



Keytruda[®] (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi

Analiza ekonomiczna

Warszawa, kwiecień 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje projektu

[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>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o. o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Informacje dodatkowe

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

2.9	Walidacja modelu	57
2.9.1	Walidacja wewnętrzna.....	57
2.9.2	Walidacja zewnętrzna	57
2.9.3	Walidacja konwergencji	57
3	Wyniki.....	59
3.1	Wyniki analizy podstawowej.....	59
3.1.1	Wariant bazowy.....	59
3.1.2	Wariant zgodny z AOTMiT	60
3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	62
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	67
4	Ograniczenia	70
5	Dyskusja	72
6	Wnioski końcowe	74
Aneks 1. Przegląd użyteczności		75
Metodyka przeglądu.....		75
Wyniki przeglądu		76
Omówienie włączonych badań		79
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych		80
Metodyka przeglądu.....		80
Wyniki przeglądu		81
Omówienie włączonych badań		83
Aneks 3. Zestawienie parametrów.....		85
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel		89
Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego		92
.....		92
.....		92
.....		92
.....		95
.....		98
Aneks 6. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2022 roku		99
Spis rysunków		103
Spis tabel.....		104
Bibliografia.....		107

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

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

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

Zgodnie z zapisami ChPL, w analizie uwzględniono pembrolizumab stosowany w terapii skojarzonej z chemioterapią. Według opinii ekspertów klinicznych chemioterapia stosowana w połączeniu z pembrolizumabem obejmuje paklitaksel, docetaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę. W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w modelu uwzględniono również wariant obejmujący chemioterapię wpisaną do programu lekowego (paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę).

Metoda



W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, w I linii leczenia potrójnie ujemnego raka piersi względem samej chemioterapii we wszystkich punktach końcowych dotyczących skuteczności), przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER). Wybór takich strategii wynika również z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest wnioskowany. Potrójnie ujemny rak piersi wpływa zarówno na długość, jak i jakość życia chorych.

Zgodnie z zapisami APD oraz zapisami zaproponowanego programu lekowego przyjęto, że komparatorem jest chemioterapia. Eksperti kliniczni wymienili, że w Polsce w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami stosowane są następujące schematy leczenia:

- paklitaksel,
- docetaksel,
- doksorubicyna \pm cyklofosfamid,
- karboplatyna + gemcytabina,
- cisplatyna,
- karboplatyna,
- kapecytabina,
- winorelbina,
- doksorubicyna,

- paklitaksel + karboplatyna.

W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w modelu uwzględniono również wariant obejmujący tylko chemioterapię wpisaną do programu lekowego (paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę).

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). PSM wykorzystuje niezależnie modelowane, niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych. W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: chorobę bez progresji, progresję choroby i zgon. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych.

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

Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie wszystkich składowych kosztów [koszt substancji czynnych (pembrolizumab), koszt monitorowania leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych] oraz ze względu na sposób finansowania technologii opcjonalnych (refundacja w ramach katalogu C) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Ze względu na brak wydatków ponoszonych przez pacjenta, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki

Podsumowanie

Wyniki aktualnych badań dowodzą, że terapia skojarzona pembrolizumab + chemioterapia jest obiecującą terapią stosowaną w I linii leczenia potrójnie ujemnego raka piersi. Aktualnie w Polsce, pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi leczeni są samą chemioterapią. Refundacja

pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, poszerzyłaby opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji pacjentów i umożliwiłaby im dostęp do innowacyjnej i skutecznej terapii. **Pembrolizumab jest pierwszą immunoterapią o znaczącym wydłużeniu przeżycia całkowitego (niemal o połowę) oraz przeżycia wolnego od progresji (prawie dwukrotnie)** skierowaną do pacjentów z TNBC, którzy stanowią grupę pacjentów z niezaspokojoną potrzebą medyczną.

Analiza wykazała, że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest [REDACTED], ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej. [REDACTED]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

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

- 25 mg/ml x 1 fiołka po 4 ml.

Zgodnie z zapisami ChPL [ChPL Keytruda], w analizie uwzględniono pembrolizumab stosowany w terapii skojarzonej z chemioterapią. Według opinii ekspertów klinicznych chemioterapia stosowana w połączeniu z pembrolizumabem obejmuje paklitaksel, docetaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę. W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w modelu uwzględniono również wariant obejmujący chemioterapię wpisaną do programu lekowego (paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę).

1.2 Komparatory

Zgodnie z zapisami APD oraz zapisami zaproponowanego programu lekowego przyjęto, że komparatorem (a jednocześnie częścią terapii będącej przedmiotem niniejszej analizy) jest chemioterapia.

W niniejszej analizie w celu odwzorowania praktyki klinicznej w Polsce, wybór schematów chemioterapii oparto na opiniach ekspertów klinicznych.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych chemioterapia stosowana w I linii leczenia obejmuje:

- paklitaksel,
- docetaksel,
- doksorubicynę ± cyklofosfamid,
- karboplatynę + gemcytabinę,
- cisplatynę,
- karboplatynę,
- kapecytabinę,
- winorelbinę,
- doksorubicynę,
- paklitaksel + karboplatynę.

Tab. 2. Schematy chemioterapii stosowane w I linii leczenia w rozbiciu na poszczególną substancję zdefiniowane przez ekspertów klinicznych.

Schematy stosowane w I linii leczenia	Odsetek pacjentów (Ekspert I)	Odsetek pacjentów (Ekspert II)	Odsetek pacjentów (średnia danych od Ekspertów)	Odsetek pacjentów (na podstawie badania KEYNOTE-355)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 3. Schematy chemioterapii stosowane w I linii leczenia zgrupowane według kategorii uwzględnionych w modelu.

Schematy stosowane w I linii leczenia	Schemat dawkowania (częstość)
Gemcytabina	podanie w 1., 8. i 15. dniu cyklu, co 28 dni
Kapecytabina	podanie w 1.-14. dniu cyklu, co 21 dni
Paklitaksel/ winorelbina	podanie w 1.dniu cyklu co 7 dni
Docetaksel/ doksorubicyna/ cyklofosfamid/ karboplatyna/ cisplatyna	podanie w 1.dniu cyklu co 21 dni

Schematy chemioterapii według kategorii uwzględnionych w modelu z przypisanymi im odsetkami pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 4). Dane w poniższej tabeli uwzględniają udział poszczególnych typów nowotworu, tj. nawrotowego i przerzutowego raka piersi (szacunki oparte na średniej ważonej udziałem danych typów nowotworu zdefiniowanych zgodnie z ankietami eksperckimi).

Tab. 6. Rozkład według typu nowotworu w analizowanej populacji.

Typ nowotworu	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wartości uwzględnione w scenariuszowej analizie wrażliwości		
Nawrotowy rak piersi	■	■	■	■
Przerzutowy rak piersi	■	■	■	■

Powyższe dane wykorzystano w szacowaniu udziału poszczególnych schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie, zdefiniowanych uprzednio przez ekspertów w podziale na subpopulacje w zależności od typu nowotworu (przerzutowy/nawrotowy TNBC). W analizie przyjęto dane ważone udziałem poszczególnych typów nowotworów.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (analizy problemu decyzyjnego, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, w I linii leczenia potrójnie ujemnego raka piersi względem samej chemioterapii), przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) [AEK Keytruda 2022]. Wybór takich strategii wynika również z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest wnioskowany.

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie wszystkich składowych kosztów [koszt substancji czynnych (pembrolizumab), koszt monitorowania leczenia, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych] oraz ze względu na sposób finansowania technologii opcjonalnych (refundacja w ramach katalogu C) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Ze względu na brak wydatków ponoszonych przez pacjenta, w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (tj. 52,7 lat), horyzont ten został ograniczony do

35 lat, co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016]. Taki sam horyzont czasowy zdefiniowano również w innym modelu dotyczącym zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi [AWA Tecentriq 2022]. Wybór horyzontu został uznany za właściwy przez analityków AOTMiT [AWA Tecentriq, s. 60].

W analizie wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, tj. horyzont wynoszący 25 lat.

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

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

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

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

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku, produkt leczniczy Keytruda® jest obecnie refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) [Program lekowy B.6] i czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) [Program lekowy B.59].

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

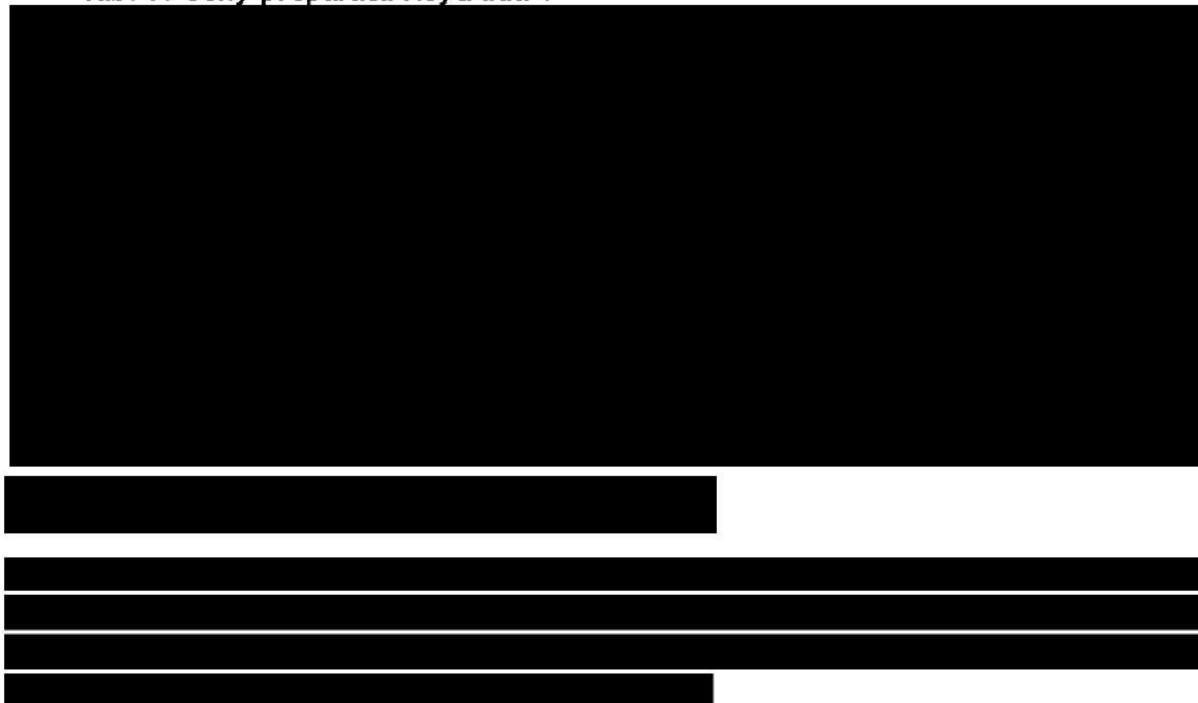
Wnioskowana jest refundacja pembrolizumabu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) o populację dorosłych pacjentów z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami – pierwsza linia leczenia.

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

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

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji preparatu Keytruda® przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Ceny preparatu Keytruda®.

The table content is completely redacted with black bars.

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 166 758 PLN/QALY.

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

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

The table content is completely redacted with black bars.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). PSM wykorzystuje niezależnie modelowane, niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych. W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: chorobę bez progresji, progresję choroby i zgon.

W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I, II, III i IV linii leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta przed i po progresji choroby, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

2.2 Opis modelu

Zastosowany model oparty jest na strategii modelowania PSM i zgodnie z przyjętymi zasadami modelowania w onkologii, jest modelem przeżycia podzielonym na trzy wykluczające się stany zdrowia (patrz Rys. 1):

- stan wolny od progresji (PF);
- stan progresji choroby (PD);
- zgon.

Stany te mają znaczenie kliniczne, ponieważ są identyfikowane w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS), które są związane ze zmianami w jakości życia powiązanej ze zdrowiem (HRQoL) i z wykorzystaniem zasobów.

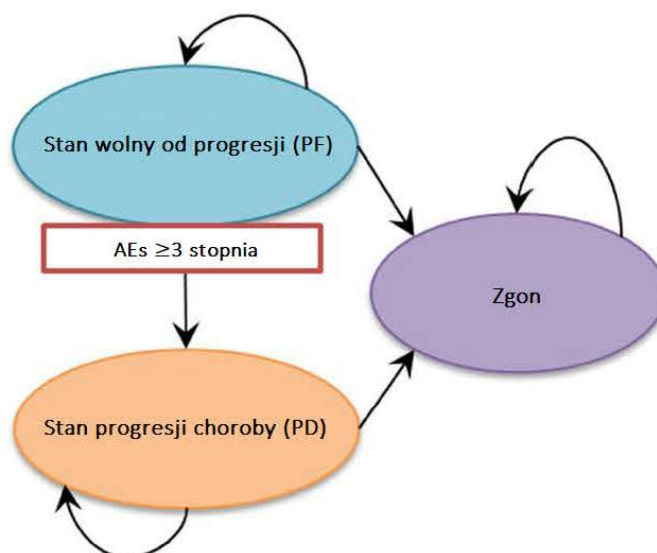
Stosowanie podejścia PSM ma tę zaletę, że umożliwia bezpośrednie wykorzystanie danych dotyczących przeżycia PFS i OS, bez wykorzystywania prawdopodobieństw przejścia (jak miałyby to miejsce w przypadku modelu Markowa).

Dla poszczególnych stanów zdrowia przypisywana jest konkretna waga korekty kosztu i jakości życia (tj. wartość użyteczności) w celu obliczenia skumulowanych kosztów i skumulowanego QALY w czasie.

