

ANALIZA EKONOMICZNA



**DOSTARLIMAB (JEMPERLI®) W LECZENIU DOROŚŁYCH
PACJENTEK Z NAWROTOWYM LUB ZAAWANSOWANYM RAKIEM
ENDOMETRIUM Z DMMR/MSI-H, KTÓRY ULEGŁ PROGRESJI
W TRAKCIE LUB PO ZAKOŃCZENIU WCZEŚNIEJSZEGO
SCHEMATU LECZENIA ZAWIERAJĄCEGO PLATYNĘ**

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 02.08.2022

W dniu 10 marca 2023 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.72.2022.AS.4 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Analizę uzupełniono ponadto o najnowsze dane o efektywności pochodzące z trzeciej analizy śródkresowej badania GARNET oraz zaktualizowano o dane kosztowe aktualne na marzec 2023 oraz o najbardziej aktualny próg opłacalności.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 53,
02-697 Warszawa

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna.....	14
2.2. Struktura modelu.....	15
2.3. Populacja docelowa.....	17
2.4. Porównywane interwencje.....	17
2.5. Perspektywa analizy.....	18
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	18
2.7. Efekty zdrowotne.....	19
2.8. Koszty.....	19
2.9. Instrument dzielenia ryzyka.....	20
2.10. Dyskontowanie.....	20
2.11. Korekta połowy cyklu.....	20
2.12. Próg opłacalności.....	20
2.13. Analiza wrażliwości.....	21
3. DANE ŹRÓDŁOWE	23
3.1. Charakterystyka populacji.....	23
3.2. Efektywność interwencji.....	24
3.3. Zdarzenia niepożądane.....	39
3.4. Zużycie zasobów.....	40
3.5. Użyteczności.....	46
3.6. Koszty.....	52
4. WYNIKI	70
[REDAKTOWANE]	70
4.2. Wyniki ekonomiczne.....	70
4.3. Wyniki analizy probabilistycznej.....	73
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	81
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	81
5.2. Wyniki.....	82

5.3. Podsumowanie analizy wrażliwości.....	88
6. WALIDACJA	90
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	90
6.2. Walidacja konwergencji.....	90
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	91
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	93
8. OGRANICZENIA	95
9. DYSKUSJA	96
10. BIBLIOGRAFIA	99
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	104
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	107
ANEKS A.	110
A.1. Strategie wyszukiwania	110
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	115
A.3. Dane o efektywności BSC z badania KEYNOTE-775	117

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane <i>Adverse events</i>
AIC	Kryterium informacyjne Akaike <i>Akaike Information Criterion</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Bayesowskie kryterium Schwarza <i>Bayesian Information Criterion</i>
BSC	Chemioterapia paliatywna / najlepsza opieka wspomagająca <i>Best supportive care</i>
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEAC	Krzywa akceptowalności <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>
CER	Współczynnik kosztów-efektywności <i>Cost-effectiveness ratio</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	Chemioterapia
CTH-Pt	Chemioterapia oparta na związkach platyny
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności <i>Cost-utility ratio</i>
DDD	Zdefiniowana dawka dobową <i>Defined daily dose</i>
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów <i>Deficient mismatch repair</i>
DOS	Dostarlimab
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQol 5D</i>
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny <i>Hazard ratio</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health technology assessment</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <i>Incremental cost-utility ratio</i>
i.v.	Dożylna droga podania leku
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MMR	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów <i>Mismatch repair</i>
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna <i>Microsatellite instability</i>
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna <i>Microsatellite instability-high</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans <i>Odds ratio</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>Overall survival</i>
PFS	Czas wolny od progresji choroby <i>Progression-free survival</i>
PL	Program Lekowy
PLD	Pegylowana liposomalna doksorubicyna
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>Quality-adjusted life years</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>Randomized controlled trial</i>

RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	Ryzyko względne <i>Relative risk</i>
RSS	Umowa podziału ryzyka <i>Risk sharing scheme</i>
RWE	Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej <i>Real-world evidence</i>
ToT	Czas trwania terapii <i>Time of treatment</i>
TTNT	Czas do następnej terapii <i>Time to next treatment</i>
UK RWE	Akronim brytyjskiego badania RWE oceniającego efektywność BSC przeprowadzonego w populacji pacjentek odzwierciedlającej populację badania GARNET
USG	Ultrasonografia <i>Ultrasonography</i>

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.

- **Metodyka**

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [1] i analizą kliniczną [2]. W ramach tych analiz został określony problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę, spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.

