliżeniu równoważne.

Przeżycie po progresji wykorzystane w analizie przejść dla 3 stanów zdrowia przedstawiono na poniższym wykresie. Dla wszystkich terapii, również komparatorów z meta-analizy sieciowej, założono równe przeżycie po progresji.

Rys. 23. PPS zastosowane w analizie podstawowej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.4.6 Bezpieczeństwo

W analizie podstawowej w obliczeniach kosztów zdarzeń niepożądanych (ZN) uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądanego stopnia 3+, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów leczonych pembrolizumabem lub SoC. Odsetki zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu i leczenia standardowego pochodzą z badania KN177. W przypadku dodatkowego osobnego porównania z panitumumabem w celu oszacowania odsetków dla każdego leczenia (patrz niżej) zastosowano ilorazy szans z NMA. Utracone w związku ze zdarzeniami niepożądanymi QALY opierają się na odsetkach wszystkich zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia i są liczone za pomocą generycznej utraty użyteczności na podstawie badania KN177 dla wszystkich zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia (patrz rozdz. 4.4.7.2). Koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi opierają się na odsetkach określonych zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ i konkretnych kosztach dla danego zdarzenia niepożądanego zaczerpniętych z literatury (patrz rozdz. 4.4.8.4). Wpływ kosztów mniej ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych występujących u mniej niż 5% pacjentów na wyniki efektywności kosztowej jest prawdopodobnie mało istotny i został pominięty.

Tygodniowe odsetki występowania zdarzeń niepożądanych w modelu kosztów-efektywności przedstawiono w poniższej tabeli. Liczbę doświadczonych przez chorych zdarzeń niepożądanych w badaniu KN177 obliczono mnożąc liczbę pacjentów, którzy doświadczyli zdarzenia niepożądanego przez średnią liczbę wystąpień zdarzenia niepożądanego u pacjenta, który doświadczył zdarzenia niepożądanego. Na tej podstawie obliczono tygodniowe odsetki, dzieląc uzyskany wynik przez całkowity czas leczenia w badaniu KN177 (153 pacjentów razy mediana czasu leczenia [redacted] dla pembrolizumabu i 143 pacjentów razy średni czasu leczenia [redacted] dla leczenia standardowego).

Wartości te są konwertowane na wartości użyteczności w skali 0-1 dla każdego stanu zdrowia przez zastosowanie algorytmu z publikacji Shaw 2005 (Shaw 2005). Na podstawie badania KN177 oszacowano osobne zbiory wartości użyteczności dla pacjentów przed progresją niedoświadczających zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, pacjentów przed progresją doświadczających zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia i pacjentów po progresji w ramieniu pembrolizumabu i leczenia standardowego. Zgodnie z analizami wszystkich wyników dla czasu do zdarzenia opartego o progresję status progresji opierał się na progresji w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej (ang. *blinded central imaging vendor review assessed progression*) oraz tych samych zasadach zaślepienia co dla przeżycia wolnego od progresji. Zgodnie z danymi przedstawionymi w poniższej tabeli użyteczności dla pembrolizumabu są numerycznie wyższe niż dla leczenia standardowego. Użyteczności dla stanu wolnego od progresji i stanu wolnego od progresji bez zdarzeń niepożądanych są istotnie wyższe.

W kolejnej tabeli przedstawiono średnie wartości użyteczności dla czasu do zgonu w oparciu o dane z badania KN177. Czas od oceny EQ-5D do zgonu zdefiniowano w postaci liczby dni między datą pomiaru EQ-5D i datą zgonu. Nie włączono oceny początkowej EQ-5D (tj. w momencie włączenia do badania) a podsumowanie dotyczy jedynie pacjentów, którzy zmarli. Niektóre wyniki są sprzeczne z intuicją a obserwowane wartości dla pacjentów w kategorii najbliższej zgonowi są bardzo niskie, w związku z czym analizę uznano za niewystarczająco rzetelną do włączenia do modelu ekonomicznego.

Ze względu na gromadzenie wartości EQ-5D-3L bezpośrednio z badania KN177, mapowanie nie było wymagane.

Tab. 22. Obserwowane użyteczności w oparciu o progresję i status zdarzeń niepożądanych z badania KN177.

Pacjenci	Pembrolizumab (N= 141)					Leczenie standardowe (N=137)					Razem (N=278)				
	n†	m‡	Średnia	SE	95% CI	n†	m‡	Średnia	SE	95% CI	n†	m‡	Średnia	SE	95% CI
Stan wolny od progresji	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stan wolny od progresji bez ZN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stan wolny od progresji ze ZN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Progresja	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); n† = liczba pacjentów z niebrakującą oceną EQ-5D; m‡ = liczba rekordów z niebrakującą oceną EQ-5D;; data odcięcia dla bazy danych: 19.02.2020.

Tab. 23. Obserwowane użyteczności na podstawie czasu do zgonu w badaniu KN177.

Czas od daty oceny EQ-5D do zgonu (dni)	Pembrolizumab (N=46)					Leczenie standardowe (N=61)					Razem (N=107)				
	n†	m‡	Średnia	SE	95% CI	n†	m‡	Średnia	SE	95% CI	n†	m‡	Średnia	SE	95% CI
≥360	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[180, 360)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[30, 180)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<30	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

data odcięcia dla bazy danych: 19.02.2020.

4.4.7.2 Zmniejszenie użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Utraty użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia dla pembrolizumabu i leczenia standardowego opierają się na danych dotyczących użyteczności z badania KN177. Obliczono je przez odjęcie użyteczności dla stanu wolnego od progresji ze ZN” od „stanu wolnego od progresji bez ZN” (patrz rozdz. poprzedni) – [REDACTED]

[REDACTED] Liczbę utraconych QALY dla zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia oszacowano, mnożąc utraty użyteczności przez średni czas trwania zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia dla pembrolizumabu i leczenia standardowego w badaniu KN177, które wyniosły [REDACTED] odpowiednio dla pembrolizumabu i leczenia standardowego (dane wewnętrzne Wnioskodawcy). Skutkuje to utratą QALY na zdarzenie niepożądane stopnia 3+ w wysokości [REDACTED] odpowiednio dla pembrolizumabu i leczenia standardowego.

W analizie podstawowej całkowitą jednorazową utratę QALY z powodu zdarzeń niepożądanych (lub zmniejszenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi) obliczono, najpierw mnożąc odsetki wszystkich zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ (patrz rozdz. 4.4.6) przez straty w zakresie QALY na zdarzenie niepożądane stopnia 3+ w celu otrzymania tygodniowej utraty QALY z powodu zdarzenia niepożądanego, a następnie, mnożąc przez medianę czasów leczenia pembrolizumabem i terapią standardową [REDACTED]

Odsetki zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ dla terapii analizowanych w oparciu o NMA opierają się na odsetkach dla leczenia standardowego i ZN z NMA (patrz rozdz. 4.4.6). Założono, że mediany czasów leczenia terapiami z NMA i utraty QALY na zdarzenie niepożądane stopnia 3+ są takie same, jak dla leczenia standardowego, co wydaje się uzasadnionym założeniem, ponieważ terapie te są podobne do terapii stosowanych w ramach leczenia standardowego w badaniu KN177.

Zgodnie z poniższą tabelą jednorazowa utrata QALY związana ze stosowaniem pembrolizumabu jest porównywalna do utraty dla leczenia standardowego i panitumumabu z NMA.

Tab. 24. Jednorazowe spadki użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych.

Leczenie	Jednorazowa utrata QALY (BC)	Tygodniowa utrata QALY (SA)
Pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie standardowe	[REDACTED]	[REDACTED]
mFOLFOX6 + panitumumab (SA)	[REDACTED]	[REDACTED]

4.4.7.3 Użyteczności przyjęte w analizie

Wartości użyteczności przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli. Użyteczności wykorzystane w stanie wolnym od progresji opierają się na danych użyteczności dla stanu wolnego od progresji bez ZN. Dla pembrolizumabu i leczenia standardowego zastosowano różne wartości, ponieważ 95% przedziały ufności nie pokrywają się. Wyższe wartości użyteczności dla pembrolizumabu można wyjaśnić tym, że podanie pembrolizumabu wiąże się z mniejszym obciążeniem, niż podanie leczenia standardowego. Podczas gdy

pembrolizumab podawany jest w ciągu 1 dnia co 3 tygodnie, leczenie standardowe podawana jest co 2 tygodnie przez 2 dni. Dla stanu „progresja choroby” zastosowano zbiorczą użyteczność po progresji ze względu na brak istotnych statystycznie różnic między ramionami. Obliczenia utraty użyteczności dla zdarzeń niepożądanych objaśniono w poprzednim rozdziale.

Założono, że użyteczności dla terapii z NMA są równe użytecznościom dla SoC, co w opinii pierwotnych autorów modelu jest wiarygodne ze względu na podobieństwo między terapiami w NMA, a terapiami włączonymi do ramienia SoC badania KN177.

Wartości użyteczności zastosowane w modelu PSM są takie same jak w modelu semi-Markowa.

Dokonano również systematycznego przeglądu literatury w celu uzyskania alternatywnych wartości użyteczności stanu zdrowia dla stanów zdrowia przed i po progresji, jednakże uznano, że wśród włączonych badań nie ma odpowiednich wartości użyteczności do zastosowania w niniejszej analizie – dostępne są jedynie użyteczności dla terapii wchodzących w ramię SoC w niniejszej analizie, ale brak dla pembrolizumabu (patrz rozdz. 9.3). Uznano również, że utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych w oparciu o badanie KEYNOTE-177 jest bardziej odpowiednia od przyjmowania wartości dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych z różnych źródeł.

W ramach scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości analizowano wpływ na wyniki przyjęcia użyteczności w stanie wolnym od progresji niezależnie od występowania lub nie ZN (w scenariuszu tym przyjęto brak utraty użyteczności ze względu na ZN) oraz użyteczności w stanie wolnym od progresji bez ZN z badania KEYNOTE-177 w oparciu o taryfy UK (utrata użyteczności również przeliczone dla UK; NICE 2021 CP) - patrz tabela poniżej.

Tab. 25. Wartości użyteczności przyjęte w analizie.

Stan zdrowia	PEM	SoC
Analiza podstawowa (USA, PF bez ZN, uwzgl. utraty użyteczności z powodu ZN)		
Wolny od progresji bez ZN w zależności od leczenia	■	■
Progresja choroby niezależnie od leczenia	■	■
Jednorazowa utrata QALY z powodu zdarzeń niepożądanych	■	■
SA (USA, PF niezależnie od ZN, nie uwzgl. utraty użyteczności z powodu ZN)		
Wolny od progresji w zależności od leczenia*	■	■
Progresja choroby niezależnie od leczenia	■	■
Jednorazowa utrata QALY z powodu zdarzeń niepożądanych**	■	■
SA (UK, PF bez ZN, uwzgl. utraty użyteczności z powodu ZN) - NICE 2021 CP		
Wolny od progresji bez ZN w zależności od leczenia	0,852	0,800
Progresja choroby niezależnie od leczenia	0,730	0,730
Jednorazowa utrata QALY z powodu zdarzeń niepożądanych	0,032	0,044

* niezależnie od występowania ZN; ** w celu uniknięcia podwójnego liczenia; # wartość przyjęta dla PANI+FOLFOX z NMA w analizowanym w ramach SA.

4.4.8 Analizowane koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych – koszty nabycia leków pierwszego rzutu i koszty ich podania, leczenia zdarzeń niepożądanych, standardowego monitorowania, kolejnych linii (po progresji), opieki terminalnej (tzw. opieka końca życia).

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych – większość zachorowań na raka jelita grubego występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu KEYNOTE-177 wyniosła 63 lata w grupie pembrolizumabu (62,5 roku w grupie SoC; Andre 2020).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 10 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka jelita grubego, wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, zleceń dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego ocenianych przez AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (ChPL) lub program lekowy (PL) leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego KEYNOTE-177. Uwzględniono rzeczywiste dawki przyjętych leków w oparciu o badanie KEYNOTE-177 (a w analizie wrażliwości zbadano wpływ braku uwzględnienia RDI na wyniki analizy).

Wszystkie koszty są podawane w PLN i są aktualne na luty 2022 r. i uwzględniają obowiązujące od 1 stycznia 2022 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków w Polsce (Obwieszczenie MZ) oraz dane sprzedażowe NFZ za listopad 2021 r. (Komunikaty DGL, Komunikaty DGL sprzedaż).

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

4.4.8.1 Koszty nabycia leków przed progresją

Dawkowanie pembrolizumabu i leków wchodzących w skład SoC (oraz strukturę SoC) przedstawiono w rozdz. 4.4.1. W analizie podstawowej uwzględniono względną intensywność dawkowania (ang. *relative dose intensity*, RDI) dla PEM i SoC z badania KN177 (w związku z pomijaniem dawek lub ich redukcją w rzeczywistości), aby zapewnić, że modelowane koszty są zgodne z danymi dotyczącymi skuteczności zastosowanymi w modelu - patrz tabela poniżej. W analizie wrażliwości sprawdzono wpływ na wyniki braku uwzględnienia RDI.

Tab. 26. Względna intensywność dawkowania przyjęta w modelu.

Lek	Redukcja dawki (tj. RDI) - średnia (SD)	Źródło
Pembrolizumab	██████████	██████████
SoC*	██████████	

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); * oraz dla leków po progresji (założenie).

Koszty za mg leków uwzględnionych w analizie zebrano w poniższej tabeli. Koszty pembrolizumabu przyjęto ██████████ ██████████ Koszty pozostałych leków przyjęto w oparciu o dane NFZ (komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2021 r.; dostępne dla bewacyzumabu, folinianu wapnia, fluorouracylu, irynotekanu i oksaliplatyny; Komunikaty DGL) i przetargi publiczne (zakup i dostawa produktów leczniczych dostępnych w ramach programów lekowych do trzech lokalizacji UCK WUM; pozostałe leki, tj. cetuksymab i panitumumab oraz leki z kolejnych linii - aflibercept i triflurydyna + typiracyl; Przetargi publiczne).

Tab. 27. Koszty jednostkowe leków.

Lek	Koszt za mg, PLN/mg	Źródło
Pembrolizumab	██████████	██████████
Fluorouracyl	0,01	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2021 r. (Komunikaty DGL)
Leukoworyna	0,17	
Oksaliplatyna	0,45	
Irynotekan	0,29	
Bewacyzumab	5,16	
Cetuksymab	5,31	Zakup i dostawa produktów leczniczych dostępnych w ramach programów lekowych do trzech lokalizacji UCK WUM (Przetargi publiczne)
Panitumumab	10,69	
Aflibercept	14,18	
Triflurydyna + typiracyl	8,02	

Koszty leków na podanie (z uwzględnieniem dawkowania z Tab. 6) zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 28. Koszty leków na podanie.

Leczenie	Lek	Koszt, PLN/ tydz.
Schematy stosowane w pierwszej linii		
FOLFOX (BC - mFOLFOX6/ SA - FOLFOX-4)	Fluorouracyl bolus	██████
	Fluorouracyl infuzja ciągła	██████
	Leukoworyna	██████
	Oksaliplatyna	██████

Leczenie	Lek	Koszt, PLN/ tydz.
FOLFIRI	Irynotekan	████
	Fluorouracyl bolus ciągła	████
	Fluorouracyl infuzja	████
	Leukoworyna	████
Cetuksymab (+ FOLFOX/ FOLFIRI*)	Cetuksymab pierwsza dawka	████
	Cetuksymab kolejne dawki (BC - CET Q1W)	████
	Cetuksymab kolejne dawki (SA - CET Q2W)	████
Bewacyzumab (+ FOLFIRI*)	Bewacyzumab	████
Panitumumab (+ FOLFOX/ FOLFIRI*)	Panitumumab	████
Schematy stosowane w kolejnych liniach		
Bewacyzumab (+ FOLFOX-4*)	Bewacyzumab	████
Cetuksymab w monoterapii	Cetuksymab pierwsza dawka	████
	Cetuksymab kolejne dawki (BC - CET Q1W)	████
	Cetuksymab kolejne dawki (SA - CET Q2W)	████
Panitumumab w monoterapii	Panitumumab	████
Aflibercept (+FOLFIRI*)	Aflibercept	████
Trifluridinum + tipiracilum	Trifluridinum + tipiracilum	████

* patrz FOLFOX/FOLFIRI na początku tabeli.

Koszty nabycia leków przed progresją w poszczególnych ramionach przyjęte w modelu podsumowano w poniższej tabeli. Koszty SoC obliczono, mnożąc koszty poszczególnych terapii przez odpowiednie proporcje pacjentów otrzymujących każde leczenie, które przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 29. Koszty leków na podanie.*

Terapia	Koszt tygodniowy w PLN i częstość uwzględniania w modelu
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████
SA - różne warianty	
BC (z CET Q1W, mFOLFOX6 i strukturą wg ankiety)	████████████████████
SA (z CET Q2W, mFOLFOX6 i strukturą wg ankiety)	████████████████████
SA (z CET Q1W, FOLFOX-4 i strukturą wg ankiety)	████████████████████
SA (z CET Q1W, mFOLFOX6 i strukturą wg KN177)	████████████████████

* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; ** bez CET; *** CET.

4.4.8.3 Koszty monitorowania

Koszty monitorowania w ramach programu lekowego przyjęto w oparciu o Zarządzenie nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 listopada 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Koszty monitorowania dla chemioterapii (poza programem lekowym) przyjęto w oparciu o Zarządzenie nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Tab. 32. Koszty monitorowania w programie lekowym i poza programem lekowym.

Kategoria	Koszt roczny na pacjenta*, PLN	Źródło
Program lekowy (PEM, cetuksymab, panitumumab, bewacyzumab, aflibercept, trifluridinum + tipiracilum ± FOLFOX/FOLFIRI)	3 579,50	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (wg Zarządzenia nr 190/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; Zarządzenia Prezesa NFZ)
Chemioterapia poza programem lekowym (FOLFOX, FOLFIRI)	3 244,80 (tj. 270,4 × 12 mies.**)	okresowa ocena skuteczności chemioterapii (wg Zarządzenia nr 72/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; Zarządzenia Prezesa NFZ)

* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; ** w związku z częstością podać leków i zapisami dotyczącymi częstości monitorowania w programie lekowym.

W związku z tym, że w skład SoC oraz w skład leczenia po progresji wchodzi terapie stosowane w ramach programu lekowego jak i poza nim (patrz rozdz. 4.4.1 i 4.4.8.5) powyższe koszty zastosowano do odpowiednich odsetków chorych stosujących terapie w programie lekowym i poza nim w celu otrzymania kosztu monitorowania w różnych stanach w zależności od ramienia przyjętego w modelu.