W modelu oprócz PFS i OS, uwzględniono również krzywe ToT (ang. *time on treatment*), którą określają czas leczenia analizowanymi substancjami. PFS i OS dla ramion pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapii zostały wymodelowane

przy użyciu danych z poziomu poszczególnych pacjentów z badania KEYNOTE-355. Dane dotyczące czasu leczenia (ToT) dla ramion pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapii zostały ekstrapolowane w celu ułatwienia obliczenia kosztów leczenia.

Rys. 1. Schemat analizowanego modelu.



Wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie wolnym od progresji choroby (PF). Pod koniec każdego cyklu pacjenci mogą przejść do stanu progresji choroby (PD) lub zgonu lub pozostać w stanie PF, jak przedstawiono na Rys. 1. W modelu opartym na strategii modelowania PSM przyjmuje się, że zdarzenia są postępujące, wzajemnie się wykluczające i nieodwracalne. Oznacza to, że gdy pacjenci przechodzą ze stanu PF do stanu PD, mogą pozostać w stanie zdrowia PD lub przejść do stanu zgonu, tj. nie mogą wrócić do stanu PF. Zgon jest stanem pochłaniającym, z którego pacjenci nie mogą przejść do żadnego innego stanu. Przyjmuje się, że przejście ze stanu zdrowia PF do stanu PD wiąże się z pogorszeniem jakości życia, które można przypisać postępowi choroby.

Analizowana grupa pacjentów jest oceniana w dożywotnim horyzoncie analizy, który przyjęto w analizie podstawowej na poziomie 35 lat. Przyjęty w analizie horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby odzwierciedlić różnice w kosztach i wynikach pomiędzy analizowanymi technologiami.). W modelu uwzględniono tygodniowe cykle (tj. 7 dni), co umożliwi dokładniejsze oszacowanie kosztów związanych z leczeniem.

Wytyczne dotyczące modelowania zalecają stosowanie korekt cyklu, w celu minimalizacji błędów systematycznego występującego przy obliczaniu skumulowanych wyników w dyskretnych modelach czasowych uwzględniających przejścia między stanami [Briggs 2006]. W związku z powyższym w ramach analizowanego modelu ekonomicznego w analizie podstawowej uwzględniono korektę połowy cyklu. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant braku uwzględnienia korekty połowy cyklu.

2.3 Parametry kliniczne z zakresu skuteczności leczenia

Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont badania KEYNOTE-355, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja danych. W ramach ogólnego podejścia do modelowania zweryfikowano założenie proporcjonalnego hazardu, aby zweryfikować, czy należy ocenić niezależne modele przeżycia dla każdego z ramion leczenia. Modele parametryczne zostały opracowane przez dopasowanie różnych rozkładów parametrycznych (Weibulla, wykładniczego, log-normalnego, log-logistycznego, Gompertza, Gamma i uogólnionego Gamma) do danych z poziomu pacjenta z badania KEYNOTE-355 w celu ekstrapolacji wyników w horyzoncie czasowym modelu.

Dopasowanie krzywej przeżycia przeprowadzono zgodnie z wytycznymi NICE Decision Support Unit (DSU) [Latimer 2013]. Zbadano różne podejścia do ekstrapolacji, w tym standardowe modele parametryczne i modele przedziałowe (ang. *piecewise models*). Testy statystyczne oparto na kryterium informacyjnym Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), Bayesowskim kryterium informacyjnym (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*) w połączeniu z inspekcją wizualną (porównanie dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera uzyskanych z okresu obserwacji badania). Powyżej opisany algorytm testu zastosowano w celu wybrania najlepiej dopasowanych rozkładów parametrycznych zdefiniowanych w ramach analizy podstawowej. Przy ostatecznym wyborze dopasowań rozważono wiarygodność kliniczną ekstrapolowanych wyników.

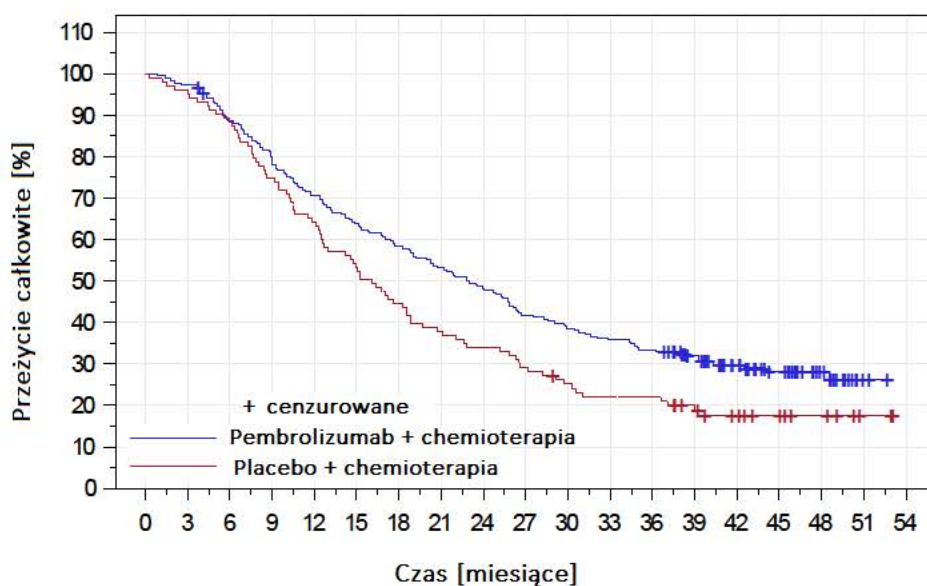
2.3.1 Przeżycie całkowite

Dla każdego ramienia uwzględnionego w modelu, przeżycie całkowite szacowane jest w oparciu o obszar pod krzywą OS. W każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu było ograniczone śmiertelnością, biorąc pod uwagę rozkład wieku i płci kohorty. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej oszacowano w oparciu o tablice trwania życia w 2020 roku dla polskiej populacji [GUS 2020].

Zbadano różne podejścia do ekstrapolacji OS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapii. W przypadku modeli przedziałowych punkty odcięcia określono na podstawie inspekcji wykresów hazardu i skumulowanych krzywych hazardu oraz wyników testów Chowa. W przypadku analizy podstawowej w modelu zastosowano dwustopniowe modele parametryczne.

Według danych dla daty odcięcia (15 czerwca 2021) 68,6% pacjentów w ramieniu pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią oraz 79,6% pacjentów w ramieniu chemioterapii miało udokumentowany zgon. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego przedstawiono na poniższym rysunku (Rys. 2).

Rys. 2. Krzywe KM dla przeżycia całkowitego.



Liczba pacjentów podlegających ryzyku

Pembrolizumab + chemioterapia	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Placebo + chemioterapia	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

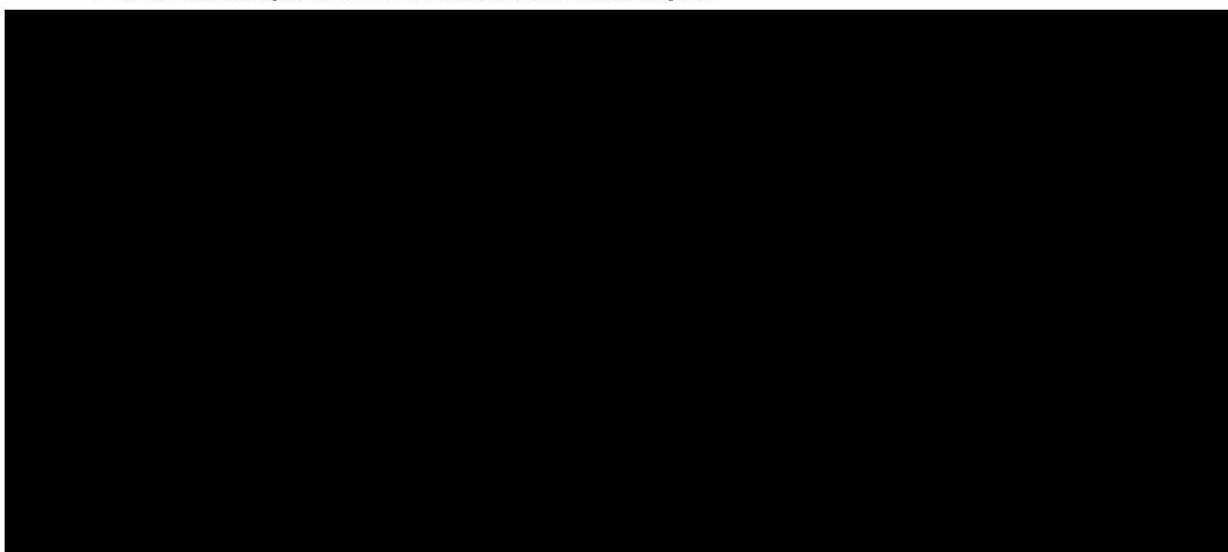
W ramach pierwszego kroku wyboru dopasowania krzywych testowano jednostopniowe modele parametryczne, aby dopasować krzywą OS osobno dla ramienia pembrolizumabu + chemioterapii oraz chemioterapii. W celu wybrania najlepiej dopasowanego modelu zastosowano testy oparte na kryteriach AIC/BIC wraz z inspekcją wizualną (algorytm oceny dopasowania omówiono w rozdziale 2.3).

Testowano również dwustopniowe funkcje parametryczne, wykorzystujące w pierwszej fazie nieskorygowane dane KM, a następnie prognozy długoterminowego OS przy użyciu modelu dopasowanego do pozostałych danych w drugiej fazie. W celu identyfikacji potencjalnych punktów zwrotnych zbadano wykresy hazardu, a także wykresy skumulowanego hazardu, które sugerowały 75., 25. i 52. tydzień jako punkty zwrotne. Dodatkowo zastosowano test Chowa, szacujący zmiany strukturalne krzywej Kaplana-Meiera, w celu dalszego potwierdzenia wyboru punktów odcięcia. W teście Chowa przetestowano strukturalne zmiany nachylenia krzywych skumulowanego hazardu i jako punkt odcięcia wybrano punkt czasowy z najbardziej wyraźną zmianą nachylenia krzywych skumulowanego hazardu. Wyniki testów Chowa nie sugerowały wyraźnych punktów zwrotnych.

Następnie zbadano dwustopniowe dopasowania parametryczne w każdym z trzech punktów odcięcia, tj. w 25., 52. i 75. tygodniu. W ramach analizy podstawowej jako optymalne przyjęto dopasowanie dwustopniowe z punktem odcięcia w 25. tygodniu za pomocą modelu log-normalnego oraz wykładniczego odpowiednio w przypadku pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią oraz chemioterapii. W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie punktu odcięcia w 75. tygodniu.

Modele wykorzystane w parametryzacji analizy podstawowej przedstawiono na poniższym rysunku (patrz Rys. 3).

Rys. 3. Obserwowane i modelowane krzywe OS dla ramienia pembrolizumabu + chemioterapii oraz ramienia chemioterapii.



Podsumowanie ustawień analizy w zakresie OS przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 8.

Tab. 8. Ustawienia analizy uwzględnione w zakresie OS.

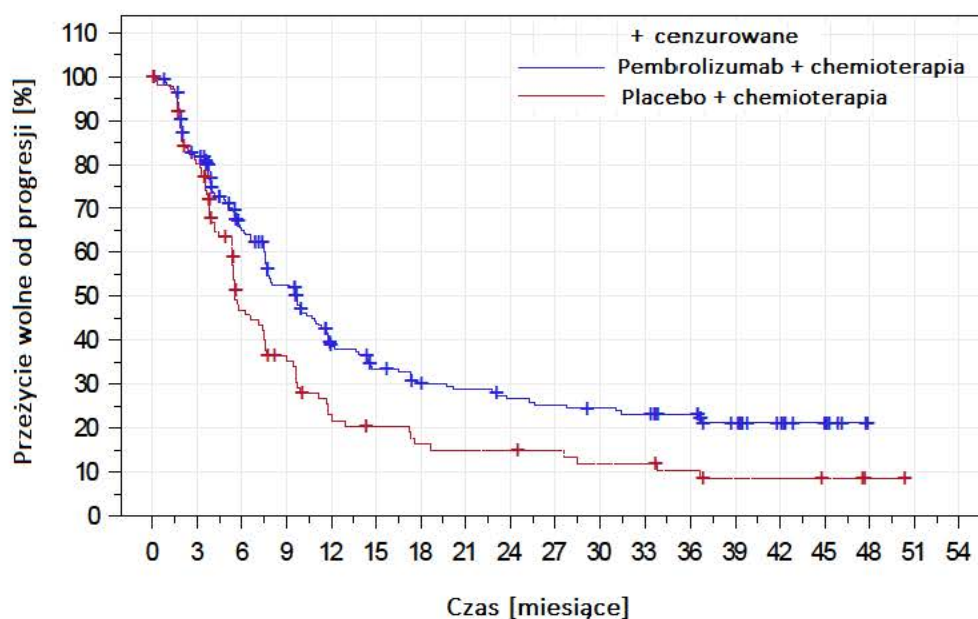
Wariant analizy	Ustawienia
Analiza podstawowa	Dwustopniowe dopasowanie: Z punktem odcięcia w 25. tygodniu, model log-normalny w przypadku ramienia pembrolizumabu + chemioterapii; model wykładniczy w przypadku ramienia chemioterapii
Analiza wrażliwości	Dwustopniowe dopasowanie: Z punktem odcięcia w 75. tygodniu, model log-normalny w przypadku ramienia pembrolizumabu + chemioterapii; model wykładniczy w przypadku ramienia chemioterapii

W analizie nie uwzględniano efektu słabnięcia korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii.