Interwencją ocenianą w analizie jest dostarlimab (Jemperli®) w dawkowaniu zgodnym z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). Komparatorem jest najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. *best supportive care*), czyli chemioterapia standardowa lub hormonoterapia w schematach stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce. Stosowane w populacji docelowej schematy leczenia w ramach BSC określono zgodnie z danymi z przeprowadzonej analizy wpływu na budżet [3].

Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność interwencji ocenianej w porównaniu z komparatorem analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na globalnym modelu dostarczonym przez Zamawiającego dostosowanym do warunków polskich, prognozującym koszty i efekty zdrowotne w dożywotnym horyzoncie czasowym. Dane dotyczące efektywności oraz bezpieczeństwa dostarlimabu oraz BSC zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za leki, wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Cenę preparatu Jemperli® uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H, koszty monitorowania terapii, koszty monitorowania po zakończeniu

leczenia, koszty monitorowania po progresji, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki terminalnej.

Zakres prezentowanych rezultatów obejmuje lata życia skorygowane jakością (QALY), lata życia (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), współczynniki kosztów-efektywności (CER) oraz ceny progowe dla dostarlimabu względem tych współczynników. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 175 926 zł, zgodnie z obowiązującymi regulacjami ustawowymi w tym zakresie. Wyniki analizy opracowano z uwzględnieniem proponowanego RSS i bez jego uwzględnienia. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **Wnioski końcowe**

[REDACTED]

Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze, że aktualnie finansowane schematy chemioterapii u chorych z populacji docelowej należą do terapii o bardzo niskim koszcie stosowania, mają charakter paliatywny, a co za tym idzie niezadowalającą efektywność terapeutyczną. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® pozwoliłoby na zwiększenie spektrum terapeutycznego pacjentkom z rakiem endometrium w Polsce, które aktualnie nie mają dostępu do refundowanej skutecznej terapii.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.

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

POPULACJA

Dorośle pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.

INTERWENCJA

Dostarlimab (DOS) w monoterapii stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) [4].

KOMPARATORY

Najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. *best supportive care*), czyli chemioterapia standardowa lub hormonoterapia w schematach stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce, zgodnie z rozkładem terapii ustalonym w ramach analizy wpływu na budżet [3].

PUNKTY KOŃCOWE / WYNIKI DLA:

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),

- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [2].

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 badanie jednoramienne dla dostarlimabu (GARNET) oraz 9 badań eksperymentalnych dla BSC (obejmującej standardową chemioterapię, CTH). Badanie GARNET to niezakończony, nierandomizowany, wielośrodkowy, otwarty badanie fazy I oceniające DOS w monoterapii. Najaktualniejsze dane dotyczące skuteczności pochodzą z trzeciej analizy śródkresowej dla daty odcięcia 1 listopada 2021 r., uwzględniającej 153 pacjentki (143 do oceny skuteczności) z nawrotowym / zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H leczone uprzednio schematami CTH zawierającymi związki platyny. Mediana okresu obserwacji wynosiła 27,6 mies. Z uwagi na brak danych porównawczych oraz konstrukcję badania GARNET uniemożliwiająca porównanie w sposób pośredni dostarlimab z komparatorem, w analizie klinicznej ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w grupie leczonej dostarlimabem z danymi raportowanymi w badaniach dla BSC. Jako główne badanie do porównania dostarlimabu z BSC w analizie klinicznej uwzględniono randomizowane badanie kliniczne III fazy KEYNOTE-775, mające na celu porównanie terapii pembrolizumabem skojarzonym z lenwatynibem z chemioterapią w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium uprzednio leczonych co najmniej jedną linią chemioterapii opartej na platynie. W badaniu tym uczestniczyło między innymi 65 pacjentek z rakiem endometrium ze statusem dMMR/MSI-H, leczonych doksorubicyną (DOX) lub paklitakselem (PAC) w ramach standardowej CTH [2].