Tab. 33. Koszty monitorowania przyjęte w modelu - miesięczne/ tygodniowe.*

	Ramię PEM	Ramię SoC BC (SA)**	Ramię PANI - SA	Źródło
Przed progresją	298,29/ 68,60	287,41/ 66,10 (293,03/ 67,39)	298,29/ 68,60	Iloczyn kosztów w programie i poza nim (Tab. 32) oraz odsetków terapii stosowanych w programie i poza nim (Tab. 5)
Po progresji	274,65/ 63,16	269,81/ 62,05 (268,73/ 61,80)	271,55/ 62,45	Iloczyn kosztów w programie i poza nim (Tab. 32) oraz odsetków terapii stosowanych w programie i poza nim (Tab. 36)

* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; ** struktura leczenia wg badania ankietowego w BC (wg KN177 w SA).

4.4.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane mają wpływ zarówno na koszty, jak i wyniki zdrowotne i zostały w związku z tym uwzględnione w modelu. Uwzględniono najważniejsze ciężkie zdarzenia niepożądane (zdefiniowane jako te o stopniu ≥ 3 występujące z $\geq 5\%$ częstością w ramieniu PEM lub SoC) z badania KEYNOTE-177.

Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych takich jak: niedokrwistość, neutropenia, biegunka, zmęczenia i hipokaliemia przyjęto koszty w oparciu o opublikowane analizy ekonomiczne we wskazaniu raka jelita grubego (AE Lonsurf 2017, AE Vectibix 2017, AE Erbitux 2020 i AE Avastin 2014). Koszt dla hiponatremii przyjęto analogicznie jak dla hipokaliemii. Koszty pozostałych zdarzeń (w związku z ich brakiem w zleceniach dla RJG) przyjęto na podstawie analiz ekonomicznych w chorobach nowotworowych opublikowanych 2021 r. (Avastin 2021, Tecentriq 2021, Imfinzi 2021, Zejula 2021; AOTMiT BIP).

W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tab. 34. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ, PLN	Koszt jednostkowy z perspektywy wspólnej, PLN	Źródło
Niedokrwistość	1 067,14	1 067,14	AE Lonsurf 2017*
Neutropenia	1 514,99	1 514,99	AE Vectibix 2017*
	178,19	182,59	AE Lonsurf 2017*
	617,66	617,66	AE Avastin 2014*
	770,28	771,75	średnia przyjęta do analizy
Biegunka	561,99	566,13	AE Vectibix 2017*
	52,96	55,73	AE Lonsurf 2017*
	41,99	46,09	AE Avastin 2014*
	218,98	222,65	średnia przyjęta do analizy
Ból brzucha	510,76	510,76	Avastin 2021/Tecentriq 2021
Zmęczenie	269,40	269,40	AE Lonsurf 2017*
	41,36	41,36	AE Erbitux 2020*
	4,72	4,72	AE Lonsurf 2017*
	105,16	105,16	średnia przyjęta do analizy
Obniżona liczba neutrofilii	75,00	75,00	Imfinzi 2021, Zejula 2021
Hiponatremia	297,07	312,70	przyjęto jak dla hipokaliemii
Hipokaliemia	297,07	312,70	AE Vectibix 2017*
Nadciśnienie	1 572,21	1 572,21	Avastin 2014*

* z uwzględnieniem inflacji cen towarów i usług konsumpcyjnych (zgodnie z danymi GUS) - przyjęto, że koszty pierwotne są aktualne na rok zlecenia.

Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano jako iloczyn liczby poszczególnych zdarzeń niepożądanych na tydzień (patrz rozdz. 4.4.6) oraz kosztów jednostkowych ZN (patrz tabela powyżej), a następnie przemnożone przez medianę czasu

leczenia PEM ([REDACTED]) i SoC ([REDACTED])
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przypisywane są jednorazowo każdemu z ramion (patrz tabela poniżej).

Tab. 35. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - perspektywa NFZ/perspektywa łączna NFZ i pacjenta.

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Koszt na tydzień*	Mediana czasu leczenia, mies.**	Koszt jednorazowy do modelu***
Pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
mFOLFOX6 + panitumumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* iloczyn liczby poszczególnych zdarzeń niepożądanych na tydzień (patrz rozdz. 4.4.6) oraz kosztów jednostkowych ZN (patrz tabela powyżej); ** z KN177 (dane wewnętrzne Wnioskodawcy); *** 0,00 PLN w SA.

4.4.8.5 Koszty leczenia po progresji

Skład terapii stosowanych po progresji (upraszczająco bez podziału na kolejne linie leczenia) oszacowano na podstawie badanie ankietowego (patrz rozdz. 9.1) - różni się dla PEM i SoC (i PANI; patrz tabela poniżej).

Tab. 36. Terapie stosowane po progresji wg ekspertów klinicznych.

Terapie	Po PEM	Po SoC	Po PANI (SA)
Brak aktywnego leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
FOLFOX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
FOLFIRI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Aflibercept+FOLFIRI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bewacyzumab + FOLFOX-4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cetuksymab w monoterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Panitumumab w monoterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Trifluridinum + tipiracilum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty leków przyjęto w oparciu o dane NFZ (komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2021 r.; dostępne dla bewacyzumabu,

folinianu wapnia, fluorouracylu, irynotekanu i oksaliplatyny; Komunikaty DGL) i przetargi publiczne (zakup i dostawa produktów leczniczych dostępnych w ramach programów lekowych do trzech lokalizacji UCK WUM; pozostałe leki, tj. cetuksymab i panitumumab, aflibercept i triflurydyna + typiracyl; Przetargi publiczne). Koszty za mg leków uwzględnionych w analizie zebrano w Tab. 27. W przypadku braku aktywnego leczenia przyjęto koszty zerowe (założenie upraszczające - taki sam odsetek chorych we wszystkich ramionach).

Koszty podania terapii stosowanych w ramach programu lekowego przyjęto w oparciu o Zarządzenie nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 listopada 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Koszty podania dla chemioterapii (poza programem lekowym) przyjęto w oparciu o Zarządzenie nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (patrz Tab. 30; Zarządzenia Prezesa NFZ).



Tab. 37. Koszty nabycia i podania terapii stosowanych w kolejnych liniach.*

Terapie	Koszt na podanie, PLN	Częstość podań	Koszt na tydzień, PLN	Koszt jednorazowy, PLN
Koszty nabycia terapii				
FOLFOX**	██████	Co 2 tyg.	██████	██████
FOLFIRI	██████	Co 2 tyg.	██████	██████
Aflibercept+FOLFIRI	██████	Co 2 tyg.	██████	██████
Bewacyzumab + FOLFOX-4	██████	Co 2 tyg.	██████	██████
Cetuksymab w monoterapii***	██████	Co 1 tydz.	██████	██████
Panitumumab w monoterapii	██████	Co 2 tyg.	██████	██████
Trifluridinum + tipiracilum	██████	Co 4 tyg.	██████	██████
Koszty podania terapii				
FOLFOX	██████	Co 2 tyg.	██████	██████
FOLFIRI	██████	Co 2 tyg.	██████	██████
Aflibercept+FOLFIRI	██████	Co 2 tyg.	██████	██████
Bewacyzumab + FOLFOX-4	██████	Co 2 tyg.	██████	██████
Cetuksymab w monoterapii	██████	Co 1 tydz.	██████	██████
Panitumumab w monoterapii	██████	Co 2 tyg.	██████	██████
Trifluridinum + tipiracilum	██████	Co 4 tyg.	██████	██████

* założono brak kosztów związanych z brakiem aktywnego leczenia; ** FOLFOX-4 (SA) odpowiednio ██████ ██████ ██████; *** CET Q2W (SA) koszt nabycia leku na podanie ██████, częstość podań co 2 tyg.

Koszty jednorazowe dla PEM i SoC (i PANI) z uwzględnieniem struktury leczenia po progresji (patrz Tab. 36) zebrano w poniższej tabeli. W ramach analizy wrażliwości koszty leczenia po progresji odchyłono o $\pm 10\%$.

Tab. 38. Koszty łączne leczenia kolejnych linii.*

Terapie	Po PEM**		Po SoC (BC)**		Po SoC (SA)***		Po PANI (SA)	
	Koszt nabycia terapii, PLN	Koszt podania terapii, PLN	Koszt nabycia terapii, PLN	Koszt podania terapii, PLN	Koszt nabycia terapii, PLN	Koszt podania terapii, PLN	Koszt nabycia terapii, PLN	Koszt podania terapii, PLN
FOLFOX	■	■	■	■	■	■	■	■
FOLFIRI	■	■	■	■	■	■	■	■
Aflibercept+FOLFIRI	■	■	■	■	■	■	■	■
Bewacyzumab + FOLFOX-4	■	■	■	■	■	■	■	■
Cetuksymab w monoterapii	■	■	■	■	■	■	■	■
Panitumumab w monoterapii	■	■	■	■	■	■	■	■
Trifluridinum + tipiracilum	■	■	■	■	■	■	■	■

* takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; ** w ramach analizy wrażliwości koszty leczenia po progresji odchyłono o $\pm 10\%$; *** przy strukturze SoC jak z badania ankietowego / jak z KN177.

4.4.8.6 Koszty opieki terminalnej

Opieka końca życia została uwzględniona w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu, aby uwzględnić dodatkowe koszty związane z intensywną opieką w miesiącach poprzedzających zgon. Koszt opieki terminalnej przyjęto w oparciu o najnowsze zlecenie w średnią ze zleceń dla RJG do AOTMiT (AOTMiT BIP).

W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty opieki końca życia.

Tab. 39. Koszt opieki końca życia.

Koszt jednostkowy*, PLN	Źródło**
5 260,26	AE Avastin 2017**
5 176,64	AE Vecitibix 2017**
3 955,75	AE Lonsurf 2017**
3 466,23	AE Stivarga 2015**
3 227,87	AE Avastin 2014**
4 217,35 (BC)/0,00 (SA)	średnia przyjęta do analizy

* takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy NFZ i pacjenta; z uwzględnieniem inflacji cen towarów i usług konsumpcyjnych (zgodnie z danymi GUS) - przyjęto, że koszty pierwotne są aktualne na rok zlecenia.

4.4.9 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2021).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

4.4.10 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 40. Parametry modelu.

Parametr	Wartość	Uzasadnienie - rozdz.
Model	Przejsć między stanami	4.4.2
Perspektywa	NFZ w BC i NFZ+pacjenta w SA	4.2
Horyzont czasowy	Dożywni (30 lat)	4.3
Charakterystyka populacji	Z badania KEYNOTE-177	4.4.3
Skuteczność - przyjęte rozkłady	Dopasowane do danych z KEYNOTE-177: TTP wykładniczy, PFS wykładniczy, PPS Weibulla	4.4.4
Prawdopodobieństwo ZN	Z badania KEYNOTE-177	4.4.6
Użyteczności	Z badania KEYNOTE-177	4.4.7
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	Z badania KEYNOTE-177	4.4.7.2
Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych	Badania kliniczne, dane literaturowe, przetargi publiczne, badanie ankietowe	4.4.8
Dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne	4.4.9

4.5 Walidacja modelu

W ramach walidacji przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną oraz konwergencji.

Weryfikacja podczas tworzenia modelu globalnego: Podczas niezależnych aktywności mających na celu zapewnienie jakości, ekonomii zdrowia niezaangażowani w proces powstawania modelu, dokonali przeglądu pod kątem błędów programistycznych, niespójności i wiarygodności danych wejściowych i wyników. Model sprawdzono również z listą kontrolną powszechnych błędów w zakresie modelowania a założenia zostały zakwestionowane. Ponadto, z perspektywy technicznej i metodologicznej przeglądu modelu dokonał zewnętrzny ekonomista niezwiązany z firmą, która opracowała model.

Weryfikacja podczas adaptacji do warunków polskich: Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację przystosowanego do polskich warunków modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie ujawniono błędów w formułach i działaniu modelu, otrzymane wyniki są takie jakie oczekiwano w zależności od tego jakie parametry testowano.

Walidacja wewnętrzna

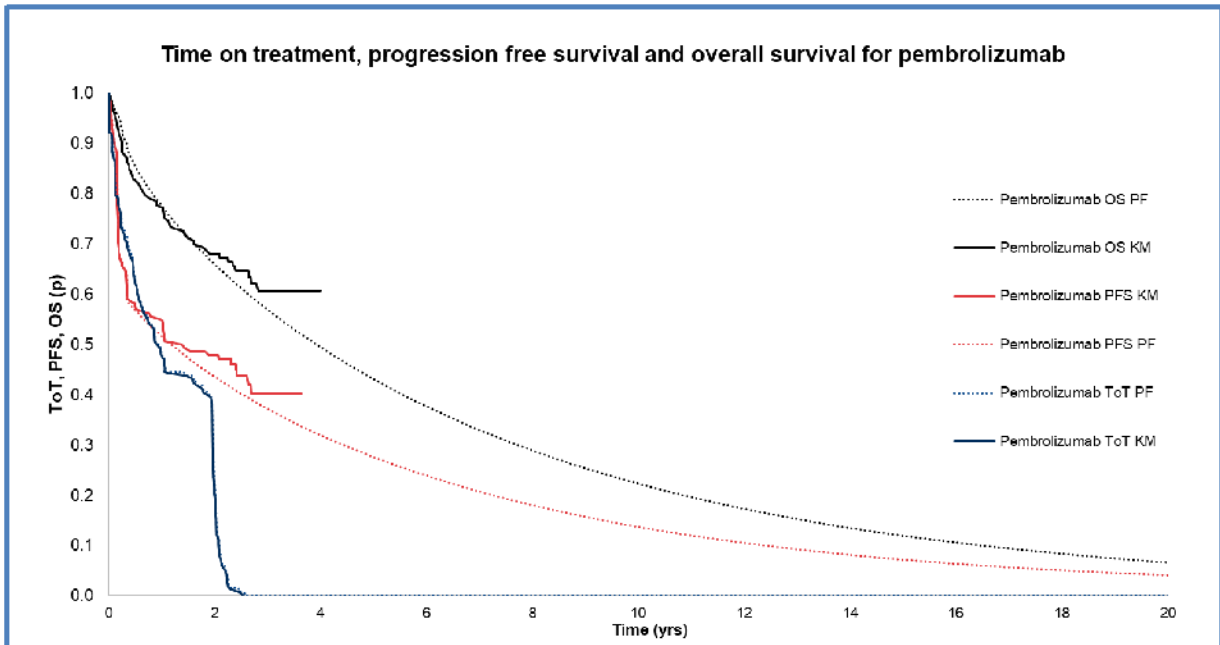
Dane wyjściowe modelu porównano z wynikami badania klinicznego. Na [REDACTED] przedstawiono czas trwania leczenia, przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite dla pembrolizumabu obserwowane w badaniu NK177 vs modelowane w analizie wrażliwości przy pomocy modelu przeżycia podzielonego. Obserwowane przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite zastosowano w modelu jako dane wejściowe. Modelowane i obserwowane przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite dla pembrolizumabu dobrze się pokrywają. Obserwowany czas trwania leczenia wykorzystano w modelu jako dane wejściowe, co oznacza, że można było oczekiwać idealnego dopasowania między modelowanym i obserwowanym czasem trwania leczenia.

Na kolejnym wykresie przedstawiono takie same porównania dla leczenia standardowego, na którym widać, że obserwowany czas trwania leczenia i przeżycie wolne od progresji dobrze się pokrywają. Modelowane całkowite przeżycie jest mniej korzystne niż obserwowane w badaniu KN177, ale ze względu na silny wpływ przejść pacjentów z ramienia leczenia standardowego do ramienia pembrolizumabu na przeżycie całkowite w badaniu KN177 było to spodziewane. Modelowane przeżycie całkowite pokrywa się dobrze z danymi dla przeżycia całkowitego skorygowanymi o przejścia między stanami zdrowia wykorzystanymi jako dane wejściowe w modelu przeżycia podzielonego.

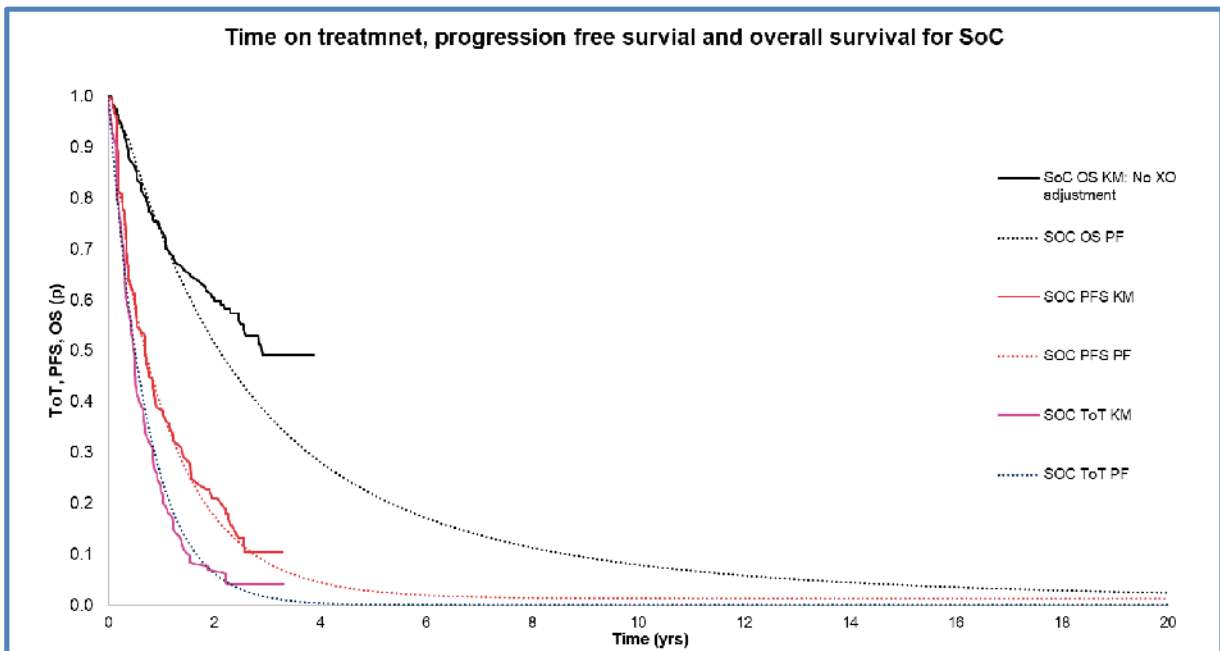


Na powyższych wykresach przedstawiono czas trwania leczenia, przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite obserwowane dla pembrolizumabu w badaniu KN177 vs modelowane w analizie modelu przejść z 5 stanami zdrowia. Z kolei na dwóch kolejnych wykresach poniżej przedstawiono czas trwania leczenia, przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite obserwowane dla pembrolizumabu w badaniu KN177 vs modelowane w analizie modelu przejść z 3 stanami zdrowia. Ze względu na fakt, że obserwowane przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite zastosowano w modelu jako dane wejściowe, oczekiwane było idealne dopasowanie między modelowanymi i obserwowanymi danymi.