2.3.2 Przeżycie wolne od progresji

Dla każdej grupy leczenia model efektywności kosztowej szacuje ilość czasu spędzonego w stanie wolnym od progresji choroby na podstawie obszaru pod krzywą PFS. Model uwzględnia krzywe PFS ocenione przez niezależną komisję oceniającą (PFS-BICR) i ocenione przez badacza (PFS-INV). Do parametryzacji analizy podstawowej zastosowano krzywą PFS-BICR, zaś w ramach analizy wrażliwości testowano krzywą PFS-INV. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od progresji przedstawiono na poniższym rysunku (Patrz Rys. 4).

Rys. 4. Krzywe KM dla przeżycia wolnego od progresji.



Liczba pacjentów podlegających ryzyku

Pembrolizumab + chemioterapia	220	173	122	95	63	52	44	42	38	36	34	32	27	19	13	6	0	0	0
Placebo + chemioterapia	103	80	41	30	18	15	12	11	11	10	8	8	6	4	4	3	1	0	0

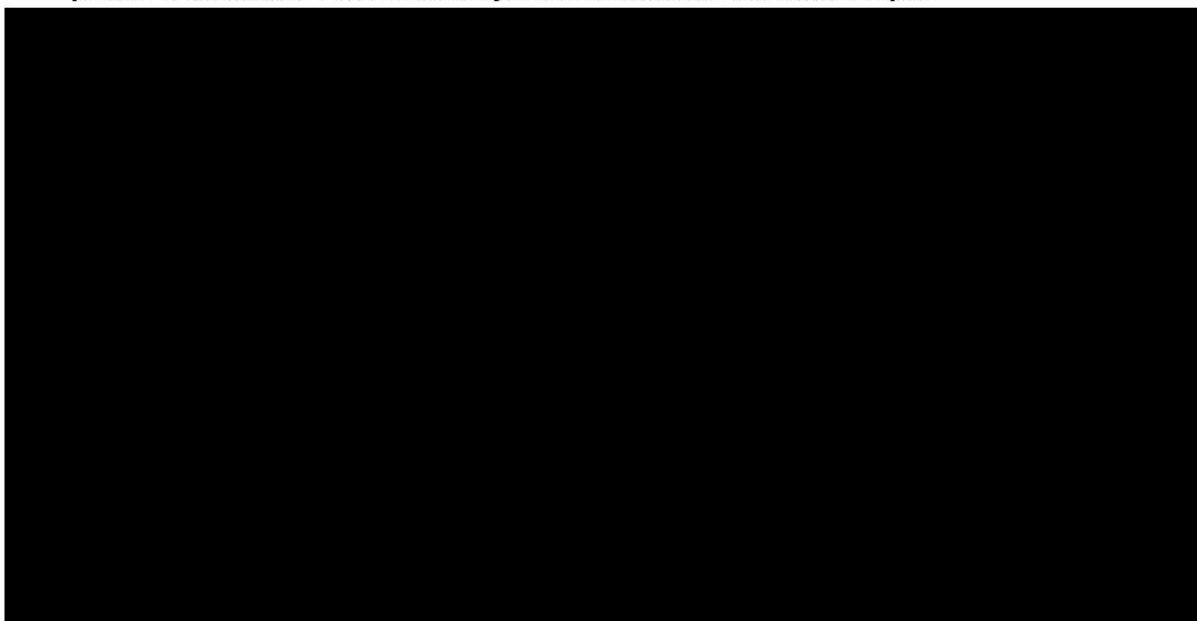
W badaniu KEYNOTE-355 pierwszą ocenę radiologiczną odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w 8. tygodniu (+/-1 tydzień). Doprowadziło to do zależnego od protokołu spadku PFS pomiędzy 8. a 9. tygodniem (patrz Rys. 4), co sprawia, że dopasowanie krzywej parametrycznej jest utrudnione. W konsekwencji dane KM zostały wykorzystywane bezpośrednio przez pierwsze 9 tygodni horyzontu czasowego modelu, natomiast w kolejnych tygodniach horyzontu czasowego modelu zastosowano dopasowanie funkcji parametrycznych.

Założenie proporcjonalnego hazardu nie zostało spełnione, w związku z czym zastosowano oddzielne modele do ekstrapolacji PFS dla pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią oraz chemioterapii.

Rozkład log-logistyczny wybrano jako najlepsze dopasowanie dla ramienia pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią w oparciu o kryteria AIC/BIC oraz inspekcję wizualną (algorytm oceny dopasowania omówiono w rozdziale 2.3). W przypadku ramienia chemioterapii jako optymalne dopasowanie wybrano rozkład wykładniczy. W praktyce najlepszym dopasowaniem charakteryzował się rozkład log-logistyczny, jednakże weryfikacja wiarygodności prognoz długoterminowych PFS krzyżowo z ekstrapolacjami OS wykluczyła przyjęcie rozkładu log-logistycznego.

Modele wykorzystane w parametryzacji analizy podstawowej przedstawiono na poniższym rysunku (patrz Rys. 5).

Rys. 5. Obserwowane i modelowane krzywe PFS dla ramienia pembrolizumabu + chemioterapii oraz ramienia chemioterapii.



Podsumowanie ustawień analizy w zakresie PFS przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 9.

Tab. 9. Ustawienia analizy uwzględnione w zakresie PFS.

Wariant analizy	Ustawienia
Analiza podstawowa	Dwustopniowe dopasowanie: Z punktem odcięcia w 9. tygodniu: model log-logistyczny w przypadku ramienia pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią; model wykładniczy w przypadku ramienia chemioterapii (PFS według oceny niezależnej komisji oceniającej, tj. PFS-BICR)
Analiza wrażliwości	Dwustopniowe dopasowanie: Z punktem odcięcia w 9. tygodniu: model log-logistyczny w przypadku ramienia pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią; model wykładniczy w przypadku ramienia chemioterapii (PFS według oceny badacza, tj. PFS-INV)

2.3.3 Czas do przerwania leczenia

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, pacjenci leczeni są w ramach programu dopóki obserwuje się korzyści kliniczne, a leczenie jest tolerowane przez pacjenta. Podobny zapis uwzględniono również w przypadku pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-355. W badaniu KEYNOTE 355 pacjenci mogli przerwać leczenie w dowolnym momencie ze względu na zdarzenia niepożądane, progresję choroby, współistniejącą chorobę, niezgodność z protokołem lub preferencje badacza lub pacjenta. W przypadku progresji choroby według BICR pacjenci mogli kontynuować leczenie pembrolizumabem po progresji, jeśli w opinii badacza pacjent odnosił korzyści z leczenia. W celu uchwycenia rzeczywistego wykorzystania zasobów związanego z obserwowanymi

wynikami klinicznymi w badaniu przeanalizowane zostały dane pacjentów odpowiadające rzeczywistemu czasowi leczenia (ToT, ang. *time on treatment*).

W przypadku porównywanych ramion z badania, tj. pembrolizumabu + chemioterapii i chemioterapii, odsetek pacjentów pozostających w leczeniu w każdym cyklu modelowano za pomocą krzywych parametrycznych dopasowanych do obserwowanych danych z poziomu pacjenta dla czasu leczenia (ToT) z badania KEYNOTE-355. Model zawiera również opcję ograniczenia ToT przez PFS, która została przetestowana w ramach analizy wrażliwości.

W przypadku krzywych ToT standardowe modele parametryczne dopasowano do obserwowanych danych z KEYNOTE-355. Krzywymi charakteryzującymi się najlepszym dopasowaniem były krzywa Gamma w przypadku pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią oraz krzywa log-logistyczna w przypadku ramienia chemioterapii) w oparciu o kryteria AIC/BIC oraz inspekcję wizualną (algorytm oceny dopasowania omówiono w rozdziale 2.3). Na poniższym rysunku przedstawiono wybrane krzywe parametryczne dla każdego z ramion leczenia (patrz Rys. 6).

Rys. 6. Obserwowane i modelowane krzywe ToT dla ramienia pembrolizumabu + chemioterapii oraz ramienia chemioterapii.



Lata

2.4 Bezpieczeństwo leczenia

Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu, przyjęto na podstawie danych raportowanych w badaniu KEYNOTE-355. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane +3 stopnia nasilenia, które zgłoszono u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu leczenia. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z dowolnej przyczyny. Analizowaną populację stanowią pacjenci z CPS ≥ 10 . W modelu uwzględniono dane z zakresu analizy bezpieczeństwa dla tak zdefiniowanej grupy pacjentów (dane przekazane przez wnioskodawcę, w głównej publikacji do badania KEYNOTE-355, częstość występowania

poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowana była dla wszystkich pacjentów włączonych do badania).

W Tab. 10 podsumowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnioną w ramach niniejszej analizy.

Tab. 10. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu KEYNOTE-355.

Zdarzenie	Pembrolizumab + chemioterapia	Chemioterapia
Anemia	18,3%	14,6%
Biegunka	2,3%	4,9%
Limfocytopenia	1,4%	2,9%
Zmęczenie	2,7%	3,9%
Spadek liczby płytek krwi	8,7%	8,7%
Hiperglikemia	1,4%	1,0%
Nudności	2,7%	1,9%
Neutropenia	31,5%	30,1%
Obniżona liczba neutrofilii	19,2%	14,6%
Trombocytopenia	9,1%	16,5%
Zapalenie płuc	2,7%	1,9%
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST)	5,0%	5,8%
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)	8,7%	6,8%
Wymioty	3,7%	3,9%
Łysienie	0,9%	1,9%
Obniżona liczba białych krwinek	9,6%	12,6%
Niedoczynność tarczycy	0,9%	0,0%
Nadciśnienie	2,3%	1,9%
Wzrost fosfatazy zasadowej we krwi	0,0%	1,9%
Spadek liczby limfocytów	1,4%	2,9%
Duszność	2,7%	1,0%
Leukopenia	11,4%	10,7%
Neuropatia ruchowa	0,5%	0,0%
Obwodowa neuropatia czuciowa	0,9%	0,0%
Płyn w jamie opłucnej	1,4%	1,9%
Gorączka neutropeniczna	1,8%	1,0%
Ropień jamy brzusznej	0,0%	1,0%
Infekcje	11,0%	5,8%
Bezwzględna liczba neutrofilii/bezwzględna liczba granulocytów	0,0%	0,0%
Ból kończyn	1,4%	1,0%

Zdarzenie	Pembrolizumab + chemioterapia	Chemioterapia
Myśli samobójcze	0,0%	1,0%

Średni czas trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w badaniu KEYNOTE-355. Średni czas trwania AEs, razem z częstością występowania poszczególnych AEs oraz z dekrementem użyteczności wynikającym z wystąpienia AEs, wykorzystano w celu oszacowania spadku wartości QALY, wynikającego z wystąpienia AEs w poszczególnych modelowanych ramionach leczenia.

Model uwzględnia parametryzację w zakresie odsetka hospitalizacji związanej z każdym zdarzeniem niepożądanym oraz koszt przypadający na hospitalizację związaną z ich leczeniem. Ze względu na sposób szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniający indywidualny koszt hospitalizacji dla poszczególnych zdarzeń (patrz rozdział 2.6.7), w analizie nie uwzględniano dodatkowo ogólnego kosztu hospitalizacji wynikającego z leczenia zdarzeń niepożądanych. W ramach szacowania kosztów poszczególnych AEs wymagających hospitalizacji, każdemu z nich przypisano grupy JGP, na podstawie których określono czas hospitalizacji. W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni czas leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP.

2.5 Użyteczności

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano wartości użyteczności które w pełni odpowiadałyby wartościom uwzględnionym w modelu (patrz aneks 1). W związku z powyższym, w jako główne źródło użyteczności wykorzystano dane raportowane w badaniu KEYNOTE-355 (badanie, w przypadku którego uwzględniona populacja odpowiada wnioskowanej), w którym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.

W modelu zaimplementowano użyteczności oszacowane z wykorzystaniem zestawu użyteczności dla pacjentów z Anglii. Ze względu na brak możliwości samodzielnego oszacowania wartości użyteczności [z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości użyteczności (ang. *value set*)], w ramach niniejszej analizy wykorzystano wartości oszacowane dla pacjentów z Anglii.

Rozważono trzy podejścia do definiowania użyteczności stanu zdrowia na podstawie:

- czasu do śmierci pacjenta;
- stanu zdrowia, tj. statusu progresji;
- stanu zdrowia oraz występowania AEs.

W rozdziałach poniżej szczegółowo omówiono wykorzystane w ramach niniejszej analizy wartości użyteczności.

2.5.1 Użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta

W ramach analizy podstawowej wykorzystano wartości użyteczności, powiązane z różnymi kategoriami czasu do śmierci.

Podjęcie definiowania użyteczności stanu zdrowia w oparciu o czas do śmierci zostało po raz pierwszy opisane przez Hatswella i wsp. u pacjentów z czerniakiem z przerzutami [Hatswell 2014]. Podjęcie odzwierciedla spadek jakości życia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem wraz ze spadkiem liczby dni do śmierci.