Zestawienie wyników uzyskanych w badaniu GARNET z wynikami dla CTH z badania KEYNOTE-775 wskazuje na wyższą skuteczność dostarlimabu w porównaniu z BSC. W szczególności:

- większy odsetek pacjentek leczonych dostarlimabem uzyskał obiektywną odpowiedź na leczenie w porównaniu z BSC, wynosząc odpowiednio 45,5% vs 12,3%, w tym:
 - 16,1% vs 3,1% dla odpowiedzi całkowitej oraz
 - 29,4% vs 9,2% dla odpowiedzi częściowej;
- mediana PFS była niemal dwukrotnie dłuższa u pacjentek leczonych dostarlimabem w porównaniu z BSC i wynosiła odpowiednio 6,0 [4,1; 18,0] mies. dla dostarlimabu oraz 3,7 [3,1; 4,4] mies. dla BSC;

- u pacjentek leczonych dostarlimabem nie osiągnięto mediany OS, podczas gdy u chorych stosujących BSC mediana OS wyniosła 8,6 mies. Jednocześnie dolna granica przedziału ufności wyniku dla DOS (95% CI: [25,7; bd]) była wyższa niż górna granica przedziału ufności dla BSC (95% CI: [5,5; 12,9]), wskazując na wyższą skuteczność dostarlimabu w porównaniu z BSC pomimo braku dojrzałości danych [2].

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy efektywności klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie – należy wówczas przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów – dopuszcza się wówczas przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności dostarlimabu w porównaniu z BSC, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W celu spełnienia wytycznych oceny technologii medycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6] analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie wykazanie wyższości dostarlimabu nad BSC. W związku z powyższym dla wszystkich porównań zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), współczynniki kosztów efektywności (CER) oraz ceny progowe, przy których wartości współczynników CUR i CER dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

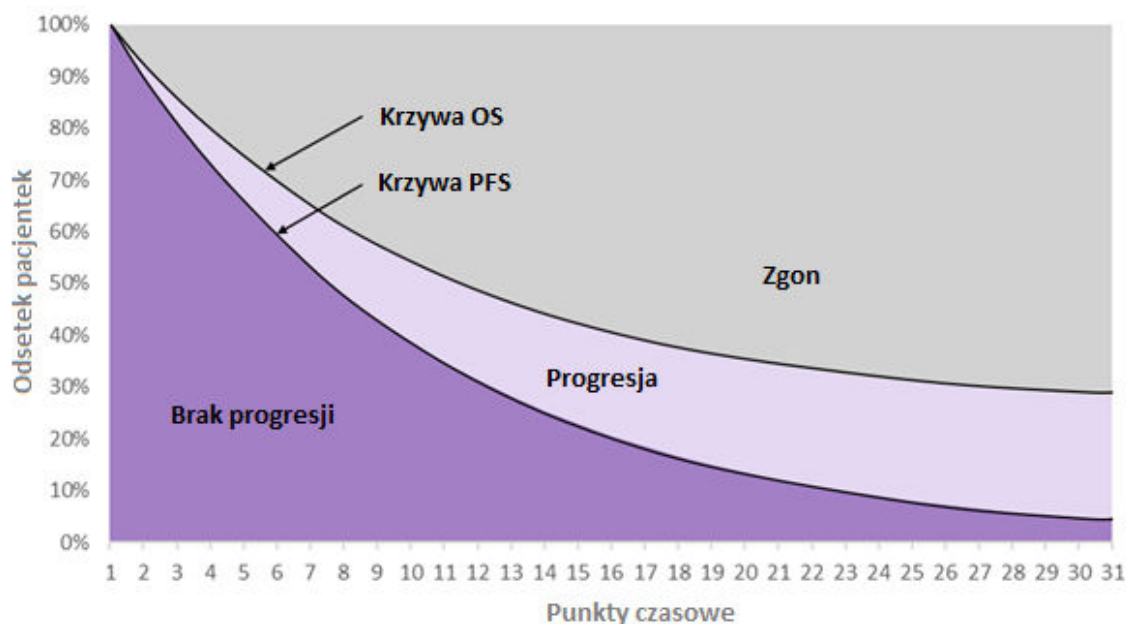
Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny, jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonego przez Zamawiającego [8], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Model ekonomiczny [8] został opracowany w programie Microsoft Excel. Jest modelem typu czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*) ze stanami zdrowia (brak progresji, progresja choroby, zgon) zdefiniowanymi zgodnie z szacunkami przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), jak pokazano na wykresie poniżej (Wykres 1).

Wykres 1.
Struktura modelu *partitioned survival model*



Wszystkie pacjentki wchodzą do modelu w stanie zdrowia 'Brak progresji choroby (PFS)'. W kolejnych punktach czasowych odsetek pacjentek pozostających bez progresji jest definiowany zgodnie z krzywą PFS, a odsetek pacjentek z postępującą chorobą (stan 'Progresja') jest definiowany jako różnica OS - PFS. Zgodnie z założeniami modelu globalnego, w przypadku niektórych pacjentek leczenie może zostać przerwane przed progresją (na przykład z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych) lub może być kontynuowane po progresji (jeżeli nadal spodziewana jest korzyść z leczenia). Aby uwzględnić to założenie, czas trwania terapii jest wyznaczany niezależnie od progresji choroby zgodnie z krzywą ToT (ang. *time on treatment*) [8].