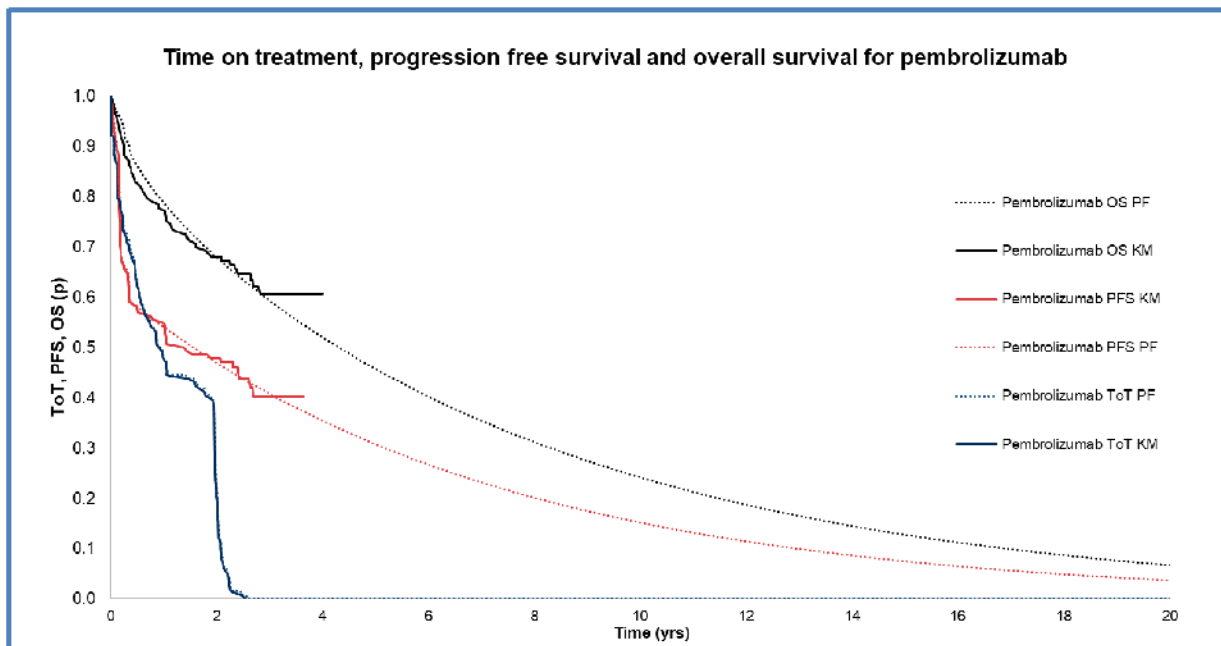
Rys. 28. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla pembrolizumabu obserwowane w badaniu KN177 vs modelowane w modelu przejść z 5 stanami zdrowia.



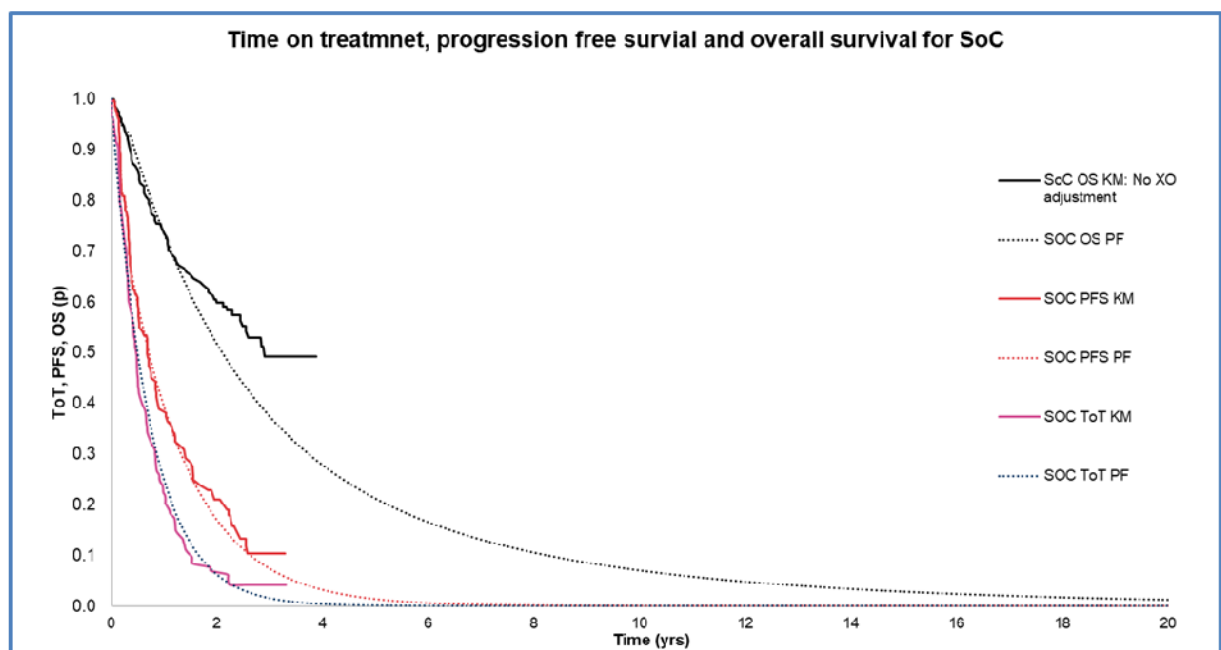
Rys. 29. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla leczenia standardowego obserwowane w badaniu KN177 vs modelowane w modelu przejść z 5 stanami zdrowia.



Rys. 30. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla pembrolizumabu obserwowane w badaniu KN177 vs modelowane w modelu przejść z 3 stanami zdrowia.



Rys. 31. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla leczenia standardowego obserwowanego w badaniu KN177 vs modelowane w modelu przejść dla 3 stanów zdrowia.



Walidacja zewnętrzna

Dane dla przeżycia całkowitego uzyskane z dużej kohorty pacjentów otrzymujących leczenie w IV stadium raka jelita grubego z MSI-H/dMMR we Francji w latach 2007-2017, raportowane przez Tougeron i wsp. (Tougeron 2020), wykorzystano do wybrania najodpowiedniejszych modeli parametrycznych do ekstrapolacji danych dla przeżycia po progresji, do modelu

przejsć między stanami zdrowia i przeżycia całkowitego dla modelu przeżycia podzielonego (patrz rozdz. 4.4.4.3).

Ponadto, przeżycie całkowite modelowane za pomocą modelu przeżycia podzielonego pokrywa się dobrze z całkowitym przeżyciem obserwowanym wśród pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia zgodnie z Tougeron 2020 (patrz Rys. 27).

W modelu ekonomicznym walidacji poświęcona jest osobno zakładka „Validation”.

Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 9.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności/ kosztów-konsekwencji dla pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami (patrz rozdz. 1),
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak przedstawienia kosztów i efektów stosowania pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Do dnia 03.01.2022 r. nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz raportów HTA dla pembrolizumabu w monoterapii, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Jednakże, w ramach wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych (patrz Analiza problemu decyzyjnego), zidentyfikowano raport NICE i CADTH dla PEM w I rzucie leczenia mCRC z MSI-H/dMMR w porównaniu m.in. z SoC (a także i panitumumabem +/- chemioterapią; CADTH 2021, NICE 2021 CP). Przy porównywaniu wyników należy pamiętać o odmiennej specyfice analiz ekonomicznych w poszczególnych krajach - różne stopy dyskontowe i koszty specyficzne dla danego kraju. Ponadto w niniejszym modelu przyjęto strukturę SoC właściwą dla praktyki polskiej. Horyzont czasowy przyjęty w analizach był najdłuższy w analizie NICE (40 lat) a najkrótszy w CADTH (15 lat; w ocenie CADTH zaznaczono, że nie był to właściwie

dobrany horyzont czasowy, tj. nie odpowiadał w rzeczywistości dożywotniemu - CADTH zmieniło horyzont na 30 lat). W CADTH przyjęto do analizy podstawowej 3-stanowy model podzielonego przeżycia a nie przejść pomiędzy stanami jak w NICE i obecnej analizie. W analizie do NICE Wnioskodawca złożył pierwotnie 5-stanowy model przejść między stanami, jednakże na prośbę ERG usunięto stany dotyczące stanów po operacji, tj. zaktualizowano model Markowa do 3-stanowego modelu przejść między stanami (NICE 2021). W analizie złożonej do CADTH ICUR w analizie podstawowej wyniósł 48 980 \$/QALY dla PEM vs SoC zgodnie z założeniami przyjętymi przez Wnioskodawcę (tj. poniżej progu 50 000 \$/QALY) a wg analizy podstawowej CADTH 62 090 \$/QALY (tj. powyżej progu 50 000 \$/QALY). Wyniki w porównaniu z panitumumabem były znacznie lepsze (CADTH 2021). Wyniki w przypadku NICE to 8 925 £/QALY dla PEM vs SoC (dla 5-stanowego modelu przejść między stanami). Nie przedstawiono wyników po aktualizacji i zmianach wprowadzonych przez ERG, jednakże zgodnie z wnioskiem NICE ICUR dla pembrolizumabu byłby wyższy w porównaniu ze wszystkimi lekami porównawczymi, ale pozostawałby poniżej 20 000 GBP na zyskany QALY. Stwierdzono zatem, że pembrolizumab jest opcją opłacalną kosztowo w stosunku do wszystkich komparatorów (NICE 2021).

4.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 4.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 4.6.2).

4.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (tj. skuteczności, użyteczności, kosztów, długości horyzontu czasowego, struktury SoC w oparciu o badanie KN177 - w związku z brakiem w tym przypadku panitumumabu w SoC wyniki vs PANI pokazane osobno na podstawie wyników metaanalizy sieciowej - patrz SA1 i SA2). Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 41 Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności (PEM vs SoC).

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	komparator PANI	uwzględniony w SoC jako lek o porównywalnej skuteczności do CET	osobny komparator na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (dodatkowe porównanie)	2, 4.4.1
SA 2	struktura SoC	praktyka w Polsce (wg badania ankietowego)	badanie KEYNOTE-177	4.4.1
SA 3	schemat FOLFOX	mFOLFOX6 (jak w KEYNOTE-177, brak wskazania w programie lekowym i PTOK 2020)	FOLOFX-4* (PTOK 2015)	4.4.1 i 4.4.8.1
SA 4	dawkowanie CET	CET Q1W (pierwszy wymieniony w programie lekowym)	CET Q2W (drugi wymieniony w programie lekowym)	4.4.1 i 4.4.8.1
SA 5	powierzchnia i masa ciała	██████████ (KEYNOTE-177)	1,84 m ² i 74,67 kg (Zlecenie 84/2020)	4.4.3
SA 6	RDI	uwzględnienie RDI (zgodnie z KEYNOTE-177)	pełne dawkowanie (założenie)	4.4.8.1
SA 7	dawkowanie PEM	PEM Q3W (jak w KEYNOTE-177 i ChPL)	PEM Q6W (alternatywne dawkowanie z ChPL)	4.4.1
SA 8	perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	4.2
SA 9	koszty po progresji	wg szacunków (w oparciu o wyniki badania ankietowego)	zwiększone o 10% (założenie arbitralne)	4.4.8.5
SA 10			zmniejszone o 10% (założenie arbitralne)	
SA 11	koszty leczenia ZN	wg zleceń w RJG (AOTMiT BIP) skorygowanych o inflację (GUS inflacja)	brak (założenie)	4.4.8.4
SA 12	koszty opieki terminalnej	wg zleceń w RJG (AOTMiT BIP) skorygowanych o inflację (GUS inflacja)	brak (założenie)	4.4.8.5
SA 13	rozkład TTP	Wykładniczy (najlepiej dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	Weibulla (drugi dobrze dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	4.4.4.1
SA 14	rozkład PFS	Wykładniczy (najlepiej dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	Weibulla (drugi dobrze dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	4.4.4.2
SA 15	rozkład PPS	Weibulla (najlepiej dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	Logarytmiczno-normalny (drugi dobrze dopasowany zgodnie z analizowanymi kryteriami)	4.4.4.3
SA 16	struktura modelu	przejdź między stanami (najbardziej)	przeżycia podzielonego (alternatywna równie)	wyjaśnienie wyboru patrz rozdz. 4.4.2

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
		odpowiedni w polskich warunkach)	powszechna struktura w tego typu analizach)	
SA 17	horyzont czasowy	30 lat (dożywotni)	skrócony o 1/3 do 20 lat (założenie, jak w AE Vectibix 2017)	4.3
SA 18	dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne (Wytyczne AOTMiT)	brak dyskontowania	4.4.9
SA 19	użyteczności	KEYNOTE-177 z uwzgl. taryf USA - PF bez ZN, uwzgl. utraty użyteczności z powodu ZN (jak w modelu globalnym)	KEYNOTE-177 z uwzgl. taryf USA - PF niezależnie od ZN, nie uwzgl. utraty użyteczności z powodu ZN (alternatywne podejście)	4.4.7.3
SA 20			KEYNOTE-177 z uwzgl. taryf UK - PF bez ZN, uwzgl. utraty użyteczności z powodu ZN (NICE 2021 CP)	4.4.7.3

* nie dotyczy schematu bewacyzumab + FOLFOX-4 w kolejnych liniach leczenia (wyraźnie wskazany schemat w tym przypadku w programie lekowym).

4.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji, symulacja Monte-Carlo).

W każdej iteracji dane wejściowe modelu były losowo wybierane z określonych rozkładów. W przypadku braku danych na temat zmienności wokół średnich danych wejściowych przyjęto, że błędy standardowe dla tych parametrów są równe 10% średnich danych wejściowych z analizy podstawowej.

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim pembrolizumab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Tab. 42. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

Parametr	Rozkład
Bezpieczeństwo (chorzy, którzy doświadczyli ZN), użyteczności stanów zdrowia	beta
Bezpieczeństwo (średnia liczba epizodów ZN na pacjenta, czas trwania ZN), parametry kosztowe	normalny

4.7 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Analizę progową przeprowadzono zarówno dla analizy podstawowej jak i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, [REDACTED], przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **166 758 PLN/QALY** (AOTMiT próg). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

5 Wyniki analizy

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania opłacalności stosowania pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, w porównaniu z FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, tj. z obecną opieką standardową w Polsce.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 4.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 4.7).

Ponadto przedstawiono wyniki dodatkowego porównania pembrolizumabu w monoterapii z panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią.

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu pembrolizumabu w porównaniu ze standardową opieką.

Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy NFZ w związku ze znikomym partycypowaniem pacjenta w kosztach leczenia (patrz rozdz. 4.2). Wyniki z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta stanowiły scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości.

5.1 Analiza podstawowa

Leczenie PEM pozwala na osiągnięcie [REDAKTOWANE], a leczenie SoC związane jest z długością życia odpowiadającą [REDAKTOWANE]. Podsumowując, stosowanie pembrolizumabu (PEM) w porównaniu z FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, tj. z obecną opieką standardową w Polsce, związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, przed progresją, powodując odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego - patrz tabela poniżej.

Tab. 43. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	PEM	SoC	PEM vs SoC
QALY przed progresją	■	■	■
QALY po progresji	■	■	■
Utrata QALY z powodu ZN	■	■	■
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) łącznie, lata	■	■	■
LYG przed progresją	■	■	■
LYG po progresji	■	■	■
Zyskane lata życia (LYG) łącznie, lata	■	■	■

Poniżej przedstawiono wyniki analizy [REDACTED]

Zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania pozwala na wydłużenie życia [REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu SoC przez pembrolizumabu wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez PEM wynosi [REDACTED] (patrz Tab. 45).

[REDACTED] należy mieć na uwadze, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu ze standardowymi terapiami stosowanymi obecnie w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów [REDACTED] w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 44. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. [REDACTED]

Kategoria kosztu	PEM	Soc	PEM vs SoC
Koszt zakupu leków (leczenie I rzutu)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków (przed progresją)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii (po progresji)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki końca życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączne koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 45. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa [REDACTED]

Parametr	ICER, PLN/LYG	ICUR, PLN/QALY
PEM vs SoC	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy

Podsumowując, w populacji zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania pozwala na wydłużenie życia o

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu SoC przez pembrolizumabu wynosi Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez PEM wynosi (patrz Tab. 47).

Należy mieć na uwadze, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu ze standardowymi terapiami stosowanymi obecnie w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 46. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa.

Kategoria kosztu	PEM	Soc	PEM vs SoC
Koszt zakupu leków (leczenie I rzutu)			
Koszty podania leków (przed progresją)			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania			
Koszty kolejnych linii (po progresji)			
Koszty opieki końca życia			
Łączne koszty			

Tab. 47. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa.

Parametr	ICER, PLN/LYG	ICUR, PLN/QALY
PEM vs SoC		

5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 4.6.1.

Poniżej opisano wyniki [REDACTED]

Największy wpływ na wyniki analizy miało [REDACTED]

[REDACTED] Współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności [REDACTED]. Wyniki tego wariantu przedstawiono dodatkowo, jako że w związku z wcześniej zaaprobowaną przez AOTMiT porównywalną skutecznością schematów panitumumab + FOLFOX i panitumumab + FOLFIRI z odpowiednio cetuksymab + FOLFOX i cetuksymab + FOLFIRI (AOTMiT BIP – Zlecenia nr 84/2020 i 165/2019; agencja NICE również stwierdziła, że cetuksymab i panitumumab są równie skuteczne – NICE TA439, NICE TA709), uwzględniono w analizie podstawowej (i pozostałych scenariuszach deterministycznej wrażliwości), że panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI wchodzi w skład komparatora określonego jako standardowa opieka bez zmiany skuteczności SoC przyjętej z badania KEYNOTE-177. Wyniki pozostałych scenariuszy (dla PEM vs SoC) przedstawiono poniżej.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED] (patrz tabele poniżej) wykazały niewielką zmienność oszacowanego współczynnika kosztów w zakresie od [REDACTED] (SA 18, tj. brak dyskontowania wyników zdrowotnych i kosztów; zbliżonym wynikiem charakteryzował się też scenariusz, w którym zastosowano model przeżycia podzielonego - SA 16) do [REDACTED] (SA 2, tj. przyjęcie struktury SoC zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-177).

Względny zakres zmienności ICUR wyniósł [REDACTED] wartości oszacowanych w scenariuszu podstawowym (dla porównania z SoC). [REDACTED]

[REDACTED] wpływ na wyniki ma przyjęcie 20 -letniego horyzontu czasowego analizy (SA 17) i alternatywnego rozkładu PPS (SA 15).

Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości, w tym przyjęcie perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (SA 8) oraz przyjęcie alternatywnego dawkowania pembrolizumabu (SA 7), mają [REDACTED] na wyniki analizy.

Tab. 48. PEM vs SoC: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Scenariusz	PEM			SoC			PEM vs SoC					
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	
BC												
SA 1*												
SA 2												
SA 3												
SA 4												
SA 5												
SA 6												
SA 7												
SA 8												
SA 9												
SA 10												
SA 11												
SA 12												
SA 13												
SA 14												
SA 15												
SA 16												
SA 17												
SA 18												
SA 19												
SA 20												

Tab. 49. PEM vs SoC: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Scenariusz	PEM			SoC			PEM vs SoC					
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	
BC												
SA 1*												
SA 2												
SA 3												
SA 4												
SA 5												
SA 6												
SA 7												
SA 8												
SA 9												
SA 10												
SA 11												
SA 12												
SA 13												
SA 14												
SA 15												
SA 16												
SA 17												
SA 18												
SA 19												
SA 20												

5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

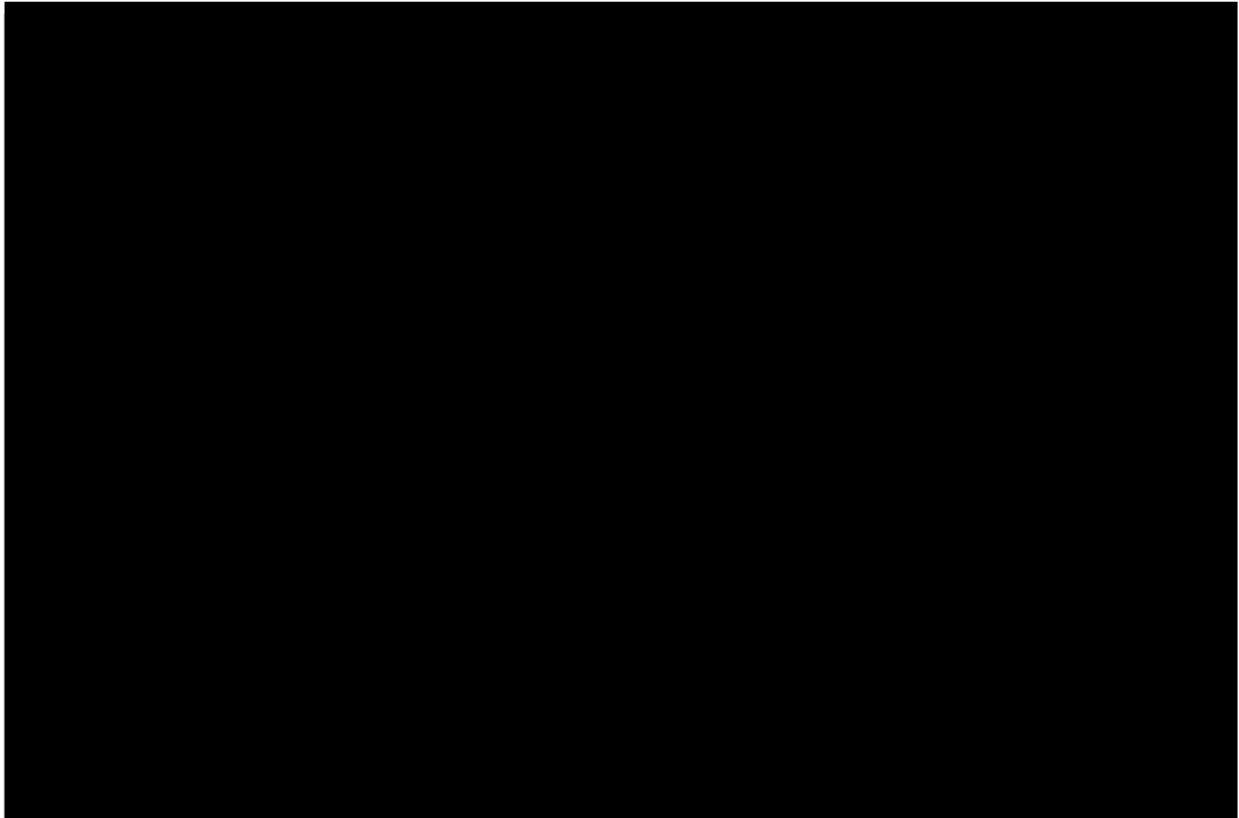
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu PEM w porównaniu z SoC wyniosła [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY wyniosła [REDACTED]. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności wyniósł [REDACTED] (patrz tabela poniżej).

[REDACTED] stosowanie pembrolizumabu w porównaniu ze standardową opieką w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

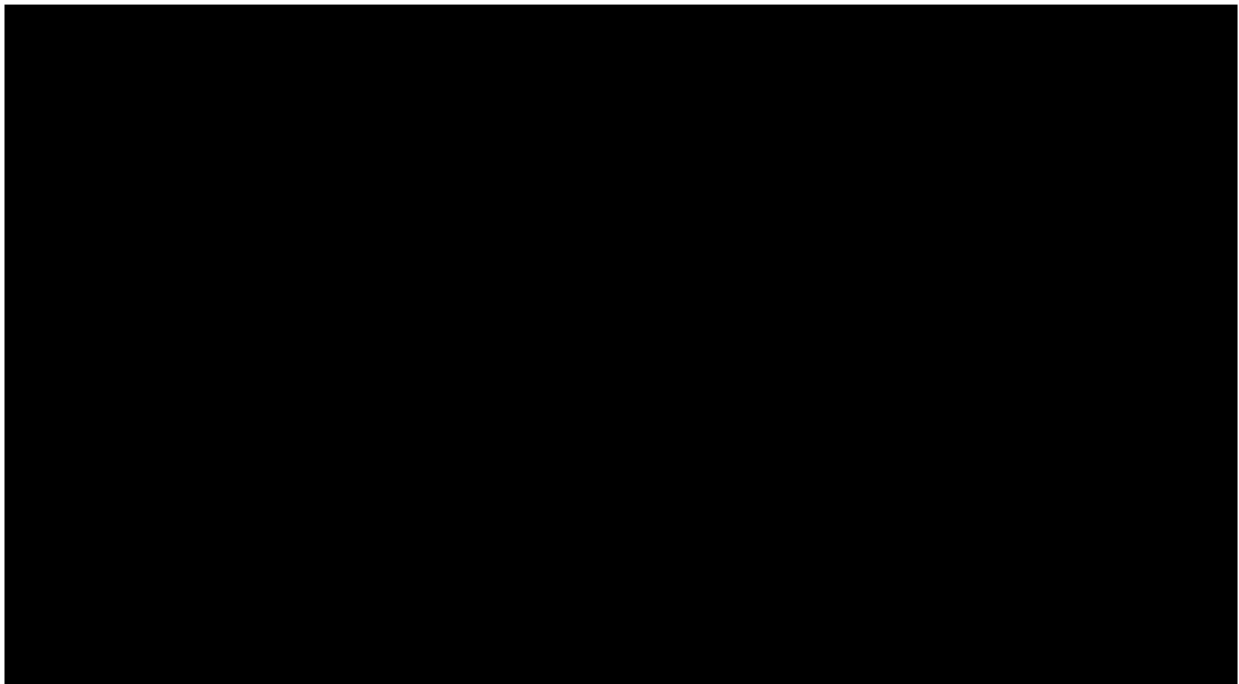
Tab. 50. PEM vs SoC: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. [REDACTED]

Kategoria kosztu	PEM	SoC	PEM vs SoC
QALY, lata	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rys. 32. PEM vs SoC: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. [REDACTED]



Rys. 33. PEM vs SoC: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. [REDACTED]

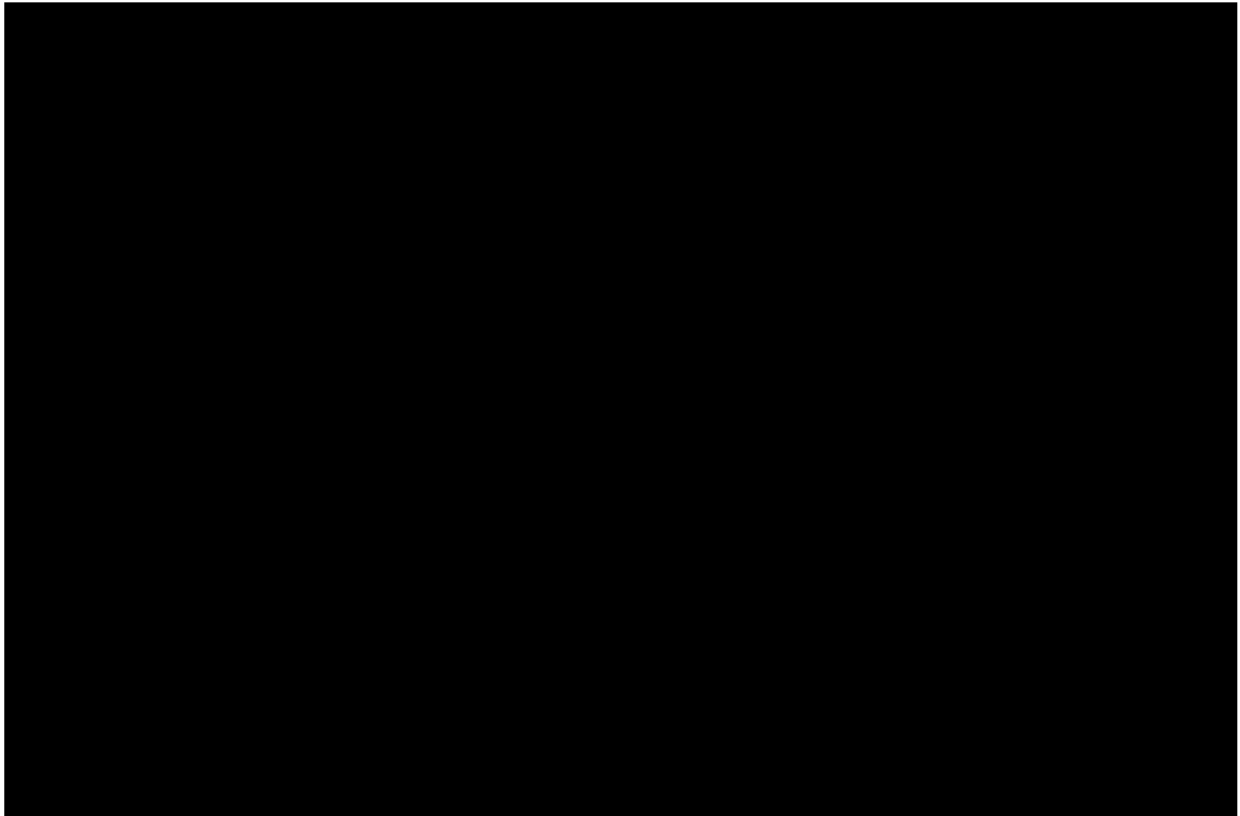


Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu PEM w porównaniu z SoC wyniosła [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY wyniosła [REDACTED]. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności wyniósł [REDACTED] (patrz tabela poniżej).

Tab. 51. PEM vs SoC: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. [REDACTED]

Kategoria kosztu	PEM	SoC	PEM vs SoC
QALY, lata	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rys. 34. PEM vs SoC: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. [REDACTED]



Rys. 35. PEM vs SoC: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności.



5.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowania pembrolizumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

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

Tab. 52. PEM vs SoC: wyniki analizy progowej. ██████████

Porównanie	Progowa cena zbytu netto, PLN*	Cena hurtowa brutto progowa, PLN*	Zmiana CHB w odniesieniu do ceny wnioskowanej ██████████
BC	████████	████████	████████
SA 1	████████	████████	████████
SA 2	████████	████████	████████
SA 3	████████	████████	████████
SA 4	████████	████████	████████
SA 5	████████	████████	████████
SA 6	████████	████████	████████
SA 7	████████	████████	████████
SA 8	████████	████████	████████
SA 9	████████	████████	████████
SA 10	████████	████████	████████
SA 11	████████	████████	████████
SA 12	████████	████████	████████
SA 13	████████	████████	████████
SA 14	████████	████████	████████
SA 15	████████	████████	████████
SA 16	████████	████████	████████
SA 17	████████	████████	████████
SA 18	████████	████████	████████
SA 19	████████	████████	████████
SA 20	████████	████████	████████

* za opakowanie pembrolizumabu (Keytruda, 100 mg); ██████████

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich.

Zastosowano model przejść między stanami semi-Markowa z trzema stanami zdrowia: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon. Zgodnie z oceną NICE dla pembrolizumabu w leczeniu wcześniej nieleczonego raka jelita grubego z przerzutami z MSI-H/dMMR za najwłaściwszy model uznano w tym przypadku model semi-Markowa z 3 stanami. Model przejścia między stanami w dużej mierze opiera się na danych zebranych przed efektem przejścia (czas do progresji [TTP] i czas przeżycia bez progresji [PFS]; NICE 2021 CP), który w badaniu KEYNOTE-177 był duży w ramieniu SoC (patrz rozdz. 4.4.2). Wyniki modelu podzielonego przeżycia (PSM) przedstawiono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości – są one korzystniejsze niż wyniki zastosowanego w analizie podstawowej modelu semi-Markowa.

Populację badaną w badaniu KEYNOTE-177 stanowili dorośli chorzy z CRC z przerzutami, z MSI-H/dMMR, wcześniej nieleczeni, tj. odpowiada ona wnioskowanemu wskazaniu. W badaniu KEYNOTE-177 wykazano korzyść pembrolizumabu w porównaniu ze standardową opieką. Wyniki badania KEYNOTE-177 wykorzystano w modelu ekonomicznym w analizie podstawowej. W związku z przyjęciem dożywotnego horyzontu czasowego zastosowano modelowanie. Do analizy wybrano 3-stanowy model semi-Markowa (wyjaśnienie patrz rozdz. 4.4.2; należy zauważyć, że jest to model generujący gorsze wyniki od modelu przeżycia podzielonego, patrz rozdz. 5.2).

Ponadto w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki dostarczonej przez Wnioskodawcę metaanalizy sieciowej dla porównania pembrolizumabu nad panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią (FOLFOX; nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z panitumumabem + FOLFIRI). **Brytyjska agencja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) stwierdziła, że dostarczona analiza sieciowa była odpowiednia dla porównania pembrolizumabu z panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI (uznając kliniczną równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI)** i wykazała skuteczność pembrolizumabu w porównaniu do tych terapii (NICE TA709). Wyniki osobnego porównania z panitumumabem w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej są dużo korzystniejsze niż wyniki analizy podstawowej (patrz niżej).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród [] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka jelita grubego, wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, zleceń dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego ocenianych przez AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu ze standardową opieką związane jest z większą długością życia ([]) i lat życia w pełnym zdrowiu ([]), powodując odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego.

Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii powodowało uzyskanie w porównaniu ze standardową opieką []

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się z zapewnieniem dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej, dedykowanej chorym z MSI-H/dMMR (patrz wyniki Analizy klinicznej oraz rekomendacje kliniczne w rozdz. 2.1.7 Analizy problemu decyzyjnego). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zapisami programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana chorym z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie zatem odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Należy zwrócić również uwagę na wartość dodaną pembrolizumabu w związku z jego znacznie rzadszym dawkowaniem (nawet co 6 tygodni) w porównaniu do terapii wchodzących w skład obecnej opieki standardowej (schematy podawane co 2 tyg. a nawet co tydzień; ma to szczególnie istotne znaczenie w dobie pandemii COVID-19) i podawania bez skojarzenia z chemioterapią (pierwsza immunoterapia podawana w monoterapii; mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia).

7 Wyniki końcowe

Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu ze standardową opieką związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu - powodując odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu:

- Leczenie PEM pozwala na osiągnięcie [REDACTED] życia w pełnym zdrowiu, a leczenie SoC związane jest z długością życia odpowiadającą [REDACTED] życia w pełnym zdrowiu.
- W populacji zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania pozwala na wydłużenie życia [REDACTED]

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu SoC przez PEM wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu SoC przez pembrolizumab wynosi [REDACTED]

- [REDACTED]

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez PEM wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu SoC przez pembrolizumab wynosi [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania pembrolizumabu (PEM; Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu z FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, tj. z obecną opieką standardową (SoC) w Polsce.

Dla porównania opłacalności stosowania PEM z SoC zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania PEM w porównaniu z SoC (patrz Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przejść między stanami semi-Markowa z trzema stanami zdrowia: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon.

Skuteczność, bezpieczeństwo, użyteczności i charakterystykę chorych w modelu oparto o wyniki wieloośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, KEYNOTE-177, bezpośrednio porównującym stosowanie PEM z SoC w docelowej populacji.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym. Uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty nabycia leków pierwszego rzutu i koszty ich podania, leczenia zdarzeń niepożądanych, standardowego monitorowania, kolejnych linii po progresji, opieki terminalnej). Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane dot. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród ■ ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka jelita grubego, wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, zleceń dotyczących leczenia zaawansowanego raka jelita grubego ocenianych przez AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 166 758 PLN/QALY.

Zgodnie z wynikami modelu leczenie pembrolizumabem w monoterapii powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużenie życia. W grupie pembrolizumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu ze standardową opieką, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie pembrolizumabu. Stosowanie pembrolizumabu powodowało uzyskanie w porównaniu ze standardową opieką większej liczby lat życia [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ; perspektywa łączna NFZ i pacjenta ma znikomy wpływ na wyniki analizy).

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] należy mieć na uwadze, że stosowanie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z obecną standardową opieką w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów [REDAKTOWANE] (oraz o prawie [REDAKTOWANE] w pełnym zdrowiu), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Ponadto, zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zapisami programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana chorym z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Należy zwrócić również uwagę na wartość dodaną pembrolizumabu w związku z jego znacznie rzadszym dawkowaniem (nawet co 6 tygodni) w porównaniu do terapii wchodzących w skład obecnej opieki standardowej (schematy podawane co 2 tyg. a nawet co tydzień; ma to szczególnie istotne znaczenie w dobie pandemii COVID-19) i podawania bez skojarzenia z chemioterapią (pierwsza immunoterapia podawana w monoterapii; mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia).

9 Aneks

9.1 Badanie ankietowe

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
 - analiza ekonomiczna

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

³ André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P Diaz Jr LA, KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

9.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności leczenia pembrolizumabem w porównaniu z FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, tj. SoC.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na małą liczbę zapytań. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 03.01.2022. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([REDACTED]).

Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 4.5.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Kolejnym krokiem była ocena pełnych tekstów oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Nie zidentyfikowanych prac dotyczących analizowanego problemu. Diagram wg

QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Rys. 36 (QUOROM/PRISM).