W niniejszej analizie szacowaną użyteczność związaną z różnymi kategoriami czasu do zgonu (< 30 dni, 30-90 dni, 90-180 dni, 180-360 dni, ≥360 dni) oparto na analizie danych z badania klinicznego KEYNOTE-355. Podjęcie oparte na czasie do śmierci może zapewniać poprawę w dopasowaniu przy większej liczbie stanów zdrowia i uchwyceniu spadku jakości życia, którego doświadczają pacjenci z przerzutowym TNBC w okresie poprzedzającym śmierć. Podjęcie zastosowano w przypadku analizy podstawowej ze względu na dokładniejsze oddanie spadku jakości życia związanej ze zdrowiem na przestrzeni czasu w porównaniu z zastosowaniem użyteczności opartych na stanach zdrowia. W związku z brakiem statystycznie oraz klinicznie istotnych różnic w wynikach EQ-5D względem ramion leczenia, w analizie podstawowej zastosowano wyniki dla połączonych grup terapeutycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności według kategorii czasu do śmierci – patrz Tab. 11.

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.5.2 Użyteczności w zależności od stanu zdrowia

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności oszacowane w zależności od stanu zdrowia pacjenta, tj. dla pacjentów w stanie wolnym od progresji choroby i pacjentów w stanie progresji choroby. W przypadku tego podejścia średnie wartości związane ze stanami zdrowia PF i PD oszacowano na podstawie KEYNOTE-355. W Tab. 12 podsumowano wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia pacjenta wykorzystane w ramach

analizy wrażliwości. W związku z brakiem statystycznie istotnych różnic w wynikach EQ-5D względem ramion leczenia, w analizie zastosowano wyniki dla połączonych grup terapeutycznych.

[Redacted Title]

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

[Redacted]

[Redacted]

2.5.3 Użyteczności w zależności od stanu zdrowia i zdarzeń niepożądanych

W oparciu o użyteczności szacowane według stanu zdrowia (opisane w rozdziale 2.5.2) model zawiera opcję uwzględnienia dodatkowo użyteczności związanej z AEs 3+ stopnia nasilenia. Aby ocenić potencjalny dekrement użyteczności związany z AEs 3+ stopnia nasilenia, punkty czasowe związane z doświadczaniem przez pacjentów AEs w stanie PF analizowano oddzielnie od punktów czasowych, w których pacjenci nie doświadczali AEs. Różnicę w wartościach użyteczności między „wizytami z” i „wizytami bez” AEs stopnia 3+ wykorzystano do oszacowania średniego dekrementu użyteczności związanego z występowaniem AEs stopnia 3+. Dekrement użyteczności związany z AEs został zastosowany jednorazowo w pierwszym cyklu modelu. Metodę szacowania użyteczności w zależności od stanu zdrowia i zdarzeń niepożądanych testowano w ramach analizy wrażliwości.

[Redacted Title]

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

2.6 Struktura zużycia zasobów i koszty

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

- kosztem substancji czynnych stosowanych w:
 - I linii leczenia (pembrolizumab, paklitaksel, docetaksel, karboplatyna + gemcytabina, doksorubicyna ± cyklofosfamid, cisplatyna, karboplatyna, kapecytabina, winorelbina, doksorubicyna, paklitaksel+karboplatyna);
 - II linii leczenia (paklitaksel, docetaksel, doksorubicyna ± cyklofosfamid, kapecytabina, winorelbina, cyklofosfamid, karboplatyna, doksorubicyna);
 - III linii leczenia (paklitaksel, docetaksel, doksorubicyna ± cyklofosfamid, kapecytabina, winorelbina, cyklofosfamid, karboplatyna, cisplatyna, doksorubicyna);
 - IV linii leczenia (gemcytabina, kapecytabina, winorelbina, karboplatyna, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid);
- kosztem testów PD-L1;
- podaniem leków;
- monitorowaniem stanu pacjenta przed progresją i po progresji choroby;
- opieką paliatywną;
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego), aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (katalog chemioterapii) jak i brak wydatków ponoszonych przez pacjenta w pozostałych kategoriach kosztowych, w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. W związku z powyższym koszty szacowano jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL, wytycznych PTOK 2020) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych.

Koszty leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii oszacowano na podstawie danych

raportowanych na stronie NFZ, tj. dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r. oraz danych zawartych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 20 kwietnia 2022 r.

Koszty leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii, przyjęto zgodnie z danymi dotyczącymi średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ). W przypadku braku danych dotyczących średniego kosztu rozliczenia dla danej substancji koszt oszacowano w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia MZ (jedynie w przypadku cyklofosfamidu nie dysponowano danymi NFZ).

2.6.1 Koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia

W przypadku substancji stosowanych w I linii leczenia w modelu uwzględniono ich intensywność dawkowania, dane oszacowane w oparciu o informacje raportowane w badaniu KEYNOTE-355 (patrz szczegółowy opis poniżej). Intensywność dawkowania uwzględnia fakt, że pacjenci mogą nie przyjąć pełnej zaplanowanej dawki z powodu przerwania leczenia lub mogą mieć zmniejszoną dawkę z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

2.6.1.1 Pembrolizumab

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

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

Zgodnie z ChPL oraz zapisem programu lekowego, w ramach wnioskowanego wskazania, produkt leczniczy Keytruda® podawany jest pacjentom w skojarzeniu z chemioterapią.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. W modelu zgodnie z dawkowaniem w badaniu KEYNOTE-355 uwzględniono dawkowanie pembrolizumabu w dawce 200 mg co 3 tygodnie. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wszystkie dane dotyczące ramienia pembrolizumabu + chemioterapii, uwzględnione w modelu dotyczą dawki pembrolizumabu 200 mg podawanej co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, wnioskowane jest stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 1.2, w analizie podstawowej, zgodnie z zapisem ChPL, uwzględniono stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Schematy

chemioterapii zdefiniowano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Według ekspertów klinicznych chemioterapia stosowana w połączeniu z pembrolizumabem obejmuje paklitaksel, docetaksel oraz karboplatynę+gemcytabinę.

Dawkowanie uwzględnionych schematów chemioterapii przyjęto zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [PTOK 2020].

Koszt oraz dawkowanie uwzględnionych schematów omówiono w rozdziałach zamieszczonych poniżej.

Oszacowanie cen i odpłatności pembrolizumabu przedstawiono w Tab. 14.

[Redacted Title]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted Title]

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

[Redacted]

2.6.1.2 Schematy chemioterapii stosowane z pembrolizumabem (ramię interwencji)

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych chemioterapia stosowana w połączeniu z pembrolizumabem obejmuje paklitaksel, docetaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę. Według ekspertów postępowanie kliniczne w przypadku pacjentów z nawrotowym rakiem piersi różni się od postępowania w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Na

podstawie definicji schematów leczenia przez ekspertów klinicznych z wyszczególnieniem typów nowotworów (przerzutowy/nawrotowy TNBC) oraz rozkładu populacji związanego z występowaniem danego typu nowotworu zgodnie z danymi przyjętymi w analizie wpływu na budżet [BIA Keytruda 2022] (patrz rozdział 0) oszacowano udział poszczególnych schematów chemioterapii. Udziały uwzględnione w analizie obliczone są na podstawie wartości średnich z danych od ekspertów klinicznych. W analizie scenariuszowej testowano minimalny oraz maksymalny odsetek pacjentów z przerzutowym TNBC zgodnie z danymi przyjętymi w analizie wpływu na budżet.

W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w modelu uwzględniono również wariant obejmujący chemioterapię wpisaną do programu lekowego (paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę). W ramach uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w modelu zastosowano odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii zgodne z tymi z badania KEYNOTE-355 (z pominięciem nab-paklitakselu - lek nierefundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu). Dodatkowo przyjęto, że odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii jest jednakowy w ramieniu interwencji i komparatora. Wariant ten nazwano wariantem podstawowym analizy zgodnym z AOTMiT. Wybór tego wariantu analizy wymaga zmiany w polu „Wybór wag terapii” z wartości „eksperci kliniczni” na wartość „AOTMiT”.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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]

--	--	--	--	--	--	--

2.6.1.2.1 Paklitaksel

Koszt paklitakselu oszacowano na podstawie informacji dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ) – dane za styczeń 2022. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”.

Schemat dawkowania paklitakselu uwzględniono w modelu zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 jako dawkę 80 mg/m² w 1. dniu cyklu, podawaną co 7 dni.

--

--

--

2.6.1.2.2 Docetaksel

Koszt docetakselu oszacowano na podstawie informacji dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ) – dane za styczeń 2022. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”.

Schemat dawkowania docetakselu uwzględniono w modelu zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 jako 80 mg/m² (przyjęto średnią wartość z zakresu zdefiniowanego w wytycznych jako 60-100 mg/m²) w 1. dniu cyklu, podawaną co 21 dni.

--

--

--

--

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

2.6.1.2.3 Karboplatyna + gemcytabina

Koszt karboplatyny oraz gemcytabiny oszacowano na podstawie informacji dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ) – dane za styczeń 2022. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”.

Schemat dawkowania karboplatyny uwzględniono w modelu zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 jako AUC6 w 1. dniu cyklu, podawaną co 21 dni. Według zapisu wytycznych częstość dawkowania określono jako podanie co 21-28 dni (w modelu zgodnie z konserwatywnym założeniem przyjęto dawkowanie co 21 dni).

Schemat dawkowania gemcytabiny uwzględniono w modelu zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 jako 1000 mg/m² (przyjęto średnią wartość z zakresu zdefiniowanego w wytycznych jako 800-1200 mg/m²) w 1., 8. i 15. dniu cyklu, podawaną co 28 dni.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.6.1.3 Schematy chemioterapii (ramię komparatora)

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych chemioterapia stosowana w I linii leczenia obejmuje paklitaksel, docetaksel, doksorubicynę ± cyklofosamid, karboplatynę + gemcytabinę, cisplatynę, karboplatynę, kapecytabinę, winorelbinę, doksorubicynę oraz paklitaksel + karboplatynę.

Według ekspertów postępowanie kliniczne w przypadku pacjentów z nawrotowym rakiem piersi różni się od postępowania w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Na podstawie definicji schematów leczenia przez ekspertów klinicznych z wyszczególnieniem typów nowotworów (przerzutowy/nawrotowy TNBC) oraz rozkładu populacji związanego z występowaniem danego typu nowotworu zgodnie z danymi przyjętymi w analizie wpływu na budżet [BIA Keytruda 2022] (patrz rozdział 0) oszacowano udział poszczególnych schematów chemioterapii. Udziały uwzględnione w analizie obliczone są na podstawie wartości średnich z danych od ekspertów klinicznych. W analizie scenariuszowej testowano minimalny oraz maksymalny odsetek pacjentów z przerzutowym TNBC zgodnie z danymi przyjętymi w analizie wpływu na budżet.

Ze względu na możliwość uwzględnienia w modelu ograniczonej liczby schematów, wymienione przez ekspertów schematy zgrupowano w kategorii schematów według częstości dawkowania. Schematy chemioterapii, których częstości podania dawek leczenia pokrywają się, uwzględniono w silniku modelu jako jedna kategoria schematów. Koszt kategorii obejmujących kilka substancji obliczono jako średnia ważona udziałem poszczególnych substancji w stosowanych schematach. Szacunki dotyczące schematów złożonych (doksorubicyna ± cyklofosamid, karboplatyna + gemcytabina oraz paklitaksel + karboplatynę) przeprowadzono w rozbiciu schematów na poszczególne substancje z przypisaniem odpowiednich wag udziału poszczególnych substancji w schematach.

W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w modelu uwzględniono również wariant obejmujący chemioterapię wpisaną do programu lekowego (paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę). W ramach uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w modelu zastosowano odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii zgodne z tymi z badania KEYNOTE-355 (z pominięciem nab-paklitakselu - lek nierefundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu). Dodatkowo przyjęto, że odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii jest jednakowy w ramieniu interwencji i komparatora. Wariant ten nazwano wariantem podstawowym analizy zgodnym z AOTMiT.

W poniższych rozdziałach podsumowano kategorie schematów chemioterapii uwzględnione w modelu dla ramienia komparatora. Szczegółowy opis udziału schematów w ramieniu komparatora zawarto w rozdziale 1.2.

W ramach analizy przeprowadzonej przez NICE dla populacji pacjentów z uprzednio nieleczonym miejscowo nawracającym nieoperacyjnym lub przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10) za wystarczające uznano uwzględnienie taksanów (docetaksel, paklitaksel) jako technologii opcjonalnych [NICE 2022].

[REDACTED]

Koszt gemcytabiny oszacowano na podstawie informacji dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ) – dane za styczeń 2022. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”.

Schemat dawkowania gemcytabiny uwzględniono w modelu zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 jako 1000 mg/m² (przyjęto średnią wartość z zakresu zdefiniowanego w wytycznych jako 800-1200 mg/m²) w 1., 8. i 15. dniu cyklu, podawaną co 28 dni.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.6.1.3.2 Kapecytabina

Koszt kapecytabiny oszacowano na podstawie informacji dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ) – dane za styczeń 2022. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”.

Schemat dawkowania kapecytabiny uwzględniono w modelu zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 jako 2100 mg/m² (przyjęto średnią wartość z zakresu zdefiniowanego w wytycznych jako 850-1250 mg/m² podawanie 2 x dziennie) w dni 1.-14. dniu cyklu, podawaną co 21 dni.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

2.6.1.3.3 Docetaksel/ doksorubicyna/ cyklofosfamid/ karboplatyna/ cisplatyna

Koszt docetakselu, doksorubicyny, karboplatyny oraz cisplatyny oszacowano na podstawie informacji dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ) – dane za styczeń 2022. Koszt cyklofosfamidu ze względu na brak dostępnych danych NFZ oszacowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”.