W celu zapewnienia logicznego przepływu pacjentek w każdym cyklu w modelu zastosowano następujące ograniczenia:

1. krzywa przeżycia całkowitego dla modelowanej populacji w danym cyklu modelu nie może być wyższa niż krzywa przeżycia dla populacji ogólnej wyznaczona na podstawie śmiertelności populacji ogólnej z tablic trwania życia;
2. PFS i ToT są ograniczone przez OS w taki sposób, że liczba pacjentek, które są w stanie PFS i liczba pacjentek leczonych nie może przekroczyć całkowitej liczby żywych pacjentek.

Koszty zostały przypisane do każdego stanu zdrowia, a w zależności od stanu zaawansowania choroby i rodzaju otrzymywanego leczenia przypisano odpowiednie użyteczności. Przez cały czas trwania horyzontu czasowego dane dotyczące kosztów i użyteczności były sumowane dla każdego ramienia leczenia. Pozwoliło to obliczyć różnice w skumulowanych kosztach i skuteczności pomiędzy komparatorami w momencie zakończenia modelu.

W niniejszej analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz związane z nimi spadki użyteczności stanów zdrowia dla poszczególnych schematów naliczane są jednorazowo przy pierwszym cyklu leczenia.

Struktura *partitioned survival model* została uznana za właściwą z kilku powodów. Po pierwsze, podejście to jest powszechnie stosowane i akceptowane przez agencje HTA na świecie (w tym w Polsce). Po drugie, podejście to jest zgodne z punktami końcowymi badania GARNET. Zaletą wykorzystania modelu Markowa byłoby bezpośrednie modelowanie przejścia ze stanu 'Progresja' do stanu 'Zgon', jednakże wiązałoby się to z koniecznością użycia większego zakresu danych klinicznych w celu wygenerowania odpowiednich macierzy przejścia między stanami. Ponadto struktura *partitioned survival model* zapewnia elastyczność w testowaniu scenariuszy wrażliwości, m.in. dotyczących parametryzacji krzywych przeżycia. Może to mieć szczególne znaczenie w przypadku niedojrzałych krzywych przeżycia z badania klinicznego. Zgodnie z powyższym wybór struktury *partitioned survival model* jest uzasadniony i adekwatny do rozważanego problemu zdrowotnego [8].

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę, spełniające kryteria włączenia do programu lekowego [9].

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest dostarlimab (DOS) stosowany w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z ChPL [4].

Rozważanym komparatorem dla terapii dostarlimabem jest najlepsza terapia standardowa (BSC), czyli chemioterapia standardowa w schematach stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce.

Stosowane w populacji docelowej schematy leczenia w ramach BSC określono zgodnie z danymi z przeprowadzonej analizy wpływu na budżet [3]. Rozkład stosowanych terapii określono na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego [10] oraz brytyjskich danych UK RWE (ang. *real-world evidence*) z *National Cancer Registration and Analysis Service* (NCRAS) [8].

W przeprowadzonej analizie klinicznej [2] nie odnaleziono danych pozwalających na ocenę efektów klinicznych hormonoterapii stosowanej w populacji docelowej analizy. W związku z tym, że przeważającą opcją terapeutyczną stosowaną w populacji docelowej w Polsce jest chemioterapia standardowa (oparta lub nieoparta o pochodne platyny), w analizie koszty terapii określono właśnie w oparciu o koszty chemioterapii standardowej. W konsekwencji w dalszej części dokumentu BSC

określane jest jako chemioterapia standardowa i udział poszczególnych składowych BSC ograniczono do CTH.

Szczegółowe dane dotyczące przyjętego rozkładu terapii BSC przedstawiono w rozdziale 3.4.2.

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku 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 [6], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (program lekowy), aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (katalog chemioterapii) oraz pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki częściowo przez płatnika publicznego i częściowo przez pacjentów – koszty leków są w całości refundowane. Z tego względu przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentek z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności (po 40 latach zgon wystąpił u >99% populacji pacjentek) [8]. Założony horyzont czasowy jest zatem zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [5], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywności horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywności związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z oczekiwaniami AOTMiT w tym zakresie, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego – 10 lat (scenariusz H). Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku jednostek chorobowych, w których przebieg leczenia ma wpływ na długość przeżycia pacjentek, jedynym uzasadnionym horyzontem czasowym jest horyzont dożywności pacjenta.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- czas trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*),
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.3.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie modelu regresji dopasowanego do danych o jakości życia pacjentek z badania klinicznego GARNET. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych z doniesień naukowych odnalezionych w sposób systematyczny (rozd. 3.4.3).