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 03.01.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	253 962
#2	Cost allocation [MH]	2 013
#3	Cost-benefit analysis [MH]	87 890
#4	Cost control [MH]	33 880
#5	Cost savings [MH]	12 479
#6	Cost of illness [MH]	31 286
#7	Cost sharing [MH]	4 655
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	253 962
#9	Pembrolizumab OR Keytruda	6 587
#10	#8 AND #9	107

Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 03.01.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	88 820
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	164 356
#3	'Cost of illness'/exp	20 246
#4	'Cost control'/exp	72 030
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 718
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	316 678
#7	pembrolizumab:ab,ti,kw,tn OR keytruda:ab,ti,kw,tn	14 256
#8	#6 AND #7 AND [embase]/lim	351

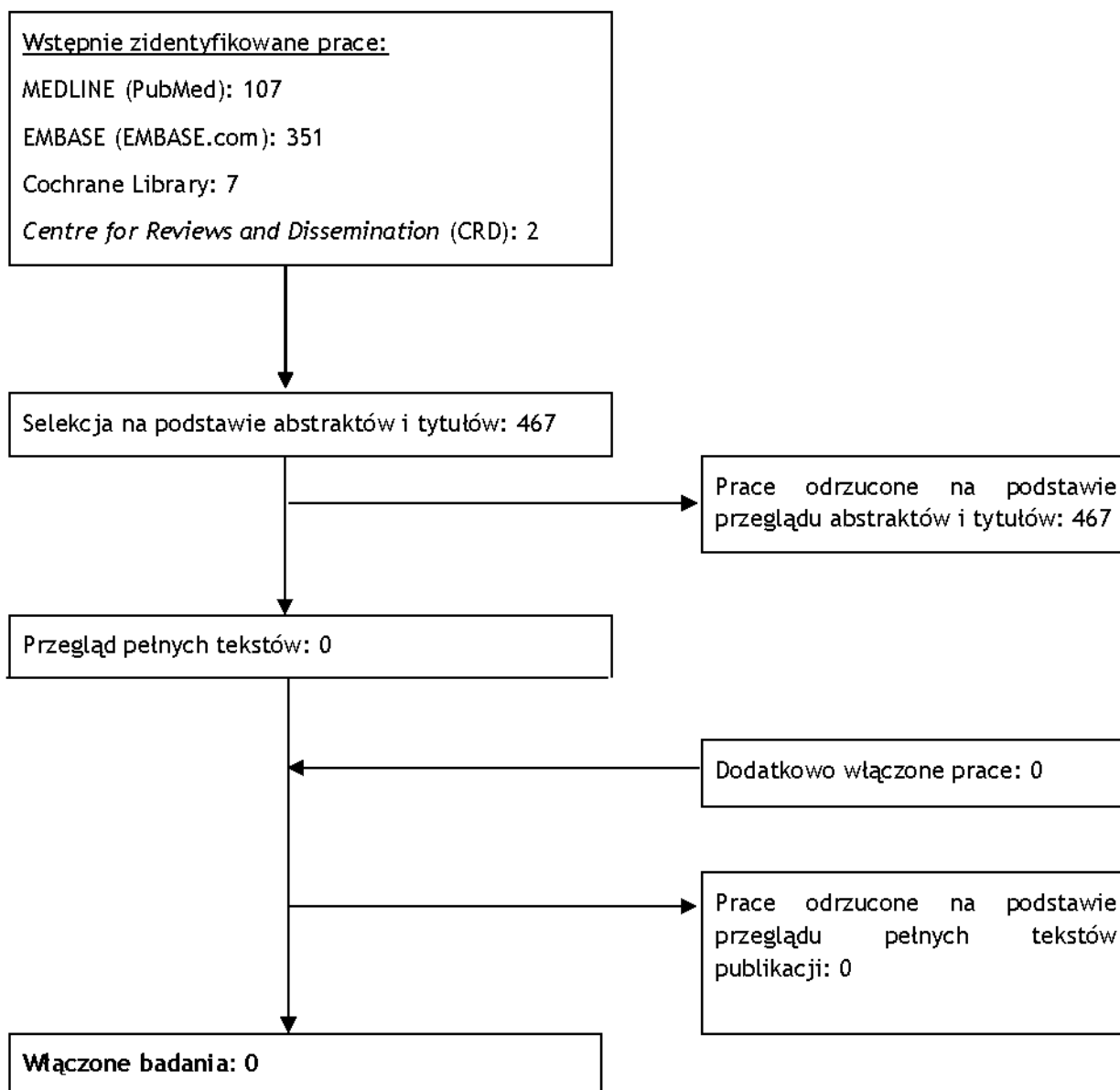
Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 03.01.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	11 237
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	3
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	7 536
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	600
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	445
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	857
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	43
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11 237
#9	Pembrolizumab OR Keytruda	2 149
#10	#8 AND #9	7

Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 03.01.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	pembrolizumab	21
#2	cost*	24 376
#3	#1 AND #2	2

Rys. 36. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	-	-

Tab. 58. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
-	-	-

9.3 Przegląd systematyczny użyteczności

Dnia 04.01.2022 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności u chorych z rakiem jelita grubego.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie danych MEDLINE (*PubMed*; jest to zgodne z wytycznymi AOTMiT; AOTMiT 2016).

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████).

Strategię przyjęto analogicznie jak w zleceniu do AOTMiT dla leku Vectibix (AE Vectibix 2017).

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji ani ograniczeń czasowych.

Do niniejszej analizy włączano badania przeprowadzone w populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego, w których podane zostały wartości użyteczności dla stanu zarówno przed progresją choroby (w trakcie leczenia I linią leczenia) jak i po progresji choroby (po zastosowaniu 1. linii leczenia).

Wykluczano badania, w których większość populacji stanowili chorzy rasy innej niż kaukaska, badania

Do przeglądu po pełnych tekstach zakwalifikowano 22 publikacje, z których 4 spełniły kryteria włączenia do analizy - badanie KEYNOTE-177 opisane w Analizie klinicznej (a wyniki dotyczące użyteczności w rozdz. 4.4.7.1) oraz badania Marriott 2016, Riesco-Martínez 2022 i Wang 2016, których charakterystykę i wyniki przedstawiono w poniższych tabelach. Użyteczność stanów zdrowia przed progresją choroby mieściła się w zakresie 0,79 - 0,82, po progresji w zakresie 0,72 - 0,78.

Tab. 59. Charakterystyka badań włączonych do analizy.

Parametr	Marriott 2016	Riesco-Martínez 2022*	Wang 2016
Kraj/region	Australia, Europa, Izrael, Nowa Zelandia, USA	Kanada	Zachodnia Europa, Kanada, Australia
Typ badania	RCT	Analiza kosztów-efektywności (użyteczności z badania obserwacyjnego)	RCT
Długość obserwacji, miesiące	brak danych	brak danych	brak danych
Populacja	uprzednio nieleczeni chorzy z mCRC	chorzy na mCRC	uprzednio nieleczeni chorzy z mCRC
Liczebność populacji, n	529	24 onkologów	512

Parametr	Marriott 2016	Riesco-Martínez 2022*	Wang 2016
Wiek, lata	Średnia 62	brak danych	Mediana 61
Odsetek mężczyzn	68%	brak danych	67% (FOLFOX4+ PANITUMUMAB), 62% (FOLFOX4)
Terapia	mFOLFOX6 +/- BEWACYZUMAB, SIRT+FOLFOX	FOLFOX/FOLFIRI+ BEWACYZUMAB, FOLFOX/FOLFIRI+EGFRI	FOLFOX4+PANITUMUMAB, FOLFOX4
Metoda oceny użyteczności	EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-3L	EQ-5D	EQ-5D

EGFRI - inhibitor receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor inhibitor*); EORTC-QLQ-C30 - ang. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*, EQ-5D - kwestionariusz EuroQoL 5-wymiarowy (ang. *EuroQoL 5 Dimensions*); EQ-5D-3L - 3-poziomowy kwestionariusz EuroQoL 5-wymiarowy (ang. *3-level EuroQoL 5 Dimensions*); RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); SIRT - selektywna radioterapia wewnętrzna (ang. *selective internal radiation therapy*); * w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki dla pierwszej linii leczenia.

Tab. 60. Wyniki użyteczności w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.*

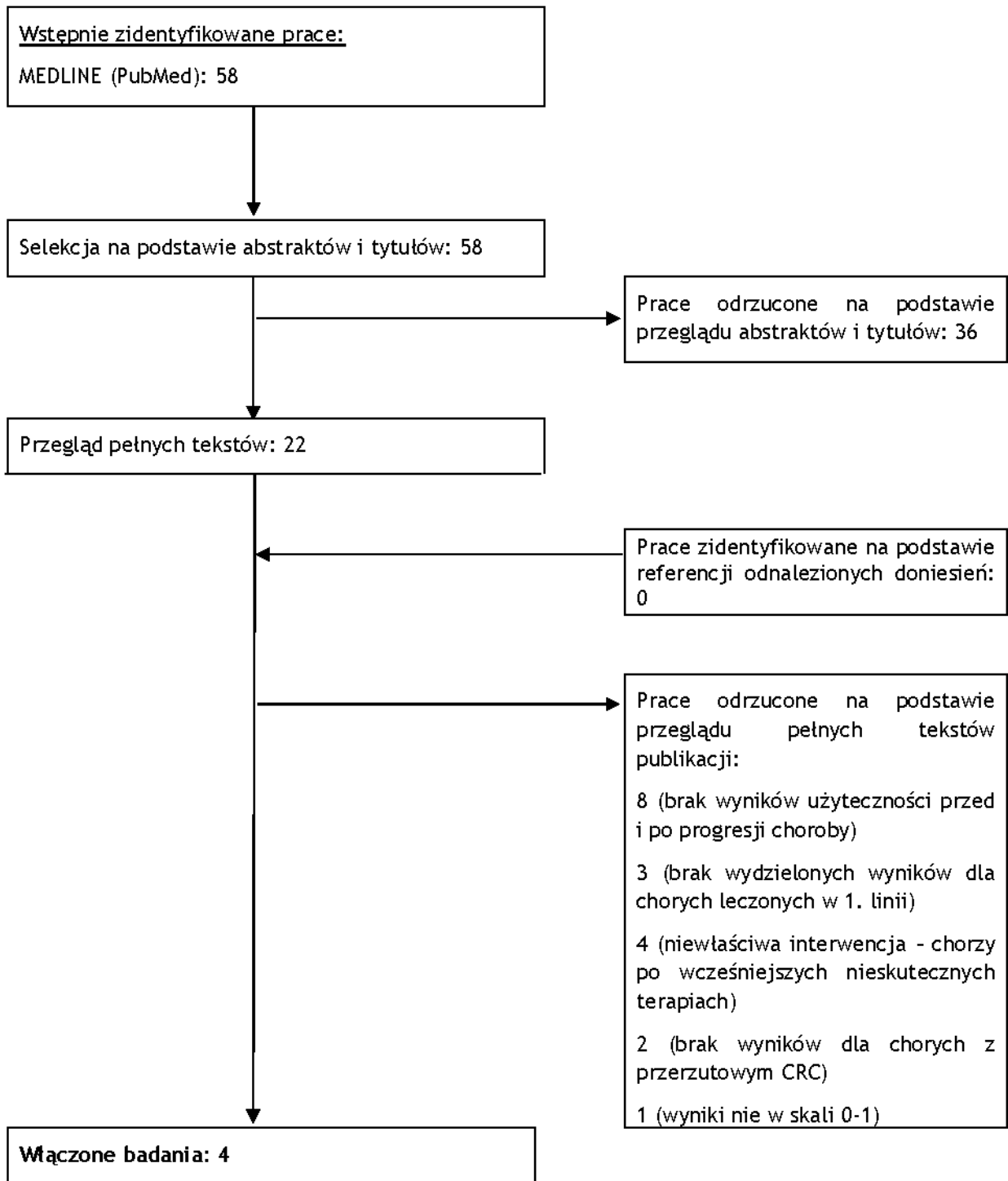
Badanie	Przed progresją	Po progresji	Utrata ze względu na ZN
Marriott 2016	mFOLFOX6 +/- BEWA wg EQ-5D-3L: średnia (SD): 0,81 (0,21), N=314	mFOLFOX6 +/- BEWA wg EQ-5D-3L: średnia (SD): 0,72 (0,22), N=29	-
Riesco-Martínez 2022 [^]	FOLFOX/FOLFIRI +BEWA (zakres): 0,819 (0,779; 0,860)	FOLFOX/FOLFIRI +BEWA (zakres)**: 0,78 (0,738; 0,821)	Biegunka: 0,521 (0,452; 0,591) Gorączka neutropeniczna: 0,720 (0,664; 0,776) Zmęczenie: 0,518 (0,459; 0,578)
Wang 2016	FOLFOX4+PANI: bez ZN 0,79; N=242, ze ZN 0,75, N=164 FOLFOX4: : bez ZN 0,80; N=232, ze ZN 0,72, N=105	FOLFOX4+PANI: 0,73; N=97 FOLFOX4: 0,75; N=107	FOLFOX4+PANI: 0,75; N=164 FOLFOX4: 0,72; N=105

* tylko dla terapii analizowanych w niniejszej analizie; ** przy założeniu, że wyniki dla 2. linii leczenia stanowią wyniki po progresji 1. linii.

Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 04.01.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	((((cancer) AND (((rectal) OR colon) OR colorectal) OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh]))) AND (((advanced) OR metastas*) OR metastat*))	95 141
#2	((utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble"))	13 329
#3	#1 AND #2	58

Rys. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z rakiem jelita grubego (diagram QUORUM/PRISMA).



Tab. 62. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Marriott 2016	Marriott ER, van Hazel G, Gibbs P, Hatswell AJ. Mapping EORTC-QLQ-C30 to EQ-5D-3L in patients with colorectal cancer. <i>J Med Econ.</i> 2017 Feb;20(2):193-199. doi: 10.1080/13696998.2016.1241788. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27676291.
2	Andre 2021*	Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, Smith D, Garcia-Carbonero R, Sevilla I, De La Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Diaz LA Jr, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui M, Le DT. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2021 May;22(5):665-677. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33812497.
3	Riesco-Martinez 2016	Riesco-Martínez MC, Berry SR, Ko YJ, Mittmann N, Giotis A, Lien K, Wong WW, Chan KK. Cost-Effectiveness Analysis of Different Sequences of the Use of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors for Wild-Type KRAS Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. <i>J Oncol Pract.</i> 2016 Jun;12(6):e710-23. doi: 10.1200/JOP.2015.008730. Epub 2016 May 3. PMID: 27143148.
4	Wang 2016	Wang J, Hechmati G, Dong J, Maglinte GA, Barber B, Douillard JY. Q-TWiST analysis of panitumumab plus FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone in patients with previously untreated wild-type RAS metastatic colorectal cancer. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016;32(3):459-65. doi: 10.1185/03007995.2015.1124075. Epub 2016 Jan 1. PMID: 26613286.

* w związku z dostępnymi danymi wewnętrznymi Wnioskodawcy (patrz rozdz. 4.4.7.1).

Tab. 63. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Fu AZ, Graves KD, Jensen RE, Marshall JL, Formoso M, Potosky AL. Patient preference and decision-making for initiating metastatic colorectal cancer medical treatment. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2016 Mar;142(3):699-706. doi: 10.1007/s00432-015-2073-4. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26577827; PMCID: PMC4752940.	Brak wydzielonych wyników dla chorych leczonych w 1. linii
2	Koskinen JP, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Taari K, Roine RP. The association of financial difficulties and out-of-pocket payments with health-related quality of life among breast, prostate and colorectal cancer patients. <i>Acta Oncol.</i> 2019 Jul;58(7):1062-1068. doi: 10.1080/0284186X.2019.1592218. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30943813.	Brak wydzielonych wyników dla chorych z przerzutowym CRC w 1. linii
3	Best JH, Garrison LP, Hollingworth W, Ramsey SD, Veenstra DL. Preference values associated with stage III colon cancer and adjuvant chemotherapy. <i>Qual Life Res.</i> 2010 Apr;19(3):391-400. doi: 10.1007/s11136-010-9589-5. PMID: 20084462.	Brak wydzielonych wyników dla chorych z przerzutowym CRC w 1. linii
4	Zafar SY, McNeil RB, Thomas CM, Lathan CS, Ayanian JZ, Provenzale D. Population-based assessment of cancer survivors' financial burden and quality of life: a prospective cohort study. <i>J Oncol Pract.</i> 2015 Mar;11(2):145-50. doi: 10.1200/JOP.2014.001542. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25515717; PMCID: PMC4371118.	Brak wydzielonych wyników dla chorych z mCRC

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5	Odom D, Barber B, Bennett L, Peeters M, Zhao Z, Kaye J, Wolf M, Wizeorek J. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. <i>Int J Colorectal Dis.</i> 2011 Feb;26(2):173-81. doi: 10.1007/s00384-010-1112-5. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21190026; PMCID: PMC3024508.	Niewłaściwa interwencja (chorzy po wcześniejszych, nieskutecznych terapiach)
6	Hall PS, Hamilton P, Hulme CT, Meads DM, Jones H, Newsham A, Marti J, Smith AF, Mason H, Velikova G, Ashley L, Wright P. Costs of cancer care for use in economic evaluation: a UK analysis of patient-level routine health system data. <i>Br J Cancer.</i> 2015 Mar 3;112(5):948-56. doi: 10.1038/bjc.2014.644. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25602964; PMCID: PMC4453947.	Brak wyników dla chorych z przerzutowym CRC
7	Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. <i>Clin Ther.</i> 2016 Apr;38(4):769-77. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.03.009. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27041407.	Brak wyników użyteczności przed i po progresji choroby
8	Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, Humblet Y, Conte P, Bajetta E, Comandini D, Bodoky G, Van Hazel G, Salek T, Wolf M, Devercelli G, Woolley M, Amado RG. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. <i>Br J Cancer.</i> 2007 Dec 3;97(11):1469-74. doi: 10.1038/sj.bjc.6604053. Epub 2007 Nov 27. PMID: 18040272; PMCID: PMC2360255.	Niewłaściwa interwencja (chorzy po wcześniejszych, nieskutecznych terapiach)
9	Wang J, Zhao Z, Barber B, Sherrill B, Peeters M, Wizeorek J. A Q-TWIST analysis comparing panitumumab plus best supportive care (BSC) with BSC alone in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer. <i>Br J Cancer.</i> 2011 Jun 7;104(12):1848-53. doi: 10.1038/bjc.2011.179. Epub 2011 May 24. PMID: 21610704; PMCID: PMC3111208.	Niewłaściwa interwencja (chorzy po wcześniejszych, nieskutecznych terapiach)
10	Koukakis R, Gatta F, Hechmati G, Siena S. Skin toxicity and quality of life during treatment with panitumumab for RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from three randomised clinical trials. <i>Qual Life Res.</i> 2016 Oct;25(10):2645-2656. doi: 10.1007/s11136-016-1288-4. Epub 2016 Apr 15. PMID: 27083443; PMCID: PMC5010834.	Brak wyników użyteczności przed i po progresji choroby
11	Franken MD, de Hond A, Degeling K, Punt CJA, Koopman M, Uyl-de Groot CA, Versteegh MM, van Oijen MGH. Evaluation of the performance of algorithms mapping EORTC QLQ-C30 onto the EQ-5D index in a metastatic colorectal cancer cost-effectiveness model. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2020 Jul 20;18(1):240. doi: 10.1186/s12955-020-01481-2. PMID: 32690011; PMCID: PMC7370458.	Brak wyników użyteczności przed i po progresji choroby