Częstość dawkowania wszystkich substancji w kategorii kosztowej opisanej w niniejszym podrozdziale przyjęto zgodnie z wytycznymi PTOK 2020 jako podanie w dniu 1. co 21 dni. W przypadku karboplatyny według zapisu wytycznych częstość dawkowania określono jako podanie co 21-28 dni (w modelu analogicznie jak w przypadku ramienia interwencji przyjęto dawkowanie co 21 dni).

W modelu uwzględniono następujące dawkowanie dla poszczególnych schematów:

- docetaksel: zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 - 80 mg/m² (przyjęto średnią wartość z zakresu zdefiniowanego w wytycznych jako 60-100 mg/m²);
- doksorubicyna: zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 - 67,5 mg/m² (przyjęto średnią wartość z zakresu zdefiniowanego w wytycznych jako 60-75 mg/m²) w przypadku doksorubicyny stosowanej w monoterapii oraz 60 mg/m² w przypadku doksorubicyny stosowanej w skojarzeniu z cyklofosfamidem;
- cyklofosfamid: zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 - 600 mg/m²;
- karboplatyna: zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 - AUC6;
- cisplatyna: zgodnie z dawkowaniem opisanym w wytycznych PTOK 2020 - 75 mg/m².

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dawkowanie substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w wytycznych PTOK 2020. Koszy poszczególnych substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia oszacowano w oparciu o dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane raportowane na stronie NFZ) – dane za styczeń 2022.

Koszty substancji stosowanych w kolejnych linii leczenia podsumowano w Tab. 28.

Tab. 28. Koszt substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Substancja	Dawkowanie	Koszt za mg z perspektywy NFZ [PLN]
Paklitaksel	80 mg/m ² w 1. dniu cyklu, podawane co 7 dni	0,3251
Docetaksel	80 mg/m ² (przyjęto średnią wartość z zakresu zdefiniowanego w wytycznych jako 60-100 mg/m ²) w 1. dniu cyklu, podawane co 21 dni	0,7813
Doksorubicyna*	67,5 mg/m ² (przyjęto średnią wartość z zakresu zdefiniowanego w wytycznych jako 60-75 mg/m ²) w przypadku doksorubicyny stosowanej w monoterapii oraz 60 mg/m ² w przypadku doksorubicyny stosowanej w skojarzeniu podawane w dniu 1. co 21 dni	0,6375

2.6.3 Koszt testów PD-L1

Testy PD-L1 wykonywane metodą immunohistochemiczną zaliczane są do podstawowych badań genetycznych. Koszt testów PD-L1 obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku 1c do Zarządzenia Prezesa NFZ 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. Koszt testów uwzględniony w modelu wyrażono jako koszt świadczenia 5.53.01.0005001 (podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych) – patrz Tab. 29.

Tab. 29. Koszt testów PD-L1.

Kod i nazwa produktu/ grupa JGP	Wartość punktowa
Koszt testu	
5.53.01.0005001 Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych [PLN]	649,00

Odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu PD-L1 przyjęto na podstawie danych raportowanych w badaniu KEYNOTE-355. W celu uwzględnienia kosztów ponoszonych również na pacjentów z negatywnym wynikiem testu, otrzymany w wyniku obliczeń koszt testów (patrz Tab. 29) podzielono przez odsetek pacjentów z wynikiem pozytywnym. Całkowity koszt testów PD-L1 uwzględniony w modelu przedstawiono w poniższej tabeli – patrz Tab. 30.

Tab. 30. Całkowity koszt testów PD-L1 uwzględniony w modelu.

Kategoria	Wartość
Koszt testów PD-L1 [PLN]	649,00
Odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu PD-L1 (CPS ≥ 10)	38,13%
Całkowity koszt testów PD-L1 [PLN]	1 701,87

2.6.4 Koszt podania leków

Koszty podania leczenia uwzględnione w przypadku leczenia pembrolizumabem, oszacowano w oparciu o założenie, że realizowane jest ono w trybie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu i hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. Procedurze hospitalizacji związanej z wykonaniem programu oraz procedurze hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu przypisane są odpowiednio świadczenia nr 5.08.07.0000001 oraz nr 5.08.07.0000003. Koszt wymienionych świadczeń uwzględniono w analizie zgodnie z informacjami zawartymi w zarządzeniu NR 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. Koszt podania leków stosowanych w ramach programu lekowego przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Koszt podania leków stosowanych w ramach programu lekowego.

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

Koszt podania chemioterapii zarówno w I, II, III jak i IV linii leczenia oszacowano w oparciu o założenie, że realizowane jest ono w trybie hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków oraz jako kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii. Procedurze hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków oraz kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii przypisane są odpowiednio świadczenia 5.08.05.0000175 oraz 5.08.05.0000172. Koszt wymienionych świadczeń uwzględniono w analizie zgodnie z informacjami zawartymi w Zarządzeniu nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r.. Odsetek pacjentów, którym podawana jest chemioterapia w ramach danego świadczenia przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Koszt podania chemioterapii.

Substancja	Kod i nazwa świadczenia	Koszt jednego podania [PLN]	% pacjentów, którym podawana jest chemioterapia w ramach danego świadczenia (średnia z danych podanych przez ekspertów)	Całkowity koszt jednego podania [PLN]
I-IV linia leczenia				
Chemioterapia	5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana	390,00	■	■
	5.08.05.0000172 kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	■	

W przypadku kosztów podania chemioterapii stosowanej z pembrolizumabem, założono, że schemat podania docetakselu oraz karboplatyny pokrywa się ze schematem podania pembrolizumabu, w związku z czym leczenie wymienionymi substancjami realizowane jest w ramach jednego podania, tj. nie naliczono dodatkowych kosztów podania po stronie docetakselu oraz karboplatyny. W przypadku paklitakselu i gemcytabiny dawkowanych w skojarzeniu z pembrolizumabem, jedna dawka ze schematu pokrywa się z dawką ze schematu pembrolizumabu. W związku z powyższym koszt podania paklitakselu

i gemcytabiny pomniejszono proporcjonalnie zgodnie ze stosunkiem podań realizowanych w ramach jednego podania z pembrolizumabem do wszystkich podań w schemacie dawkowania wymienionych substancji, tj. naliczono koszt dla podań, które nie pokrywają się z dawkowaniem pembrolizumabu.

W przypadku chemioterapii stosowanej w I linii leczenia jak i chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia w przypadku udziału chemioterapii skojarzonej w uwzględnionych schematach, koszty podania poszczególnych substancji obliczono jako iloraz kosztu pojedynczego podania oraz sumarycznego udziału schematów. Opisane podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty podania chemioterapii w przypadku terapii skojarzonych.

2.6.5 Koszt monitorowania leczenia

W ramach kosztów monitorowania leczenia przed i po progresji choroby uwzględniono następujące kategorie:

- badania obrazowe:
 - rezonans magnetyczny;
 - badanie USG;
 - badanie RTG;
 - scyntygrafia kości;
- wizyty u specjalisty onkologa.

W modelu, oprócz wyżej wymienionych kategorii, uwzględniono również pełną morfologię krwi, testy czynności nerek i testy czynności wątroby. Również w ramach wnioskowanego PL zostały wymienione szczegółowe badania, takie jak: morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia bilirubiny; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, oznaczenie stężenia kreatyniny, oznaczenie poziomu T4 i TSH. Wszystkie powyżej wymienione badania laboratoryjne, wykonywane będą w trakcie wizyty u onkologa i ich koszt uwzględniono w ramach kosztu wizyty u specjalisty (zgodnie z zarządzeniem 129/2021/DSOZ, powyżej wymienione kategorie badań znajdują się na liście W1 i łącznie z kosztem wizyty u specjalisty rozliczane są w ramach grupy W12, tj. świadczenie specjalistyczne 2-go typu, w przypadku której m.in. konieczne jest wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1).

Częstość wykorzystania poszczególnych kategorii, w przypadku stanu przed progresją choroby przyjęto zgodnie z zapisami wnioskowanego PL oraz opiniami ekspertów klinicznych. W przypadku stanu po progresji choroby wykorzystano opinię ekspertów klinicznych, którzy nie różnicowali postępowania dla stanów przed progresją i po progresji choroby. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale przedstawiono dane bez wyszczególniania stanów zdrowia. Dane raportowane w PL i podane przez eksperta przeliczono na tygodniowe cykle – patrz Tab. 33.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Koszt tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego oraz scyntygrafii kości obliczono na podstawie załącznika 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31.12.2019 r., w którym wyceniono procedury: TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym o numerze 5.03.00.0000071, MR badanie

jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego o numerze 5.03.00.0000076 oraz scyntygrafia całego ciała (układ kostny) o numerze 5.03.00.0000020. Koszt ponoszony na badania TK, MR oraz scyntyografię kości podsumowano w Tab. 34.

Tab. 34. Koszty tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego oraz scyntygrafii kości.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt [PLN]
TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000071	415,00
MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000076	463,00
scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	5.03.00.0000020	388,00 zł

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 09.07.2021 roku, wizyty specjalistyczne połączone z badaniami laboratoryjnymi, badania RTG oraz badania USG rozliczane są w ramach grupy W-12 (świadczenia specjalistyczne 2-go typu), którą wyceniono na 75 PLN. Koszty wizyt u specjalisty onkologa, badania RTG oraz badania USG podsumowano w Tab. 35.

Tab. 35. Koszt wizyty u specjalisty onkologa, badania RTG oraz badania USG.

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

W Tab. 36 podsumowano całkowite tygodniowe koszty monitorowania leczenia w stanie przed progresją i po progresji choroby. Taki sam koszt uwzględniany jest zarówno w przypadku ramienia pembrolizumabu + chemioterapii jak i w przypadku ramienia samej chemioterapii.

Tab. 36. Całkowite tygodniowe koszty monitorowania pacjentów.

Kategoria	Całkowity tygodniowy koszt [PLN]
Monitorowanie leczenia	71,22

2.6.6 Koszt opieki paliatywnej

Pacjenci leczeni w ramach opieki paliatywnej objęci są opieką hospicyjną. Odsetki przypadające na hospicjum domowe oraz stacjonarne przyjęto odpowiednio na poziomie 66,59% oraz 33,41% na podstawie danych z załącznika Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r.

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 196/2021/DSOZ z dnia 10 grudnia 2021 r. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2022 r.). Średnią liczbę dni jaką pacjenci spędzają w hospicjum domowym oraz stacjonarnym obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku IV.7.1 do uchwały nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r¹. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczeniowa w zakresie świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.02	punkt	osobodzierń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1
			osobodzierń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95
			osobodzierń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,8
Średnia					7,95
Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.02	punkt	osobodzierń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1
Liczba dni w hospicjum domowym					62
Liczba dni w hospicjum stacjonarnym					24
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum domowym [PLN]					56,19
Średni koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym [PLN]					446,71
Średni koszt leczenia terminalnego w hospicjum domowym/62 dni [PLN]					3 470,17
Średni koszt leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym/24 dni [PLN]					10 801,91

W Tab. 38 przedstawiono całkowity koszt ponoszony na hospicjum w ramach opieki paliatywnej.

¹ Dane nie zostały zaktualizowane o dane za IV kwartał 2021 ze względu na prawdopodobnie niekompletne raportowanie w załączniku IV.7.1 sprawozdania za IV kwartał 2021. Liczba raportowanych osobodni dla poszczególnych świadczeń wynosi od 1 do 15, zaś liczba osób wynosi od 15 do 26835 w zależności od świadczenia.

Tab. 38. Koszty hospicjum w ramach opieki paliatywnej.

Kategoria		Odsetek chorych wymagających takiego leczenia [%]	Koszt całkowity hospicjum uwzględniony w modelu [PLN]
Hospicjum	Stacjonarne	33,41%	5 919,34
	Domowe	66,59%	

2.6.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnione są w modelu w pierwszym cyklu leczenia. W analizie uwzględniono koszty zużycia opieki zdrowotnej dla najczęściej występujących ($\geq 5\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia.

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.4. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów, Informatorze NFZ oraz informacje przedstawione w: załączniku nr 1c do zarządzenia nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.03.2022, załączniku nr 1 do zarządzenia nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r., załączniku nr 1j do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 17/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r., załączniku nr 1 do zarządzenia nr 29/2022/DSOZ z dnia 10 marca 2022 r., załączniku IV.H.2 Uchwały nr 3/2022/IV Rady NFZ z dnia 16 marca 2022 r., załączniku nr 1 do Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o wycenę procedur nr 5.08.05.0000013, 5.08.05.0000014 (tj. leczenie działań niepożądanych 3. i 4. stopnia) na 54,08 PLN za każdy osobodzień. Ponadto, sumowane są one z procedurą NFZ nr 5.08.05.0000171 (hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/zakwaterowanie) wycenioną na 557 PLN za każdy dzień początkowego okresu hospitalizacji, po czym od 4. dnia wycena ta zmniejszana jest do 501,32 PLN.

Przy szacowaniu kosztów leczenia zmęczenia, wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST), wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz wzrostu fosfatazy zasadowej we krwi założono, że leczenie nie wymaga hospitalizacji ani leczenia farmakologicznego.

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

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

W przypadku leczenia bólu kończyn przyjęto, że leczenie realizowane jest w ramach świadczenia W11 (ambulatoryjna wizyta w poradni leczenia bólu).

Jako koszt leczenia myśli samobójczych przypisano koszt hospitalizacji w oddziale psychiatrycznym dla dorosłych (świadczenie 5.00.04.0000016). Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia psychiatryczne dla dorosłych w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2022

r.) według danych Informatora NFZ. Średni czas hospitalizacji oszacowano w oparciu o dane NFZ ze sprawozdania z działalności za IV kwartał 2021 r. z zakresu hospitalizacji w rodzaju: opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień dla kategorii wiekowej 20+ lat.