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
12	Diouf M, Chibaudel B, Filleron T, Tournigand C, Hug de Larauze M, Garcia-Larnicol ML, Dumont S, Louvet C, Perez-Staub N, Hadengue A, de Gramont A, Bonnetain F. Could baseline health-related quality of life (QoL) predict overall survival in metastatic colorectal cancer? The results of the GERCOR OPTIMOX 1 study. Health Qual Life Outcomes. 2014 May 13;12:69. doi: 10.1186/1477-7525-12-69. PMID: 24886671; PMCID: PMC4029890.	Brak wyników użyteczności przed i po progresji choroby
13	Raimondi A, Di Maio M, Morano F, Corallo S, Lonardi S, Antoniotti C, Rimassa L, Sartore-Bianchi A, Tampellini M, Ritorito G, Murialdo R, Clavarezza M, Zaniboni A, Adamo V, Tomasello G, Petrelli F, Antonuzzo L, Giordano M, Cinieri S, Longarini R, Bergamo F, Niger M, Antista M, Peverelli G, de Braud F, Di Bartolomeo M, Pietrantonio F. Health-related quality of life in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with panitumumab-based first-line treatment strategy: A pre-specified secondary analysis of the Valentino study. Eur J Cancer. 2020 Aug;135:230-239. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.048. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32623288.	Wyniki użyteczności podane w niestandardowej skali (wartości spoza zakresu 0-1)
14	Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Järvinen H, Hänninen J, Taari K, Roine RP. Health-related quality of life in colorectal cancer. Colorectal Dis. 2013 May;15(5):e215-22. doi: 10.1111/codi.12143. PMID: 23351057.	Brak wyników użyteczności przed i po progresji choroby
15	Colwell HH, Mathias SD, Turner MP, Lu J, Wright N, Peeters M, Cella D, Devercelli G. Psychometric evaluation of the FACT Colorectal Cancer Symptom Index (FCSI-9): reliability, validity, responsiveness, and clinical meaningfulness. Oncologist. 2010;15(3):308-16. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0034. Epub 2010 Feb 26. PMID: 20189976; PMCID: PMC3227951.	Niewłaściwa interwencja (chorzy po wcześniejszych, nieskutecznych terapiach)
16	Bennett L, Zhao Z, Barber B, Zhou X, Peeters M, Zhang J, Xu F, Wizek J, Douillard JY. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. Br J Cancer. 2011 Nov 8;105(10):1495-502. doi: 10.1038/bjc.2011.409. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21989186; PMCID: PMC3242525.	Brak wyników użyteczności przed i po progresji choroby
17	Siena S, Tabernero J, Bodoky G, Cunningham D, Rivera F, Ruff P, Canon JL, Koukakis R, Demonty G, Hechmati G, Douillard JY. Quality of life during first-line FOLFOX4±panitumumab in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from a randomised controlled trial. ESMO Open. 2016 Mar 31;1(2):e000041. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000041. PMID: 27843597; PMCID: PMC5070244.	Brak wyników użyteczności przed i po progresji choroby
18	Thaler J, Karthaus M, Mineur L, Greil R, Letocha H, Hofheinz R, Fernebro E, Gamelin E, Baños A, Köhne CH. Skin toxicity and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during first-line panitumumab plus FOLFIRI treatment in a single-arm phase II study. BMC Cancer. 2012 Sep 29;12:438. doi: 10.1186/1471-2407-12-438. PMID: 23020584; PMCID: PMC3520865.	Brak wyników użyteczności przed i po progresji choroby

9.4 Model podzielonego przeżycia

W modelu podzielonego przeżycia (inaczej pola powierzchni pod krzywą) odsetek pacjentów w każdym stanie zdrowia w każdym punkcie czasu opiera się bezpośrednio na oszacowaniach PFS i OS dla określonej terapii. W modelu zastosowano następujące wzory:

- odsetek pacjentów w stanie wolnym od progresji = PFS;
- odsetek pacjentów w stanie progresji choroby = OS - PFS;
- odsetek pacjentów w stanie "zgon" = 1 - OS.

9.4.1 Przeżycie całkowite

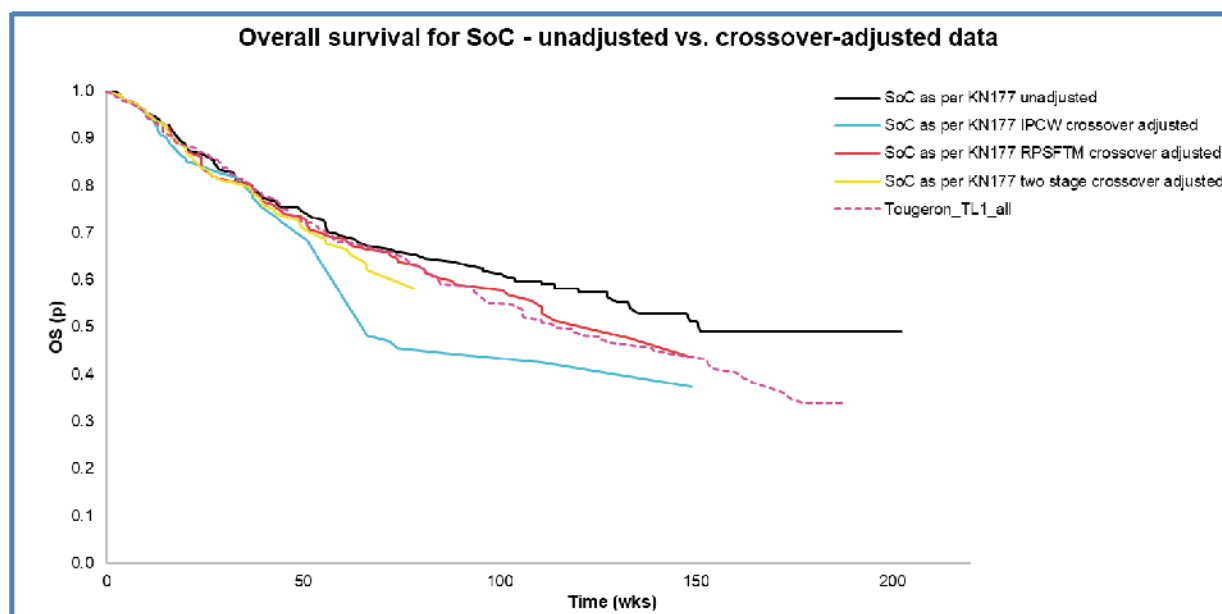
Zbiory danych dla przeżycia całkowitego dla standardowego leczenia

Ze względu na zakres przejść (efekt *crossover*) w ramieniu kontrolnym badania KN177 (59,1% pacjentów randomizowanych do SoC przeszło na leczenie pembrolizumabem lub inną terapię anty-PD1/PD-L1; Switch 2020), konieczne było przeprowadzenie analiz skorygowanych o przejścia w odniesieniu do danych dotyczących przeżycia całkowitego dla SoC z badania KN177, aby umożliwić przeprowadzenie analiz z zastosowaniem modelowania przeżycia podzielonego. Model umożliwia ocenę kosztów-efektywności pembrolizumabu przy użyciu czterech różnych zestawów danych w odniesieniu do OS dla SoC:

- nieskorygowane dane z badania KN177;
- dane z badania KN177 skorygowane o przejścia wg RPSFTM (ang. *rank-preserving structural failure time model*);
- dane z badania KN177 skorygowane dwuetapowo o przejścia między ramionami;
- dane z badania KN177 skorygowane o przejścia wg IPCW (ang. *inverse probability of censoring weighting*).

Dane Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego dla wszystkich zbiorów danych przedstawiono na poniższym wykresie. Dane RPSFTM i skorygowane dwuetapowo dane Kaplana-Meiera dotyczące OS są dość zbliżone i w dużym stopniu zgodne z przeżyciem całkowitym obserwowanym w kohorcie 220 pacjentów otrzymujących leczenie pierwszej linii w IV stadium raka jelita grubego z MSI-H/dMMR we Francji w latach 2007-2017 zgodnie z publikacją Tougeron 2020. Dane IPCW dla przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera są mniej korzystne w porównaniu z danymi RPSFTM i skorygowanymi dwuetapowo danymi dla przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera oraz danymi z publikacji Tougeron 2020.

Rys. 38. OS SoC – dane Kaplana-Meiera z badania KN177 nieskorygowane vs skorygowane o przejścia.



Wszystkie trzy metody korekty o przejścia w ramieniu leczenia standardowego dostarczają bardziej korzystne oszacowania efektu leczenia dla pembrolizumabu niż oszacowania analizy ITT (HR od 0,59 do 0,68 vs HR 0,77).

Dowody wskazują, że założenie dot. wspólnego efektu leczenia wymagane przez metodę RPSFTM może nie być utrzymane: porównanie efektu leczenia pembrolizumabem po progresji, oszacowanego przy użyciu dwuetapowej metodologii ($AF^4=4,05$ [95%CI⁵: 1,97; 8,33]), ze współczynnikiem przyspieszenia oszacowanym metodą RPSFTM ($AF=2,04$ [95%CI: 1,34; 3,10]) wskazuje, że efekt leczenia PD-1 może być numerycznie większy po zmianie leczenia, niż w czasie randomizacji.

Metodologia dwuetapowa jest intuicyjnie atrakcyjna, ponieważ działa zgodnie z zasadą, że badania kliniczne są efektywnie randomizowane do momentu progresji choroby (tzw. *secondary baseline*). Po pierwsze, efekt leczenia dla pacjentów zmieniających terapię (w tym przypadku tych, którzy otrzymują kolejne leczenie PD-L1, które nie jest dostępne w praktyce) jest szacowany przez porównanie czasów przeżycia pacjentów zmieniających i nie zmieniających leczenia z *secondary baseline* (tj. progresji), a następnie dokonywana jest korekta czasu przeżycia pacjentów, którzy zmienili leczenie. To dość dobrze odpowiada kryteriom przejścia w badaniu klinicznym, ponieważ bardzo niewiele pacjentów przeszło do innego ramienia badania z innego powodu niż progresja (75,8% pacjentów, którzy zmienili leczenie, doświadczyło progresji; Switch 2020). Istnieją jednak pewne problemy dotyczące czasu zmiany leczenia w zestawie danych, ponieważ pacjenci zmieniali leczenie w różnych odstępach czasu po progresji choroby (mediana czasu = 37 dni po progresji choroby), a szacowany współczynnik przyspieszenia dla osób zmieniających leczenie jest wysoki: 4,05, 95% CI [1,97, 8,33]. Tak wysoki współczynnik może sugerować, że założenie o braku niezmiernych czynników zakłócających może nie zostać spełnione. Jednak ocena tego

⁴ współczynnik przyspieszenia (ang. *acceleration factor*)

⁵ 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*)

założenia na podstawie obserwowanych danych jest z natury niemożliwa. Jednocześnie należy zauważyć, że oszacowanie jest nieprecyzyjne ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, którzy kwalifikowali się do zmiany leczenia (tj. doświadczyli progresji) i jej nie dokonali (18 pacjentów).

Metoda IPCW jest bardziej podatna na wystąpienie błędu przy małej liczebności próby; istnieją przesłanki, że może to powodować problemy: np. osobliwy kształt krzywej Kaplana-Meiera około 50 tygodnia wynika z bardzo wysokiej wagi zdarzenia u 1 pacjenta w tym punkcie czasu.

Podsumowując, do analizy wykorzystującej model podzielonego przeżycia zastosowano **metodologię dwuetapową** (analogicznie jak we wniosku złożonym do NICE; NICE 2021 CP).

Modelowanie parametryczne przeżycia

Ze względu na niepełną dojrzałość danych dla całkowitego przeżycia, niezbędne było dostosowanie krzywych parametrycznych do danych w celu ekstrapolacji przeżycia całkowitego w czasie.

Testowanie statystyczne pod kątem proporcjonalności ryzyk i ocena wizualna danych Kaplana-Meiera wskazują, że ryzyka dla całkowitego przeżycia dla pembrolizumabu i standardowego leczenia nie były proporcjonalne, dlatego jedynie niezależne modele przeżycia były stosowne dla danych dla przeżycia całkowitego z badania KN177 dla pembrolizumabu i leczenia standardowego.

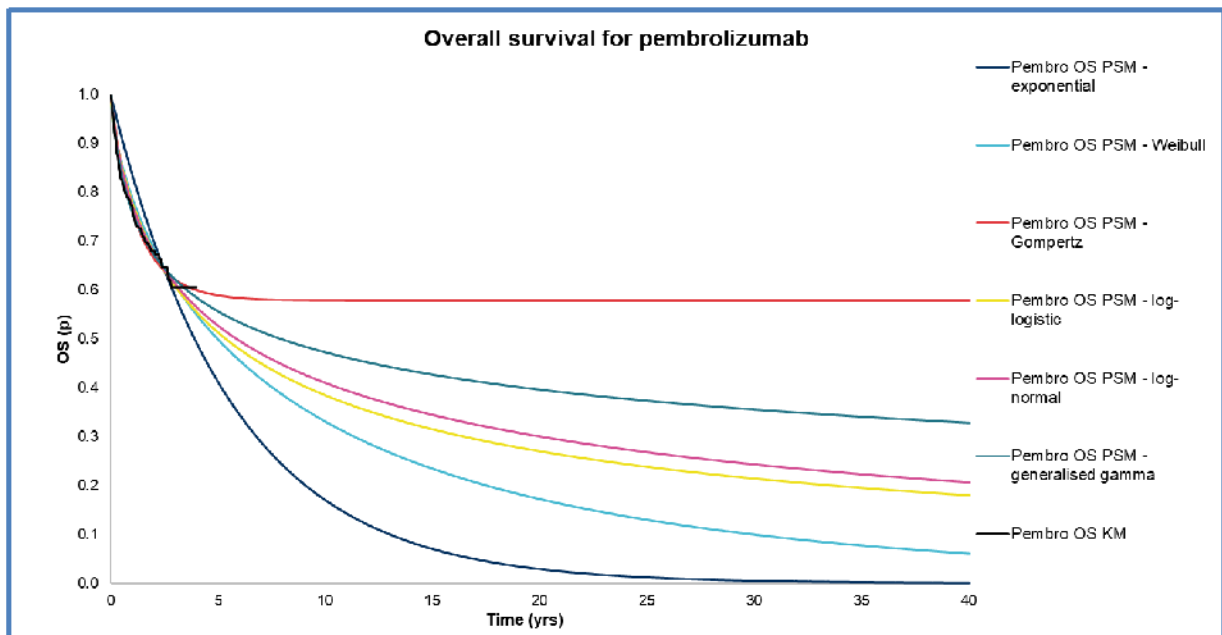
Do danych dostosowywano modele jednoelementowe, jak i dwuelementowe. Modele dwuelementowe dostosowywano z dwóch różnych punktów odcięcia: 52 tygodnia i 104 tygodnia, a wybór takich punktów odcięcia wynikał z faktu, że po 52 i 104 tygodniu większość pacjentów przechodziła pierwszą i drugą ocenę badań obrazowych w badaniu KN177.

Do danych dla każdego ramienia i każdego punktu odcięcia dostosowywano następując krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, Gompertza, log-logistyczną, logarytmiczno-normalną i uogólnioną gamma.

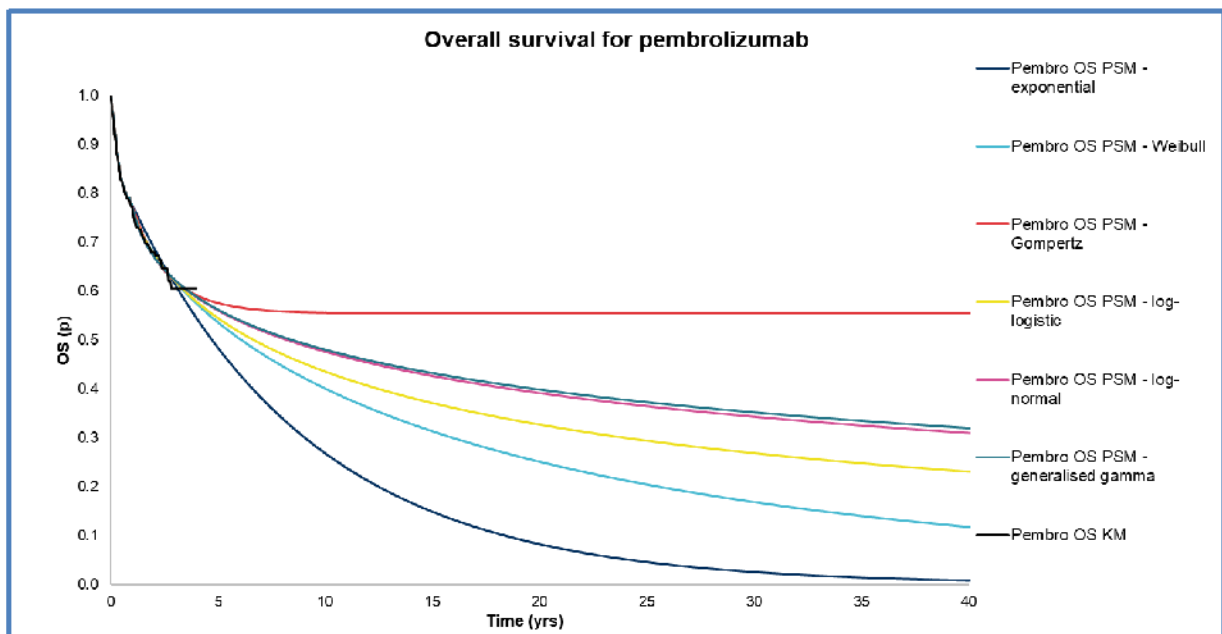
W analizie podstawowej zastosowano dwuelementowe krzywe parametryczne dopasowane do danych dla pembrolizumabu i danych OS dla leczenia standardowego z badania KN177 od 52 tygodnia. Czas odcięcia został określony na podstawie wizualnej oceny jednoelementowych dopasowań i krzywych skumulowanego ryzyka, w połączeniu z liczbą osób pozostających w grupie ryzyka w proponowanych punktach odcięcia oraz liczbą zdarzeń, które miały miejsce po proponowanych punktach odcięcia. Wybór tego punktu odcięcia był podyktowany faktem, że funkcja ryzyka dla pembrolizumabu wskazuje na zmianę około 52 tygodnia.

Żadna z jednoelementowych krzywych nie oferowała odpowiedniej długofalowej ekstrapolacji i dobrego dopasowania do obserwowanych danych dla pembrolizumabu. Krzywa wykładnicza była jedyną krzywą, dla której większość pacjentów zmarła po 40 latach, niemniej charakteryzowała się słabym dopasowaniem do krzywej Kaplana-Meiera. Ze względu na to rozważono dopasowanie krzywych dwuelementowych.

Rys. 39. Dopasowanie jednoelementowych krzywych parametrycznych do danych dla całkowitego przeżycia dla pembrolizumabu z badania KN177).



Rys. 40. Dopasowanie dwuelementowych krzywych parametrycznych do danych z badania KN177 dla przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu (punkt odcięcia: 52 tydzień).



Poniższa tabela stanowi podsumowanie wniosków dotyczących kryteriów wyboru (dyskusja wszystkich kryteriów prezentowana jest poniżej). Obydwa modele: wykładniczy i Weibulla uznano za wiarygodne. Pierwotni autorzy modelu podjęli decyzję, aby wykorzystać **modele wykładnicze**. Decyzja podyktowana jest faktem, że modele wykładnicze dostarczają bardziej konserwatywne oszacowania efektywności i efektywności kosztowej pembrolizumabu.

Tab. 64. Proces selekcji modelu parametrycznego dla OS w PSM.

Model parametryczny przeżycia		Wykładniczy	Weibull	Gomper-tza	Log-logistyczny	Logarytmiczno-normalny	Uogólniony gamma
Dopasowanie wizualne do danych KM	PEM	+	+	+	+	+	+
	SoC	+	+	+	+	+	+
Wiarygodność kliniczna ekstrapolacji długofalowych		+	+	+	-	-	-
Wiarygodność kliniczna założenia ryzyka	PEM	-	+	+	+	+	+
	SoC	-	+	+	+	+	+
Dopasowanie statystyczne do danych KM	PEM	+	+	+	+	+	+/-
	SoC	+	+	+	+	+	+/-
Adekwatność metodologiczna stosowania FP NMA*		+	+	+	+	-	-
Ranga		wybrany	-	-	-	-	-

* krzywe log-logistyczne i logarytmiczno-normalne są technicznie niekompatybilne z zastosowaniem FP NMA, co stanowi drobną uwagę - priorytetowo należy rozważyć długoterminową wiarygodność i dopasowanie do danych z badania.

Dopasowanie wizualne do danych Kaplana-Meiera

Na podstawie oceny wizualnej wszystkie krzywe parametryczne oferują dobre dopasowanie do danych Kaplana-Meiera powyżej 52 tygodni.

Wiarygodność kliniczna długofalowych ekstrapolacji

W oparciu o przeżycie całkowite obserwowane u pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia w IV stadium raka jelita grubego z MSI-H/dMMR raportowane przez Tougeron 2020 potwierdzono wiarygodność krzywej parametrycznej wykładniczej, Weibulla i log-logistycznej w zakresie ekstrapolacji przeżycia całkowitego dla standardowego leczenia, niemniej okres obserwacji jest ograniczony. Ponieważ można by oczekiwać, że większość pacjentów zmarła w ciągu 40 lat, biorąc pod uwagę, że średni wiek wyjściowy w badaniu wynosi 61 lat, wiarygodny wydaje się jedynie model wykładniczy i Weibulla (Tougeron 2020).

Wiarygodność kliniczna założeń determinujących typ modelu parametrycznego przeżycia

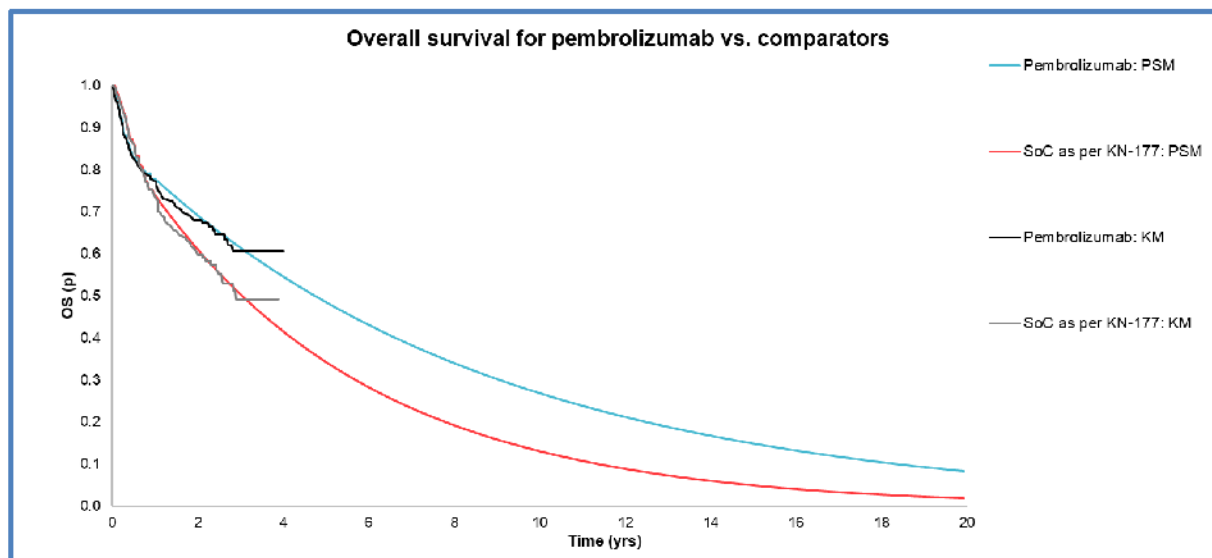
Według przewidywań ryzyka dla pembrolizumabu i leczenia standardowego powyżej 20 tygodni będą z czasem maleć. Oczekiwania te nie dotyczą modeli wykładniczych.

Dopasowanie statystyczne do danych Kaplana-Meiera

Wartości AIC wszystkich krzywych parametrycznych dla pembrolizumabu i leczenia standardowego mieszczą się w granicach 5 punktów od najlepiej dopasowanego modelu. Wartości BIC dla wszystkich modeli parametrycznych przeżycia, z wyjątkiem uogólnionych modeli gamma dla pembrolizumabu i standardowego leczenia, mieszczą się w granicach 5 punktów od najlepiej dopasowanego modelu. Stąd statystyczne dopasowania wszystkich krzywych parametrycznych z wyjątkiem uogólnionych modeli gamma są w przybliżeniu równoważne.

Przeżycie całkowite dla pembrolizumabu i leczenia standardowego zastosowane w analizie kosztów-efektywności dla modelu przeżycia podzielonego przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 41. Przeżycie całkowite dla pembrolizumabu i leczenia standardowego w PSM.



Zmniejszenie efektu leczniczego

Na podstawie braku dowodów na zmniejszenie efektu leczniczego z badania KN177 (po 4 latach obserwacji w badaniu KN177 krzywe OS raczej się rozchodzą niż schodzą), jak i z innych badań nad pembrolizumabem z dłuższym okresem obserwacji (Garon 2019, Robert 2019), założono brak zmniejszenia efektu leczniczego. Ponadto każdy efekt zanikania leczenia znajduje odzwierciedlenie w ekstrapolacji OS i nie został on uwzględniony również w analizie złożonej do NICE dla pembrolizumabu jak i dla innych leków (NICE 2021 CP, NICE TA439).

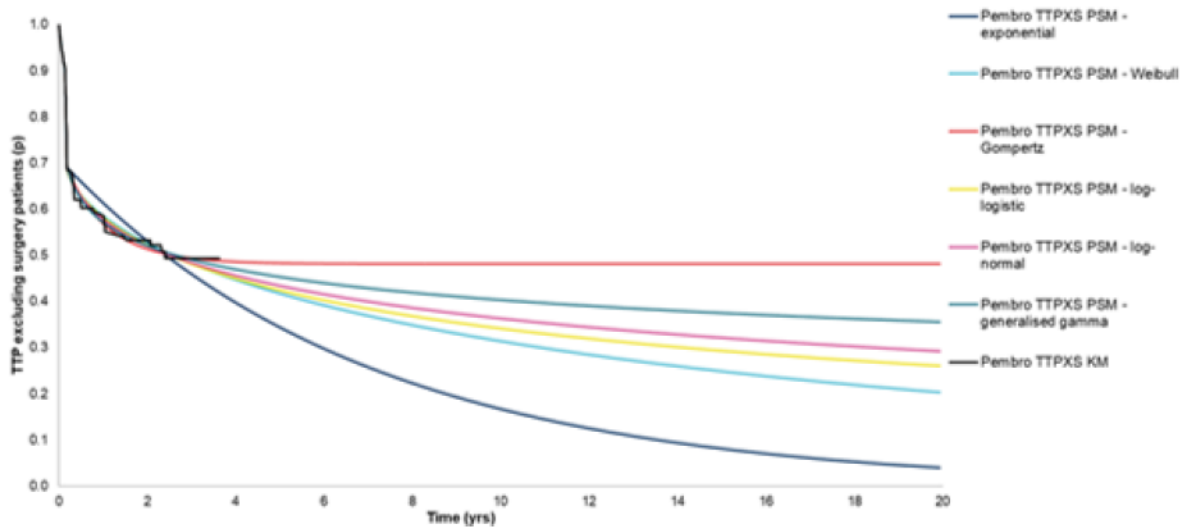
9.4.2 Przeżycie wolne od progresji

Dane PFS w modelu przeżycia podzielonego są takie same jak dane PFS w modelu przejść między stanami zdrowia z 3 stanami zdrowia (patrz rozdz. 4.4.4.2).

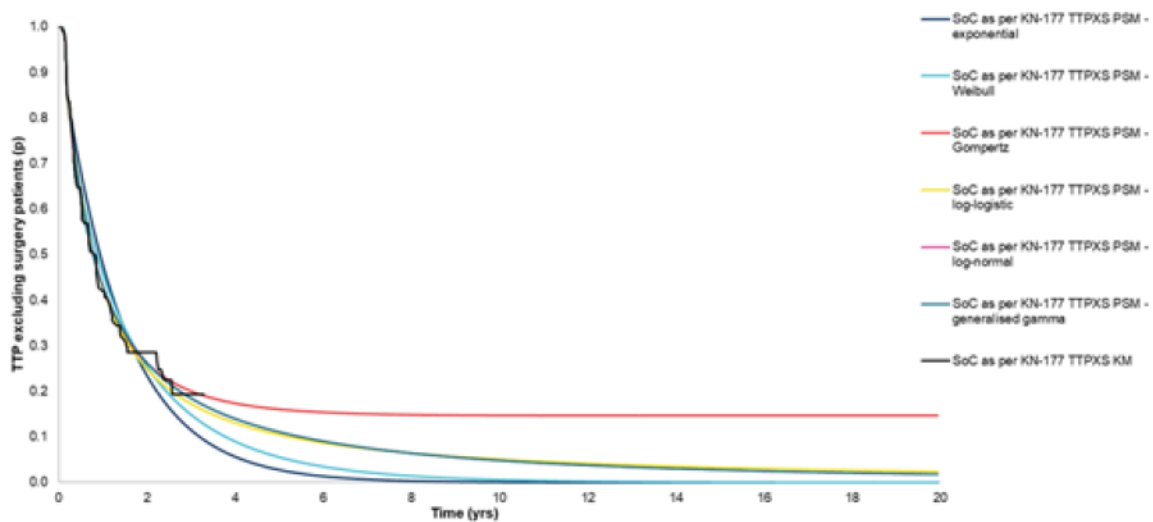
9.5 3-stanowy model przejść pomiędzy stanami

9.5.1 Modele dwuelementowe od 10 tygodnia

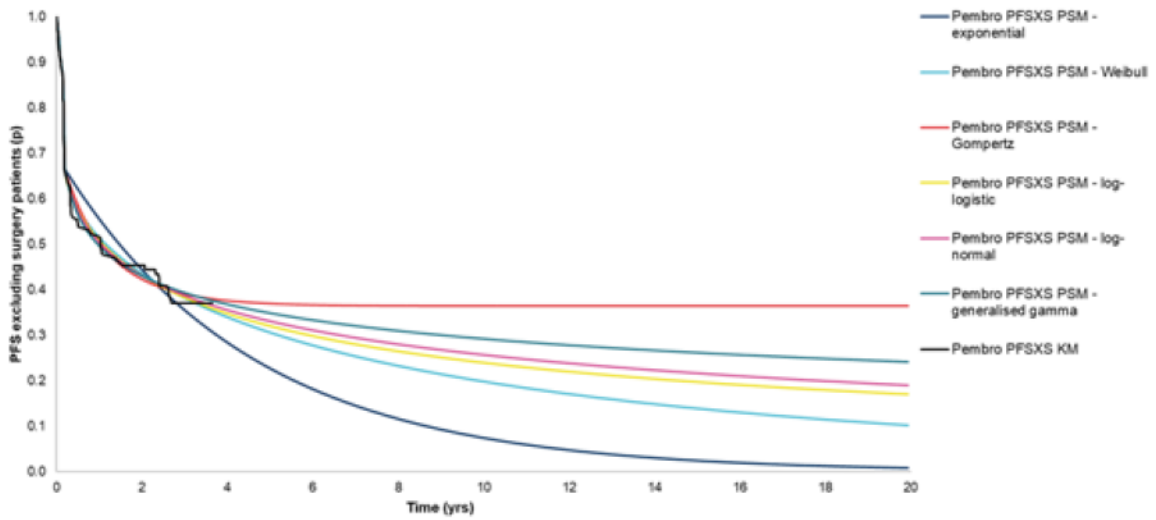
Rys. 42. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych TTP dla pembrolizumabu z badania KN177 (punkt odcięcia 10 tygodni).



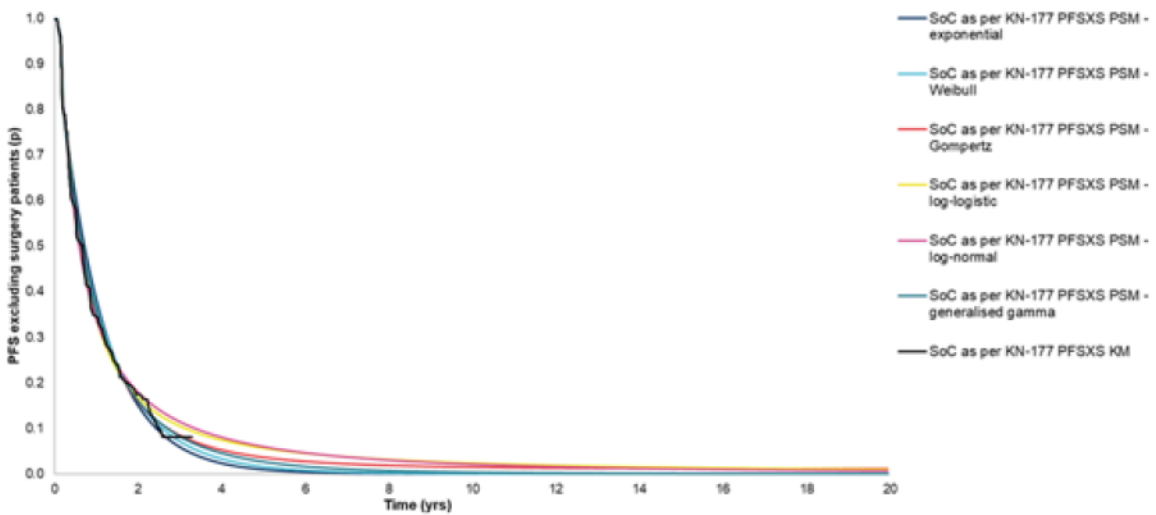
Rys. 43. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych TTP dla SoC z badania KN177 (punkt odcięcia 10 tygodni).



Rys. 44. Dwieelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych PFS dla pembrolizumabu z badania KN177 (punkt odcięcia 10 tygodni).



Rys. 45. Dwieelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych PFS dla SoC z badania KN177 (punkt odcięcia 10 tygodni).