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

W Tab. 39 podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, na podstawie której określono czas hospitalizacji w przypadku leczenia poszczególnych AE (ang. *adverse event*). W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni czas leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP.

2.7 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.8 Zakres analizy wrażliwości

2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

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

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

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- uwzględnienie korekty połowy cyklu;
- parametr związany z rozkładem populacji względem typu nowotworu (nawrotowy/przerzutowy TNBC);
- parametry z zakresu skuteczności leczenia, m.in. alternatywna ocena PFS; punkt odcięcia dla dwustopniowego modelu parametrycznego dla krzywej OS, ograniczenie ToT;
- parametry z zakresu wartości użyteczności, m.in. testowanie wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia i zdarzeń niepożądanych;
- parametry z zakresu danych kosztowych, tj. uwzględnienie kosztów kolejnych linii leczenia, kosztów testów PD-L1 oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych,
- wybór modelu dopasowania krzywych K-M dla OS,
- czas leczenia pembrolizumabem.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 40 pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 40. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

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

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
B	Horyzont analizy	Dożywni horyzont czasowy (35 lat)	25 lat	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badania, na podstawie którego szacowano wartości parametrów skuteczności, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, rozdział 1.6
C	Korekta połowy cyklu	Tak	Nie	Wytyczne dotyczące modelowania zalecają stosowanie korekt cyklu, w celu minimalizacji błędu systematycznego występującego przy obliczaniu skumulowanych wyników w dyskretnych modelach czasowych uwzględniających przejścia między stanami, w ramach analizy wrażliwości testowano brak korekty, rozdział 2.2
D1	Rozkład populacji względem typu nowotworu (nawrotowy/przerzutowy TNBC)	Najbardziej prawdopodobny odsetek z przerzutowym TNBC (odsetek pacjentów z przerzutowym TNBC: 30,5%)	Minimalny odsetek pacjentów z przerzutowym TNBC (odsetek pacjentów z przerzutowym TNBC: 19,7%)	Rozkład populacji związany z typem nowotworu wpływa na udziały schematów leczenia uwzględnione w analizie. W analizie scenariuszowej testowano minimalny oraz maksymalny odsetek pacjentów z przerzutowym TNBC zgodnie z danymi przyjętymi w analizie wpływu na budżet [BIA Keytruda 2022]
D2			Maksymalny odsetek pacjentów z przerzutowym TNBC (odsetek pacjentów z przerzutowym TNBC: 37,4%)	
E1	Wartości użyteczności	Wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta	Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia	Wartości użyteczności oszacowane w oparciu o dane z badania KEYNOTE-355. Określenie wpływu uwzględnionych wartości użyteczności na uzyskiwane wyniki, rozdział 2.5
E2			Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia i zdarzeń niepożądanych	
F	Dane z zakresu PFS	Uwzględnienie PFS według oceny niezależnej komisji oceniającej, tj. PFS-BICR	Uwzględnienie PFS według oceny badacza, tj. PFS-INV	W ramach analizy podstawowej uwzględniono PFS oceniany przez niezależną komisję, w ramach analizy scenariuszowej testowano wpływ oceny badacza na uzyskiwane wyniki, rozdział 2.3

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
G	Dane z zakresu OS	Dwustopniowe dopasowanie: Z punktem odcięcia w 25. tygodniu, model log-normalny w przypadku ramienia pembrolizumabu + chemioterapii; model wykładniczy w przypadku ramienia chemioterapii	Dwustopniowe dopasowanie: Z punktem odcięcia w 75. tygodniu, model log-normalny w przypadku ramienia pembrolizumabu + chemioterapii; model wykładniczy w przypadku ramienia chemioterapii	W ramach analizy podstawowej uwzględniono punkt odcięcia dla dwustopniowego dopasowania jako 25. tydzień, w ramach analizy scenariuszowej testowano wpływ przyjętego punktu odcięcia na uzyskiwane wyniki, rozdział 2.3
H	Dane z zakresu ToT	Krzywe parametryczne dopasowane do obserwowanych danych z poziomu pacjenta dla czasu leczenia (ToT) z badania KEYNOTE-355.	Czas leczenia (ToT) ograniczony przez PFS	Odszetek pacjentów pozostających w leczeniu w każdym cyklu modelowano za pomocą krzywych parametrycznych dopasowanych do obserwowanych danych z poziomu pacjenta dla czasu leczenia (ToT) z badania KEYNOTE-355. W ramach analizy scenariuszowej testowano wpływ ograniczenia ToT przez PFS na uzyskiwane wyniki, rozdział 2.3
I	Uwzględnienie kosztów kolejnych linii leczenia	Tak	Nie	W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia. W ramach analizy wrażliwości, testowano brak uwzględnienia kosztów kolejnych linii leczenia, rozdział 2.6
J	Uwzględnienie kosztów testów PD-L1	Tak	Nie	W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt testów PD-L1. W ramach analizy wrażliwości, testowano brak uwzględnienia kosztów testów PD-L1, rozdział 2.6
K	Uwzględnienie kosztów leczenia AEs	Tak	Nie	W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. W ramach analizy wrażliwości, testowano brak uwzględnienia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, rozdział 2.6
L	Czas terapii pembrolizumabem	nieograniczony	ograniczony do 2 lat	Zgodnie z czasem leczenia w badaniu KEYNOTE-355

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
M	Wybór modelu dopasowania krzywych K-M	Pembrolizumab + chemioterapia OS: dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 25. tygodniu, model log-normalny Chemioterapia OS: dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 25. tygodniu, model wykładniczy	Pembrolizumab + chemioterapia i Chemioterapia OS: model Weibull	Przyjęto dopasowanie oparte o model Weibull zgodnie z komentarzami ERG NICE

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ToT – czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*).

2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 166 758 PLN/QALY).

W Tab. 41 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Tab. 41. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Log-normalny	Stać w czasie HR dla PFS i OS w porównaniu z ramieniem referencyjnym
Wielowymiarowy rozkład normalny	Modele parametryczne uwzględnione dla OS, PFS i ToT
Beta	Wartości użyteczności
Gamma	Dane kosztowe uwzględnione w modelu, tj. koszt testów PD-L1, koszt monitorowania leczenia, koszt opieki paliatywnej, koszt kolejnych linii leczenia, koszt leczenia AEs.

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji; ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*).

2.9 Walidacja modelu

2.9.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

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

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

Natomiast w przypadku przypisania samej chemioterapii skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu + chemioterapii, tj. przyjęcia po stronie wyżej wymienionej technologii opcjonalnej krzywych OS, PFS i ToT uzyskanych dla wnioskowanej interwencji oraz przyjęciu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych dla pembrolizumabu + chemioterapii, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

2.9.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano pembrolizumab + chemioterapię stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów [AEK Keytruda 2022], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Wynika to z faktu, iż dopiero niedawno, tj. w 2020 roku opublikowano randomizowane badanie kliniczne obejmujące połączenie pembrolizumabu z chemioterapią i dowodzące jego skuteczności. Fakt ten pozwala wnioskować, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby móc dysponować danymi z zakresu efektywności praktycznej.

2.9.3 Walidacja konwergencji

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA. Na stronie brytyjskiej agencji NICE zidentyfikowano dokument, którego status jest w rozwoju (data oficjalnej publikacji przewidywana jest na czerwiec 2022), przygotowany dla pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, ocenianego we wnioskowanym wskazaniu (w tym opis analizy ekonomicznej) [NICE 2022].

W ramach analizy NICE 2022, wyniki raportowano dla populacji ogólnej (pacjentów z uprzednio nieleczonym miejscowo nawracającym nieoperacyjnym lub przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10) dla porównania z taksanami (docetakselem, paklitakselem) oraz dla subpopulacji pacjentów z wynikiem PD-L1 $\geq 1\%$ dla porównania z atezolizumabem + nab-paklitakselem.

W analizie wykazano, że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest droższe od leczenia samą chemioterapią zarówno w przypadku porównania z docetakselem jak i paklitakselem, ale wiąże się z przyrostem QALY. ICUR uzyskany w ramach analizy NICE 2022 znajdował się poniżej progu opłacalności obowiązującego w Wielkiej Brytanii, co oznacza, że terapia pembrolizumabem jest terapią kosztowo efektywną w Wielkiej Brytanii. W analizie wykazano ponadto, że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest terapią dominującą względem leczenia atezolizumabem + nab-paklitakselem.

W analizie zastosowano model ekonomiczny, który wykorzystano również w ramach niniejszej analizy.

Komisja nie wskazała błędnych założeń modelu w najbardziej kluczowych kwestiach modelowania. Komisja uznała, że zastosowanie modelu PSM jest standardowym podejściem do szacowania efektywności kosztowej leków przeciwnowotworowych. Jako odpowiednie schematy dla technologii opcjonalnej wskazano paklitaksel, docetaksel i atezolizumab. Uwagi poruszone przez komisję ERG w zakresie schematów chemioterapii uwzględnionej w analizie, nie dotyczą zatem niniejszego wniosku. W niniejszej analizie wybór schematów chemioterapii oparto na opiniach ekspertów klinicznych odwzorowujących praktykę kliniczną w Polsce. W konsekwencji, schematy uwzględnione w analizie obejmują większą liczbę substancji stosowanych w ramach chemioterapii. Ze względu na fakt, że atezolizumab nie jest refundowany w Polsce oraz nie został wskazany przez ekspertów klinicznych, substancja ta nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Komisja ERG stwierdziła, że nie ma preferencji co do zastosowanego podejścia związanego z definicją wartości użyteczności. Komitet doszedł do wniosku, że zarówno użyteczności w zależności od stanu zdrowia pacjenta jak i w zależności od czasu do śmierci są poprawne, ale jako własny wybór wskazał podejście czasu do śmierci w oparciu o agresywność potrójnie ujemnego raka piersi.

Komisja NICE nie wykryła błędów w strukturze modelu, które dotyczyłyby modelu analizowanego w ramach niniejszej analizy.

Komisja w ramach ograniczeń analizowanego modelu wymieniła konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania, powyższe ograniczenie uwzględniono również w ramach niniejszej analizy.

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

[REDACTED]

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badania KEYNOTE-355, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy analizy.
- W ramach niniejszej analizy jako chemioterapię stosowaną w skojarzeniu z pembrolizumabem przyjęto schematy zdefiniowane przez ekspertów klinicznych, tj. paklitaksel, docetaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę. W badaniu KEYNOTE-355 chemioterapia stosowana w skojarzeniu z pembrolizumabem oraz chemioterapia w ramieniu komparatora obejmowała nab-paklitaksel, paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę. Zdefiniowane przez ekspertów klinicznych schematy chemioterapii stosowane w I linii leczenia obejmowały więcej substancji, tj. paklitaksel, docetaksel, karboplatynę + gemcytabinę, doksorubicynę ± cyklofosfamid, cisplatynę, karboplatynę, kapecytabinę, winorelbinę, doksorubicynę, paklitaksel+karboplatynę). W analizie przyjęto założenie o skuteczności każdego z uwzględnionych schematów chemioterapii na poziomie skuteczności chemioterapii w badaniu KEYNOTE-355.
- Ze względu na ograniczoną liczbę schematów możliwych do uwzględnienia w modelu ekonomicznym, wymienione przez ekspertów schematy zgrupowano w kategorii schematów według częstości dawkowania. Koszt kategorii obejmujących kilka substancji obliczono jako średni koszt ważony udziałem poszczególnych substancji w stosowanych schematach.



- W przypadku szacowania kosztów substancji chemioterapii dla większości substancji dysponowano danymi rzeczywistymi raportowanymi na stronie NFZ, tj. dotyczącymi średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. W przypadku jednej substancji (cyklofosfamid) ze względu na brak dostępnych danych NFZ szacunki oparto na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ.

- W analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania KEYNOTE-355. W analizie wykorzystano wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta. Głównym ograniczeniem wykorzystania podejścia opartego na wartościach użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta jest fakt, że rekordów zmierzonych w ciągu 360 dni od daty cenzurowania danych z zakresu przeżycia całkowitego, nie można przypisać do kategorii czasu do zgonu ze względu na niepewną datę zgonu pacjenta. W ramach analizy wrażliwości testowano zestaw wartości użyteczności wyznaczonych w oparciu o stan zdrowia pacjenta oraz zdarzenia niepożądane.
- W modelu zaimplementowano użyteczności oszacowane z wykorzystaniem zestawu użyteczności dla pacjentów z Anglii. Ze względu na brak możliwości samodzielnego oszacowania wartości użyteczności [z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości użyteczności (ang. *value set*)], w ramach niniejszej analizy wykorzystano wartości oszacowane dla pacjentów z Anglii.
- W przypadku kosztów monitorowania leczenia, zarówno dla substancji stosowanych w programie lekowym (pembrolizumab) jak i samej chemioterapii, przypisano taki sam koszt (koszt monitorowania wyznaczony w oparciu o dane raportowane we wnioskowanym PL oraz dane przekazane od ekspertów klinicznych), przy czym należy podkreślić, że koszty monitorowania leczenia pacjentów w programie lekowym jak i poza programem lekowym nie powinny się różnić, tj. pacjenci najprawdopodobniej podlegają takim samym badaniom.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

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

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

Zgodnie z zapisami ChPL [ChPL Keytruda], w analizie uwzględniono pembrolizumab stosowany w terapii skojarzonej z chemioterapią. Według opinii ekspertów klinicznych chemioterapia stosowana w połączeniu z pembrolizumabem obejmuje paklitaksel, docetaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę. W odpowiedzi na uwagi AOTMiT dt. minimalnych wymagań, w modelu uwzględniono również wariant obejmujący tylko chemioterapię wpisaną do programu lekowego (paklitaksel oraz karboplatynę + gemcytabinę).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA, w wyniku którego zidentyfikowano jedną analizę, tj. NICE 2022. W ramach analizy NICE 2022, wyniki raportowano dla populacji ogólnej (pacjentów z uprzednio nieleczonym miejscowo nawracającym nieoperacyjnym lub przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10) dla porównania z taksanami (docetakselem, paklitakselem) oraz dla subpopulacji pacjentów z wynikiem PD-L1 $\geq 1\%$ dla porównania z atezolizumabem + nab-paklitakselem. W analizie wykazano że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest droższe od leczenia samą chemioterapią zarówno w przypadku porównania z docetakselem jak i paklitakselem, ale wiąże się z przyrostem QALY. ICUR uzyskany w ramach analizy NICE 2022 znajdował się poniżej progu opłacalności obowiązującego w Wielkiej Brytanii, co oznacza, że terapia pembrolizumabem jest terapią kosztowo efektywną w Wielkiej Brytanii.