9.5.2 Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA)

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

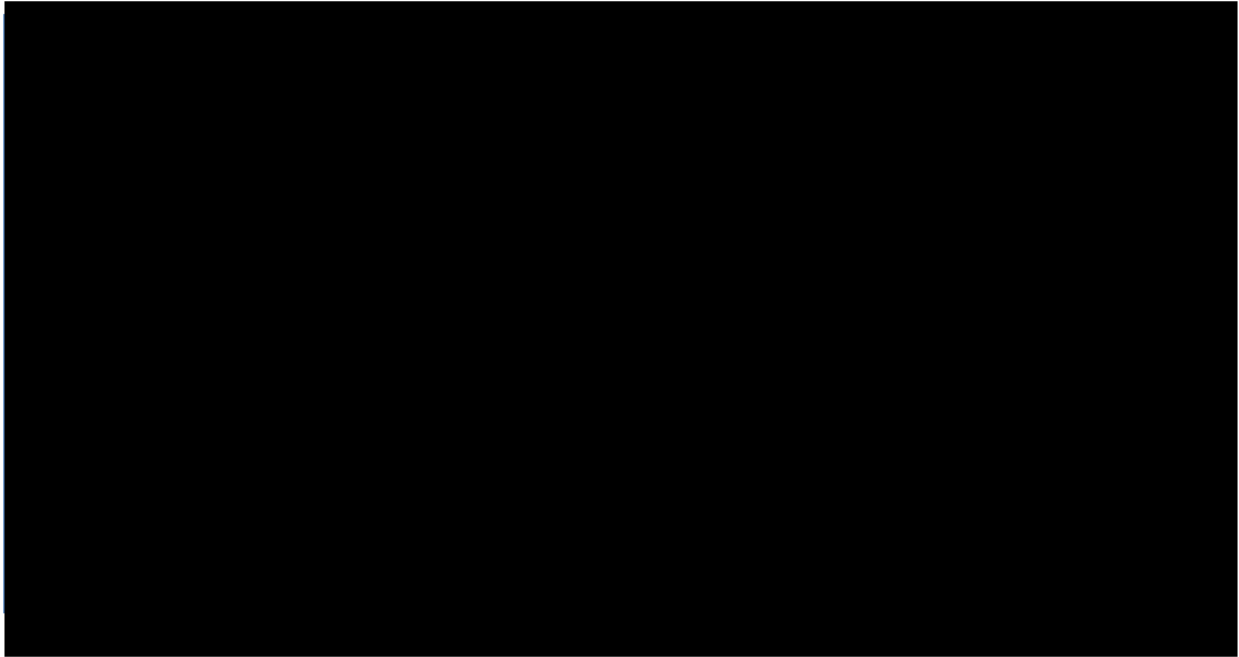
[Redacted text]

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

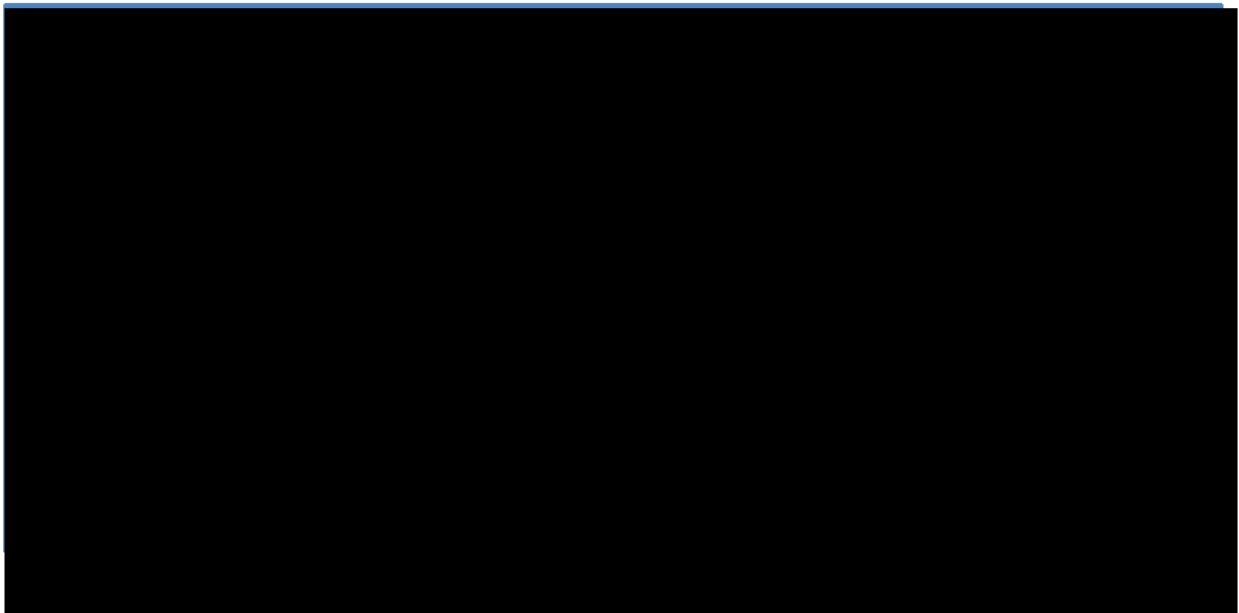
[Redacted text]

[Redacted text]

Rys. 47. Pembrolizumab i komparatory - TTP.



Rys. 48. Pembrolizumab i komparatory - PFS.



9.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 67. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	5.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	5.2, 5.3	Tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	4.5, 9.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	5.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	5.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	5.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	5.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	5.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	5.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4.4.1, 4.4.3, 4.4.4, 4.4.5, 4.4.6, 4.4.7, 4.4.8, 4.4.10, 4.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.7	Tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	-	nie dotyczy
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. powyżej	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	4.4.9, 5.1	tak
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	4.4.7, 9.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	4.6	kreślono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	4.6	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	4.6.1, 5.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4.2, 5.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4.2, 5.2	w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4.3	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	9.2, 9.3	tak
13	Ogólne adnotacje		
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	tak

Spis rysunków



Rys. 1. Struktura modelu semi-Markowa z trzema stanami zdrowia.	21
Rys. 2. Struktura modelu przeżycia podzielonego z trzema stanami zdrowia.	22
Rys. 3. TTP dla PEM i SoC wg KN177 - krzywe Kaplana-Meiera.....	25
Rys. 4. TTP dla PEM i SoC wg KN177 - krzywe Kaplana-Meiera i wykres reszt Schoenfelda. 25	
Rys. 5. TTP dla PEM i SoC wg KN177 - HR w czasie.	26
Rys. 6. TTP dla PEM i SoC wg KN177 - skumulowane ryzyko w czasie.....	26
Rys. 7. Wykres statystyk wielokrotnego testu Chowa w celu wykrycia punktów przerywania w TTP dla pembrolizumabu i SoC.	27
Rys. 8. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych TTP dla pembrolizumabu z badania KN177 (punkt odcięcia 20 tygodni).	27
Rys. 9. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych TTP dla SoC z badania KN177 (punkt odcięcia 20 tygodni).	28
Rys. 10. TTP dla PEM i SoC - analiza podstawowa.	30
Rys. 11. PFS dla PEM i SoC wg KN177 - krzywe Kaplana-Meiera.	31
Rys. 12. PFS dla PEM i SoC wg KN177 - krzywe Kaplana-Meiera i wykres reszt Schoenfelda.	32
Rys. 13. PFS dla PEM i SoC wg KN177 - HR w czasie.	32
Rys. 14. PFS dla PEM i SoC wg KN177 - skumulowane ryzyko w czasie.	33
Rys. 15. Wykres statystyk wielokrotnego testu Chowa w celu wykrycia punktów przerywania w PFS dla pembrolizumabu i SoC.....	34
Rys. 16. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych PFS dla pembrolizumabu z badania KN177 (punkt odcięcia 20 tygodni).	34
Rys. 17. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych PFS dla SoC z badania KN177 (punkt odcięcia 20 tygodni).	35
Rys. 18. PFS dla PEM i SoC - analiza podstawowa.....	37
Rys. 19. PPS dla PEM i SoC wg KN177 - krzywe Kaplana-Meiera.	38
Rys. 20. PPS dla PEM i SoC wg KN177 - skumulowane ryzyko w czasie.....	39
Rys. 21. Krzywe parametryczne dostosowywane do danych PPS dla pembrolizumabu z badania KN177.	40
Rys. 22. Krzywe parametryczne dostosowywane do danych PPS dla SoC z badania KN177*.40	
Rys. 23. PPS zastosowane w analizie podstawowej.....	42
.....	43
.....	43
.....	62

.....	62
Rys. 28. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla pembrolizumabu obserwowane w badaniu KN177 vs modelowane w modelu przejść z 5 stanami zdrowia. ...	63
Rys. 29. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla leczenia standardowego obserwowane w badaniu KN177 vs modelowane w modelu przejść z 5 stanami zdrowia.	63
Rys. 30. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla pembrolizumabu obserwowane w badaniu KN177 vs modelowane w modelu przejść z 3 stanami zdrowia. ...	64
Rys. 31. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla leczenia standardowego obserwowanego w badaniu KN177 vs modelowane w modelu przejść dla 3 stanów zdrowia.	64
Rys. 32. PEM vs SoC: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY.	77
Rys. 33. PEM vs SoC: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności.	77
Rys. 34. PEM vs SoC: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY.	78
Rys. 35. PEM vs SoC: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności.	79
Rys. 36. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu (diagram QUORUM/PRISMA).	96
Rys. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z rakiem jelita grubego (diagram QUORUM/PRISMA).	100
Rys. 38. OS SoC – dane Kaplana-Meiera z badania KN177 nieskorygowane vs skorygowane o przejścia.	105
Rys. 39. Dopasowanie jednoelementowych krzywych parametrycznych do danych dla całkowitego przeżycia dla pembrolizumabu z badania KN177).	107
Rys. 40. Dopasowanie dwuelementowych krzywych parametrycznych do danych z badania KN177 dla przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu (punkt odcięcia: 52 tydzień).	107
Rys. 41. Przeżycie całkowite dla pembrolizumabu i leczenia standardowego w PSM.	109
Rys. 42. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych TTP dla pembrolizumabu z badania KN177 (punkt odcięcia 10 tygodni).	110
Rys. 43. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych TTP dla SoC z badania KN177 (punkt odcięcia 10 tygodni).	110
Rys. 44. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych PFS dla pembrolizumabu z badania KN177 (punkt odcięcia 10 tygodni).	111
Rys. 45. Dwuelementowe krzywe parametryczne dostosowywane do danych PFS dla SoC z badania KN177 (punkt odcięcia 10 tygodni).	111
.....	113
Rys. 47. Pembrolizumab i komparatory - TTP.	114
Rys. 48. Pembrolizumab i komparatory - PFS.	114

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.	10
.....	14
.....	15
Tab. 4. Dawkowanie pembrolizumabu.	18
Tab. 5. Struktura chemioterapii w ramach SoC.	18
Tab. 6. Schematy dawkowania uwzględnionych terapii.	19
Tab. 7. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.	23
.....	23
Tab. 9. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych TTP dla pembrolizumabu.	28
Tab. 10. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych TTP dla SoC.	28
Tab. 11. Proces selekcji modelu parametrycznego dla TTP.	29
Tab. 12. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych PFS dla pembrolizumabu.	34
Tab. 13. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych PFS dla SoC.	35
Tab. 14. Proces selekcji modelu parametrycznego dla PFS.	36
Tab. 15. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych PPS dla pembrolizumabu.	40
Tab. 16. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych PPS dla SoC.*	41
Tab. 17. Proces selekcji modelu parametrycznego dla PPS.	41
.....	44
Tab. 19. Występowanie zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia dla pembrolizumabu i SoC (KEYNOTE-177 - Andre 2020).	45
.....	45
.....	46
Tab. 22. Obserwowane użyteczności w oparciu o progresję i status zdarzeń niepożądanych z badania KN177.	48
Tab. 23. Obserwowane użyteczności na podstawie czasu do zgonu w badaniu KN177.	48
Tab. 24. Jednorazowe spadki użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych.	49
Tab. 25. Wartości użyteczności przyjęte w analizie.	50
Tab. 26. Względna intensywność dawkowania przyjęta w modelu.	52
Tab. 27. Koszty jednostkowe leków.	52
Tab. 28. Koszty leków na podanie.	52
Tab. 29. Koszty leków na podanie.*	53

Tab. 30. Koszty podania w programie lekowym i poza programem lekowym (terapię stosowane przed progresją i po progresji).*	54
Tab. 31. Koszty leków na podanie.*	54
Tab. 32. Koszty monitorowania w programie lekowym i poza programem lekowym.	55
Tab. 33. Koszty monitorowania przyjęte w modelu - miesięczne/ tygodniowe.*	55
Tab. 34. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.	56
Tab. 35. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - perspektywa NFZ/perspektywa łączna NFZ i pacjenta.	57
Tab. 36. Terapie stosowane po progresji wg ekspertów klinicznych.	57
Tab. 37. Koszty nabycia i podania terapii stosowanych w kolejnych liniach.*	58
Tab. 38. Koszty łączne leczenia kolejnych linii.*	59
Tab. 39. Koszt opieki końca życia.	59
Tab. 40. Parametry modelu.	60
Tab. 41. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-żyteczności (PEM vs SoC).	67
Tab. 42. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.	69
Tab. 43. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.	70
Tab. 44. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa.	71
Tab. 45. Wyniki kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa.	71
Tab. 46. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa.	72
Tab. 47. Wyniki kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa.	72
Tab. 48. PEM vs SoC: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	74
Tab. 49. PEM vs SoC: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	75
Tab. 50. PEM vs SoC: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości.	76
Tab. 51. PEM vs SoC: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości.	78
Tab. 52. PEM vs SoC: wyniki analizy progowej.	80
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 03.01.2022 r.	95
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 03.01.2022 r.	95
Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 03.01.2022 r.	95
Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> z datą odcięcia 03.01.2022 r.	96
Tab. 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	96

Tab. 58. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	97
Tab. 59. Charakterystyka badań włączonych do analizy.	97
Tab. 60. Wyniki użyteczności w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.*.....	98
Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 04.01.2022 r.	99
Tab. 62. Spis badań włączonych do przeglądu.....	101
Tab. 63. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	101
Tab. 64. Proces selekcji modelu parametrycznego dla OS w PSM.	108
	112
	113
Tab. 67. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).	115

Bibliografia

- Adam 2004** dam R, et al. Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy A Model to Predict Long-term Survival. *Annals of Surgery*. 2004;240(4).
- AE Avastin 2014** Avastin (bewacyzumab). Analiza ekonomiczna, 2014. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3691> [dostęp:
- AE Avastin 2017** Avastin (bewacyzumab). Analiza ekonomiczna, 2017. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5256-179-2017-zlc> [dostęp:
- AE Avastin 2021** Avastin (bewacyzumab). Analiza ekonomiczna, 2021. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7353-58-2021-zlc> [dostęp:
- AE Erbitux 2020** Erbitux (cetuksymab). Analiza ekonomiczna, 2020. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6691-84-2020-zlc> [dostęp:
- AE Imfinzi 2021** Imfinzi (durwalumab). Analiza ekonomiczna, 2021. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7414-87-2021-zlc> [dostęp:
- AE Lonsurf 2017** Lonsurf (triflurydyna/typiracyl). Analiza ekonomiczna, 2017. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5076-097-2017-zlc> [dostęp:
- AE Stivarga 2015** Stivarga (regorafenib). Analiza ekonomiczna, 2015. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3822-004-2015-zlc> [dostęp:
- AE Tecentriq 2021** Tecentriq (atezolizumab). Analiza ekonomiczna, 2021. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7349-56-2021-zlc> [dostęp:
- AE Vectibix 2017** Vectibix (panitumumab). Analiza ekonomiczna, 2017. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5099-108-2017-zlc> [dostęp:
- AE Zejula 2021** Zejula (niraparib). Analiza ekonomiczna, 2021. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7380-71-2021-zlc> [dostęp:
- Analiza kliniczna** [redakcja] Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redakcja] Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- Andre 2020 (KEYNOTE-177)** André, T., et al. (2020). "Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer." *New England journal of medicine* 383(23): 2207-2218.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT BiP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 12.01.2022 r.].
- AOTMiT próg** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

- <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> [dostęp: 23.11.2021 r.]
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 2010; 13: 509-18.
- CADTH 2021** CADTH Reimbursement Review. Pembrolizumab (Keytruda). <https://www.cadth.ca/pembrolizumab> [dostęp: 10.01.2022 r.].
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.01.2022 r.].
- Cucchetti 2015** Cucchetti A, et al. Cure Model Survival Analysis After Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22.
- de Falco 2019** De Falco V, Napolitano S, Roselló S, et al. How we treat metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2019; 4(Suppl 2): e000813. Published online 2020 Aug 18. doi: 10.1136/esmopen-2020-000813. PMID: 32817137.
- EuroQol A** EuroQol Group. EuroQol a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 1990;16(3):199-208.
- EuroQol B** EuroQol Group. EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. 2015. 2015 [Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>].
- Garon 2019** Garon E, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37.
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia - tablice. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp: 27.12.2021 r.].
- GUS inflacja** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> [dostęp: 23.11.2021 r.].
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 10.01.2022 r.].
- Komunikaty DGL sprzedaż** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 10.01.2022 r.].
- KRN** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 23.12.2021 r.]
- NFZ rozliczanie** Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali, Programy lekowe a COVID-19. Komunikat dotyczący realizacji i rozliczania świadczeń w rodzaju Leczenie szpitalne - programy lekowe oraz Leczenie szpitalne - chemioterapia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 03.03.2021 r.]
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta709/documents/final-appraisal-determination-document> [dostęp: 25.10.2021 r.]

NICE 2021 CP	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency 2021 https://www.nice.org.uk/guidance/ta709/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-9142201693 [dostęp: 25.10.2021 r.]
NICE 2021 FAD	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency 2021 https://www.nice.org.uk/guidance/ta709/documents/final-appraisal-determination-document [dostęp: 25.10.2021 r.]
NICE DSU	Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. March 2013. Available from http://www.nicedsu.org.uk [dostęp: 08.12.2021 r.].
NICE TA212	National Institute for Health and Care Excellence. TA212: Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer 2010 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA212].
NICE TA357	National Institute for Health and Care Excellence. TA357: Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab 2015 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta537].
NICE TA366	National Institute for Health and Care Excellence. TA366: Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab 2015 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA366].
NICE TA428	National Institute for Health and Care Excellence. TA428: Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy 2017 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA428].
NICE TA439	National Institute for Health and Care Excellence. TA439: Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer 2017 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta439].
NICE TA531	National Institute for Health and Care Excellence. TA531: Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer 2018 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA531].
NICE TA553	National Institute for Health and Care Excellence. TA553: Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence 2018 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA553].
NMA HEOR	Precision HEOR. Systematic literature review and network meta-analysis for treatments of untreated, unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) for colorectal cancer: Technical report. 2021. [dane wewnętrzne Wnioskodawcy]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 13.01.2022 r.].
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.
Przetargi publiczne	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne WUM. Dział zamówień publicznych - lista ogłoszeń przetargowych, https://dzp.uckwum.pl/ [dostęp: 12.01.2022 r.].
PTOK 2015	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Potemski P, Polkowski W. Nowotwory

	układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp 13.01.2022 r.].
PTOK 2020	Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0030./ Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, et al. Rectal cancer (C20). <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042.
QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> . <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900.
Robert 2019	Robert C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> . 2019;20.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
Shaw 2005	Shaw JW JJ, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. <i>Med Care</i> . 2005;43(3):203-20.
Switch 2020	MSD. Keytruda (MK-3475) First-line Stage IV Colorectal Carcinoma Submission, Global Value Dossier, Protocol 177, Database Cutoff 19-February-2020, Analysis of Overall Survival Adjusting for Treatment Switch using using 2-stage model. 2020. MSD. Keytruda (MK-3475) First-line Stage IV Colorectal Carcinoma Submission, Global Value Dossier, Protocol 177, Database Cutoff 19-February-2020, Analysis of Overall Survival Adjusting for Treatment Switch using RPSFT model. 2020. MSD. Keytruda (MK-3475) First-line Stage IV Colorectal Carcinoma Submission, Global Value Dossier, Protocol 177, Database Cutoff 19-February-2020, Analysis of Overall Survival Adjusting for Treatment Switch using IPCW model. 2020. (dane wewnętrzne Wnioskodawcy)
Sutton 2000	Sutton AJ SF, Gilbody SM, Abrams KR. Modelling publication bias in meta-analysis: a review. <i>Statistical methods in medical research</i> . 2000;9(5):421-45.
Tougeron 2020	Tougeron D, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. <i>International Journal of Cancer</i> . 2020;147.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523).
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 26.11.2021 r.].
Zlecenie 165/2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD10 C18 - C20)”. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6199-165-2019-zlc [dostęp: 26.11.2021 r.].
Zlecenie 84/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD10 C18 - C20)”.

<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6691-84-2020-zlc> [dostęp: 26.11.2021 r.].