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

Wyniki aktualnych badań dowodzą, że terapia skojarzona pembrolizumab + chemioterapia jest obiecującą terapią stosowaną w I linii leczenia potrójnie ujemnego raka piersi.

Aktualnie w Polsce, pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi leczeni są samą chemioterapią. Refundacja pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, poszerzyłaby opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji pacjentów i umożliwiłaby im dostęp do innowacyjnej i skutecznej terapii. **Pembrolizumab jest pierwszą immunoterapią o znaczącym wydłużeniu przeżycia całkowitego (niemal o połowę) oraz przeżycia wolnego od progresji (prawie dwukrotnie)** skierowaną do pacjentów z TNBC, którzy stanowią grupę pacjentów z niezaspokojoną potrzebą medyczną.

Analiza wykazała, że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej.



Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej, tj. w trakcie przeglądu abstraktów pomijano badania, które dotyczyły wyłącznie populacji azjatyckiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia wymienionych w modelu;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 46.

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 25.04.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Breast Cancer[MeSH Terms]	324 999
#2	Breast Cancer*[Text Word]	315 992
#3	Cancer, Breast[Text Word]	2 502
#4	Breast Neoplasm*[Text Word]	325 993
#5	Neoplasm, Breast[Text Word]	17
#6	Breast Tumor*[Text Word]	22 097
#7	Tumor, Breast[Text Word]	295
#8	Mammary Cancer*[Text Word]	3 599
#9	Cancer, Mammary[Text Word]	65
#10	Malignant Neoplasm of Breast[Text Word]	8
#11	Breast Malignant Neoplasm*[Text Word]	7
#12	Malignant Tumor of Breast[Text Word]	4
#13	Breast Malignant Tumor*[Text Word]	39
#14	Cancer of Breast[Text Word]	111
#15	Cancer of the Breast[Text Word]	2 828
#16	Mammary Carcinoma, Human[Text Word]	4

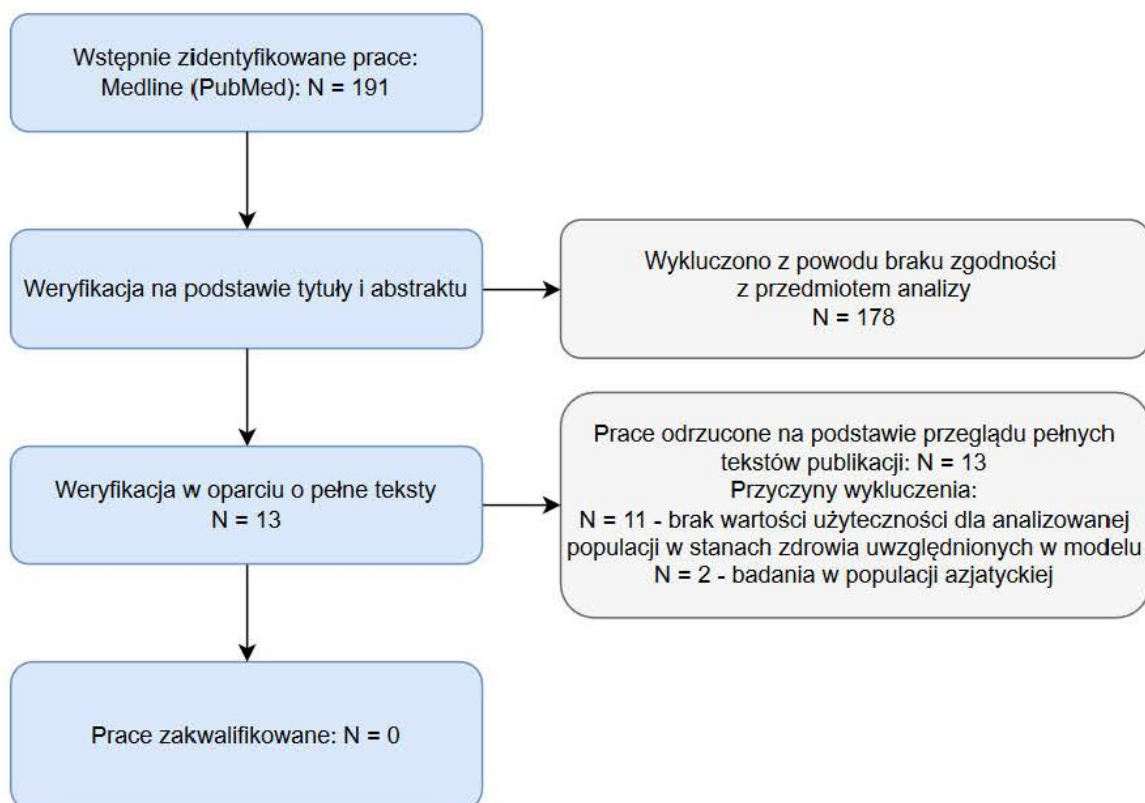
#17	Carcinoma, Human Mammary[Text Word]	2 188
#18	Human Mammary Carcinoma*[Text Word]	816
#19	Human Mammary Neoplasm*[Text Word]	4
#20	Neoplasm, Human Mammary[Text Word]	5 131
#21	Mammary Neoplasm, Human[Text Word]	1
#22	Breast Carcinoma*[Text Word]	32 110
#23	Carcinoma, Breast[Text Word]	737
#24	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	425 644
#25	Euroqol[Text Word]	7 158
#26	EQ-5D[Text Word]	10 620
#27	#25 OR #26	13 800
#28	#24 AND #27	191

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 191 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy nie włączono żadnego badania, ponieważ w żadnej z prac nie zidentyfikowano poszukiwanych wartości użyteczności.

Diagram selekcji prac przedstawiono na poniższym rysunku (patrz Rys. 11).

Rys. 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 47 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wartości użyteczności.

Tab. 47. Prace wykluczone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Claessens 2020	Claessens AKM, Ramaekers BLT, Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, de Boer M, van de Wouw AJ, Dercksen MW, Geurts SME, Joore MA, Tjan-Heijnen VCG. Quality of life in a real-world cohort of advanced breast cancer patients: a study of the SONABRE Registry. Qual Life Res. 2020 Dec;29(12):3363-3374	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Zaawansowany rak piersi. Wartości użyteczności raportowane były dla poszczególnych grup, nie uwzględniając przy tym progresji choroby.
Conner-Spady 2005	Conner-Spady BL, Cumming C, Nabholtz J-M, Jacobs P, Stewart D. A longitudinal prospective study of health-related quality of life in breast cancer patients following high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005 Aug;36(3):251-9.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Pacjenci chorzy na raka piersi o złym rokowaniu, otrzymujący chemioterapię w wysokich dawkach z przeszczepem autologicznych komórek macierzystych krwi.

Criscitiello 2021	Criscitiello C, Spurdan D, Piercy J, Rider A, Williams R, Mitra D, Rosie Wild R, Corsaro M, Kurosky SK, Law EH. Health-Related Quality of Life Among Patients With HR+ /HER2- Early Breast Cancer. Clin Ther. 2021 Jul;43(7):1228-1244.e4.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności dotyczących progresji choroby. Pacjentki z rakiem piersi HR+ /HER2- w stopniu zaawansowania od I do III.
Kimman 2009	Kimman ML, Dirksen CD, Lambin P, Boersma LJ. Responsiveness of the EQ-5D in breast cancer patients in their first year after treatment. Health Qual Life Outcomes. 2009 Feb 7;7:11.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Populacja pacjentów z rakiem piersi nie została dokładnie sprecyzowana.
Moro-Valdezate 2013	Moro-Valdezate D, Peiro S, Buch-Villa E, Caballero-Gárate A, Morales-Monsalve MD, Martínez-Agulló A, Checa-Ayet F, Ortega-Serrano J. Evolution of Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients during the First Year of Follow-Up. J Breast Cancer 2013 March; 16(1): 104-111.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Pacjenci z rakiem piersi, którzy przeszli onkologiczną operację piersi.
Shiroiwa 2011	Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Kuranami M, Suemasu K, Ohashi Y, Watanabe T. Comparison of EQ-5D Scores among Anthracycline-Containing Regimens followed by Taxane and Taxane-Only Regimens for Node-Positive Breast Cancer Patients after Surgery: The N-SAS BC 02 Trial. Value Health. 2011 Jul-Aug; 14(5):746-51	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych lub bez przerzutów w stadium od I do III.
Verrill 2020	Verrill M, Wardley AM, Retzler J, Smith AB, Bottomley C, Ní Dhochartaigh S, Tran I, Leslie I, Schmid P. Health-related quality of life and work productivity in UK patients with HER2-positive breast cancer: a cross-sectional study evaluating the relationships between disease and treatment stage. Health Qual Life Outcomes. 2020 Nov 2;18(1):353	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Pacjenci z rakiem piersi HER2+.
Yousefi 2016	Yousefi M, Najafi S, Ghaffari S, Mahboub-Ahari A, Ghader H. Comparison of SF-6D and EQ-5D Scores in Patients With Breast Cancer. Iran Red Crescent Med J. 2016 May; 18(5):e23556.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Pacjenci z Iranu.
Zhou 2009	Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, Walker M, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. Breast Cancer Res Treat (2009) 117:577-589.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Pacjenci z rakiem piersi HER2+.
Zigman 2020	Žigman T, Lukša I, Mihaljević G, Žarković M, Kirac I, Vrdoljak DV, Šerman L. Defining health-related quality of life in localized and advanced stages of breast cancer - the first step towards hereditary cancer genetic counseling. Acta Clin Croat 2020; 59:209-215.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Garrison 2019	Garrison LP, Babigumira J, Tournier C, Goertz HP, Lubinga SJ, Perez EA.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

	Cost-Effectiveness Analysis of Pertuzumab With Trastuzumab and Chemotherapy Compared to Trastuzumab and Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer in the United States. Value in Health 22 (2019) 408-415.	Pacjenci z rakiem piersi HER2+.
Rautalin 2017	Rautalin M, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Taari K, Jahkola T, Roine RP. Health-related quality of life in different states of breast cancer - comparing different instruments. Acta Oncol. 2018 May;57(5):622-628.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności dla analizowanej populacji w stanach zdrowia wyszczególnionych w modelu.
Shiroiwa 2016	Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, Akabane H, Kashiwaba M, Watanabe T, Ohashi Y, Mukai H. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. Qual Life Res. 2017 Feb;26(2):445-453.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Pacjenci z Japonii.

Omówienie włączonych badań

W toku wyszukiwania opracowań, nie zidentyfikowano żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (tj. w populacji pacjentów bez ograniczenia do wyniku PD-L1 ≥ 10 , przeglądu nie ograniczano co do wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Ekstrahowano dane dotyczące:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tab. 48, Tab. 49).

Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 25.04.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab [Supplementary Concept]	3,322
#2	pembrolizumab [tw]	7,076

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	SCH-900475 [tw]	2
#4	Keytruda [tw]	104
#5	MK-3475 [tw]	54
#6	lambrolizumab [tw]	23
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7,101
#8	Economics[MeSH Terms]	642,843
#9	Economic*[tw]	751,060
#10	cost*[tw]	815,246
#11	#8 OR #9 OR #10	1,507,593
#12	#7 AND #11	345

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 25.04.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	pembrolizumab	2,240
#2	SCH-900475	5
#3	Keytruda	142
#4	MK-3475	386
#5	lambrolizumab	11
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2,255
#7	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	13,543
#8	Economic*	35,364
#9	Cost*	90,849
#10	#7 OR #8 OR #9	104,581
#11	#6 AND #10	121

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 466 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania, które spełniłoby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym, w celu identyfikacji analiz ekonomicznych, w których oceniano pembrolizumab + chemioterapię stosowane w leczeniu raka piersi, przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj. (poszukiwano jedynie raportów w języku angielskim):

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence);
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);

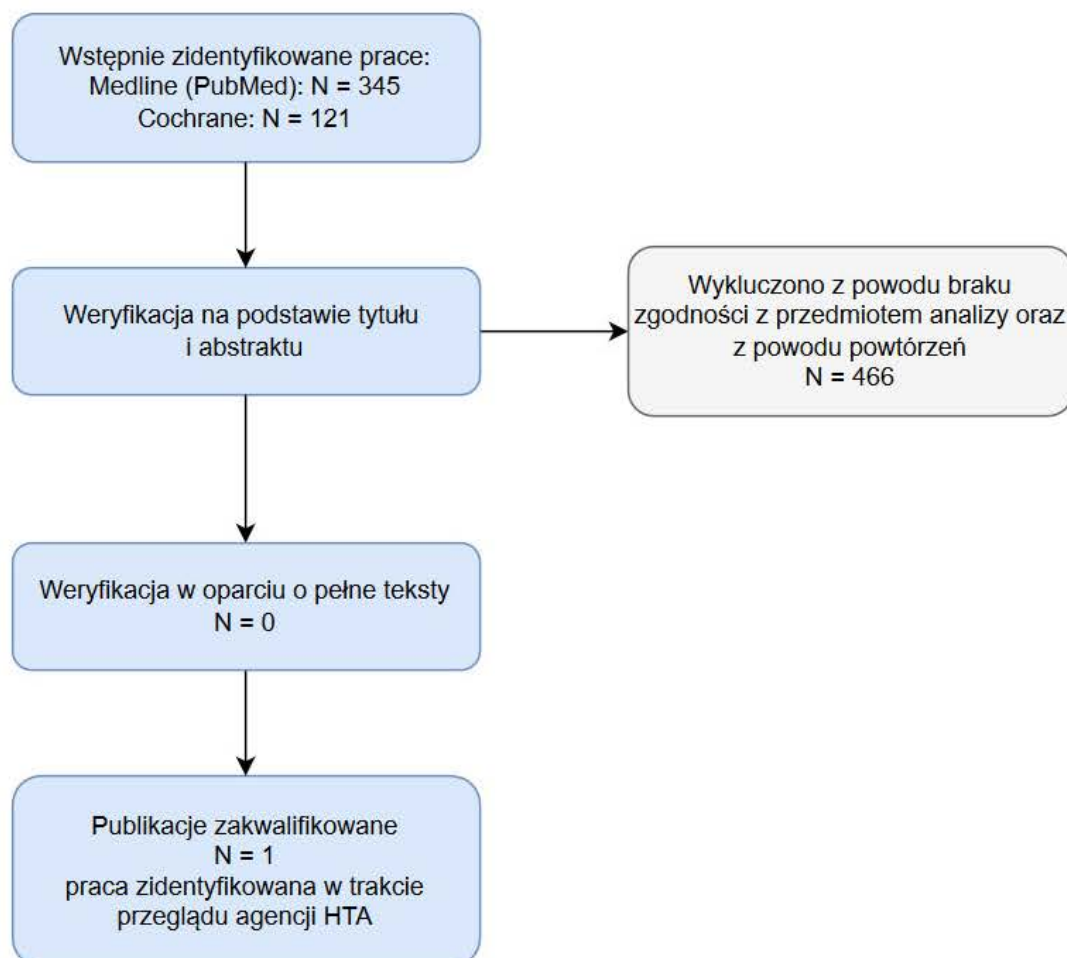
- SMC (Scottish Medicines Consortium);
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group);
- HAS (Haute Autorité de Santé);
- IQWiG/G-BA (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss).

Na stronie brytyjskiej agencji NICE zidentyfikowano dokument, którego status jest w rozwoju (data oficjalnej publikacji przewidywana jest na czerwiec 2022), przygotowany dla pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, ocenianego we wnioskowanym wskazaniu (w tym opis analizy ekonomicznej) [NICE 2022]. Na stronie pozostałych agencji nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych. Podsumowując, w toku przeszukiwania stron agencji HTA zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na poniższym rysunku (patrz Rys. 12).

Rys. 12. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W Tab. 50 zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 50. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
NICE 2022 (w rozwoju, data publikacji przewidywana na czerwiec 2022)	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10417 , dostęp online: 2022.04.28

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA, w wyniku którego zidentyfikowano jedną analizę, tj. NICE 2022. W ramach analizy NICE 2022, wyniki raportowano dla populacji ogólnej (pacjentów z uprzednio nieleczonym miejscowo nawracającym nieoperacyjnym lub przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10) dla porównania z taksanami (docetakselem, paklitakselem) oraz dla subpopulacji pacjentów z wynikiem PD-L1 $\geq 1\%$ dla porównania z atezolizumabem + nab-paklitakselem. W analizie zastosowano model ekonomiczny, który wykorzystano również w ramach niniejszej analizy. W analizie wykazano że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest droższe od leczenia samą chemioterapią zarówno w przypadku porównania z docetakselem jak i paklitakselem, ale wiąże się z przyrostem QALY. ICUR uzyskany w ramach analizy NICE 2022 znajdował się poniżej progu opłacalności obowiązującego w Wielkiej Brytanii, co oznacza, że terapia pembrolizumabem jest terapią kosztowo efektywną w Wielkiej Brytanii. W analizie wykazano ponadto, że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest terapią dominującą względem leczenia atezolizumabem + nab-paklitakselem.

W Tab. 51 omówiono szczegółowe wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tab. 51. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	NICE 2022
Wskazanie	Populacja z uprzednio nieleczonym miejscowo nawracającym nieoperacyjnym lub przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.
Kraj	Wielka Brytania
Porównanie	Interwencja: Pembrolizumab + chemioterapia Komparator: <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia oparta na taksanach (paklitaksel lub docetaksel); • Atezolizumab w połączeniu z nab-paklitakselem (dla populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$).
Perspektywa	Płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii

Parametr	NICE 2022
Źródło danych klinicznych	Badanie KEYNOTE-355
Stany wyróżnione w modelu	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon
Źródło wartości użyteczności	Badanie KEYNOTE-355, użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta
Horyzont obserwacji	Dożywotni (20 lat)
Długość cyklu	1 tydzień
Wyniki (ICUR/ICER)	Próg opłacalności: 50 000 £/QALY Wyniki dla analizy podstawowej (vs paklitaksel) ICER: 29 008 £/QALY Wyniki dla analizy podstawowej (vs docetaksel) ICER: 35 765 £/QALY Wyniki dla analizy podstawowej w populacji z ekspresją PD-L1 ≥1% (vs atezolizumab + nab-paklitaksel) ICER: terapia dominująca

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*.

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

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

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

[REDACTED]

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

[Redacted content]

Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aneks 6. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ w 2022 roku

Tab. 53. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2022 r.).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCyny PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO EL ZEIN SPÓŁKA JAWNA	56,19 zł
Kujawsko-Pomorski	NZOZ DOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19 zł
Lubelski	LUBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	56,19 zł
Lubuski	STOWARZYSZENIE HOSPICJUM ŚW. KAMILA	51,19 zł
Łódzki	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PRZY STOWARZYSZENIU "HOSPICJUM ŁÓDZKIE"	56,19 zł
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	50,57 zł
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	55,00 zł
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	54,51 zł
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIE	56,19 zł
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	57,45 zł
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19 zł
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ "PALIUM"	50,55 zł
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA JAWNA	52,41 zł

Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICJUM ELBLĄSKIEGO	56,19 zł
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19 zł
Zachodniopomorski	HOSPICJUM ŚW. JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	50,57 zł
Mediana		56,19 zł

Tab. 54. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2022 r.).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	OŚRODEK MEDYCZYNY PALIATYWNEJ I HOSPICYJNEJ BĘDKOWO EL ZEIN SPÓŁKA JAWNA	56,19 zł
Kujawsko-Pomorski	NZOZ DOM SUE RYDER PROWADZONY PRZEZ PALLMED SP. Z O.O.	56,19 zł
Lubelski	LUBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	56,19 zł
Lubuski	HOSPICJUM IM. LADY RYDER OF WARSAW	56,19 zł
Łódzki	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PRZY STOWARZYSZENIU "HOSPICJUM ŁÓDZKIE"	56,19 zł
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	56,19 zł
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	56,19 zł
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	56,19 zł
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNIE	56,19 zł
Podlaski	HOSPICJUM "DOM OPATRZNOŚCI BOŻEJ" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19 zł
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	56,19 zł
Śląski	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ "PALIUM"	56,19 zł

Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ GOMED-OSTROWIEC SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ SPÓŁKA JAWNA	56,19 zł
Warmińsko-Mazurski	STOWARZYSZENIE NA RZECZ HOSPICJUM ELBLĄSKIEGO	56,19 zł
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	56,19 zł
Zachodniopomorski	HOSPICJUM ŚW. JANA EWANGELISTY W SZCZECINIE	50,57 zł
Mediana		56,19 zł

Tab. 55. Wycena punktowa dla świadczeń psychiatrycznych dla dorosłych (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2022 r.).

Oddział Wojewódzki NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena produktu
Mazowiecki	SAMODZIELNY WOJEWÓDZKI PUBLICZNY ZESPÓŁ ZAKŁADÓW PSYCHIATRYCZNEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. DR BARBARY BORZYM W RADOMIU	15,94 zł
Dolnośląski	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W LUBIAŻU	14,56 zł
Wielkopolski	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH "DZIEKANKA" IM. ALEKSANDRA PIOTROWSKIEGO W GNIEŹNIE	14,95 zł
Podkarpacki	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. PROFESORA ANTONIEGO KĘPIŃSKIEGO W JAROSŁAWIU	14,70 zł
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY PSYCHIATRYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. DR. STANISŁAWA DERESZA W CHOROSZCZY	15,63 zł
Kujawsko-Pomorski	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH IM. DR JÓZEFA BEDNARZA W ŚWIECIU	15,63 zł
Lubuski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W CIBORZU	13,85 zł

Łódzki	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W ŁODZI	16,20 zł
Małopolski	SZPITAL KLINICZNY IM. DR. JÓZEFA BABIŃSKIEGO SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W KRAKOWIE	15,94 zł
Opolski	SPECJALISTYCZNY SZPITAL IM. KS. BISKUPA JÓZEFA NATHANA W BRANICACH	15,28 zł
Pomorski	SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH IM. ST. KRYZANA	15,94 zł
Lubelski	SZPITAL NEUROPSYCHIATRYCZNY IM. PROF. M. KACZYŃSKIEGO SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	15,60 zł
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM PSYCHIATRII W MORAWICY	15,50 zł
Śląski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PAŃSTWOWY SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W RYBNIKU	15,10 zł
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "ZDROJE"	16,58 zł
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ LECZNICTWA PSYCHIATRYCZNEGO W OLSZTYNIE	14,59 zł
Średnia		15,37 zł

Spis rysunków

[REDACTED]	16
[REDACTED]	18
[REDACTED]	19
[REDACTED]	20
[REDACTED]	21
[REDACTED]	22
[REDACTED]	67
[REDACTED]	68
[REDACTED]	68
[REDACTED]	69
Rys. 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.....	77
Rys. 12. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	82

Spis tabel

Tab. 1. Schematy chemioterapii stosowane w I linii leczenia zdefiniowane przez ekspertów klinicznych.	9
Tab. 2. Schematy chemioterapii stosowane w I linii leczenia w rozbiciu na poszczególną substancję zdefiniowane przez ekspertów klinicznych.	10
Tab. 3. Schematy chemioterapii stosowane w I linii leczenia zgrupowane według kategorii uwzględnionych w modelu.	10
Tab. 4. Schematy chemioterapii stosowane w I linii leczenia zgrupowane według kategorii uwzględnionych w modelu – odsetki pacjentów w danym schemacie.	11
Tab. 5. Wyjściowe dane demograficzne modelowanej populacji.	11
Tab. 6. Rozkład według typu nowotworu w analizowanej populacji.	12
[REDACTED]	14
[REDACTED]	19
[REDACTED]	21
[REDACTED]	23
[REDACTED]	25
[REDACTED]	26
[REDACTED]	26
[REDACTED]	29
[REDACTED]	29
[REDACTED]	30
[REDACTED]	30
[REDACTED]	31
[REDACTED]	31
[REDACTED]	32
[REDACTED]	34
[REDACTED]	34
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
[REDACTED]	38
[REDACTED]	39
[REDACTED]	39

Tab. 29. Koszt testów PD-L1.	41
Tab. 30. Całkowity koszt testów PD-L1 uwzględniony w modelu.	41
.....	42
.....	42
.....	44
.....	45
.....	45
.....	45
.....	46
.....	47
.....	49
.....	53
.....	56
.....	59
.....	61
.....	63
.....	64
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 25.04.2022.	75
Tab. 47. Prace wykluczone do przeglądu badań użyteczności.	77
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 25.04.2022.	80
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 25.04.2022.	81
Tab. 50. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	83
Tab. 51. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	83
.....	85
Tab. 53. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum domowym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2022 r.).....	99
Tab. 54. Wycena punktowa dla świadczenia w hospicjum stacjonarnym w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2022 r.).....	100
Tab. 55. Wycena punktowa dla świadczeń psychiatrycznych dla dorosłych (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2022 r.).....	101

Bibliografia

- AEK Keytruda 2022** Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Keytruda 2022** Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Aug 2010;13(5):509-18.
- AWA Tecentriq 2022** Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z nab-paklitaksem w leczeniu raka piersi (ICD-10 C50). Analiza weryfikacyjna. Warszawa 2022.
- BIA Keytruda 2022** Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu raka piersi. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.
- Briggs 2006** Briggs AC K, Sculpher M, Decision modelling for health economic evaluation. Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP: Oxford University Press; 2006.
- Briggs 2006** Briggs A. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2006.
- ChPL Keytruda** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf, dostęp online: 2022.04.19.
- GUS 2020** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, dostęp online: 2021.11.10.
- Hatswell 2014** Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, et al. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health and quality of life outcomes*. 2014; 12(1):140.
- KEYNOTE-355** Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantza V, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.
- Latimer 2013** Latimer N. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. NICE Decision Support Unit 2013.
- NICE 2022** <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10417>, dostęp online: 2022.04.28
- PTOK 2020** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

Zeichner 2016

Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016 Mar 22;10:25-36.