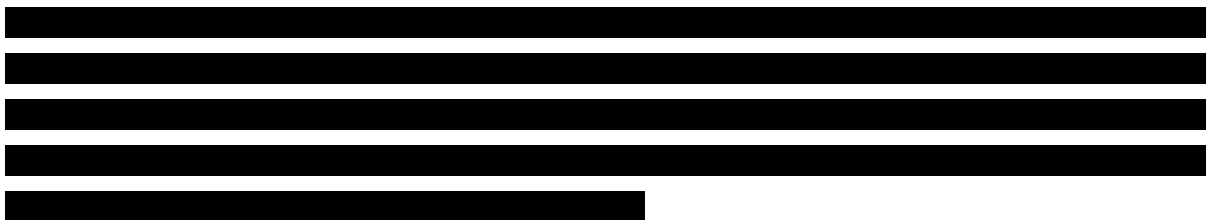
2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia,
- koszty monitorowania po progresji,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.4.3.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5, 6].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie przyjęta długość cyklu wynosi 21 dni [8]. Przyjęto, że podanie dostarlimabu i BSC następuje na początku cyklu, a więc w konsekwencji dla kosztów leków i ich podania korekta połowy cyklu nie została zastosowana [8]. W przypadku pozostałych kategorii kosztowych w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych

kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 175 926 zł [11].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (175 926 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla użyteczności, spadków użyteczności oraz prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale;
- dla średniego kosztu leków oraz podania w ramach BSC (uwzględniającego koszty jednostkowe leków / podania leków, częstości ich stosowania i dawkowanie) przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów krzywych przeżycia, czasu wolnego od progresji oraz czasu trwania leczenia zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych [12].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- rozkładu krzywych przeżycia (całkowitego i bez progresji choroby) oraz krzywych czasu trwania leczenia u pacjentek stosujących DOS i BSC,
- źródła danych o efektywności BSC,
- uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego DOS,
- rozkładu terapii w ramach BSC,
- rozkładu terapii stosowanych w kolejnych liniach po DOS,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztu badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H,
- kosztu monitorowania terapii DOS w ramach programu lekowego,
- częstotliwości wizyt monitorujących pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.1.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie charakterystyki początkowej pacjentek z populacji docelowej. Z tego powodu wartości parametrów dotyczących charakterystyki początkowej przyjęto, jak w modelu oryginalnym [8], zgodnie z charakterystyką pacjentek włączonych do badania GARNET. W ramach analizy wykorzystano najbardziej aktualne dane pochodzące z trzeciej analizy śródkresowej dla daty odcięcia 1 listopada 2021 roku, uwzględniającej 153 pacjentki w zaktualizowanym pliku obliczeniowym analizy.

Na potrzeby modelu konieczne jest wskazanie średniego wieku pacjentek (Tabela 1), ponieważ zmienna ta wpływa na określenie prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej (zgodnie ze strukturą modelu przeżycie całkowite pacjentek z populacji docelowej jest określone na podstawie krzywej parametrycznej dopasowanej do danych z badania klinicznego, chyba że krzywa ta jest wyższa w danym cyklu niż krzywa przeżycia określona na podstawie tablic trwania życia populacji ogólnej – wtedy wartość krzywej przeżycia przyjmowane jest jak dla populacji ogólnej – por. rozdz. 3.2.2 i 3.2.5).

Tabela 1.
Średni wiek pacjentek z populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek [lata]	63,4	Badanie GARNET [8]

Do określenia wielkości dawek składowych BSC uwzględnionych w niniejszej analizie niezbędna jest informacja o średniej powierzchni ciała pacjentek z populacji docelowej. Im wyższa (niższa) wartość tych parametrów, tym większa (mniejsza) jest dawka poszczególnych leków w schemacie leczenia. W celu wyznaczenia średniej powierzchni ciała pacjentek z populacji docelowej wykorzystano średni wzrost i średnią masę ciała pacjentek z badania GARNET, do których następnie zastosowano wzór Dubois [8, 13] (Tabela 2).

Tabela 2.
Średnia powierzchnia ciała pacjentek z populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wzrost	159,8 cm	Badanie GARNET [8]
Średnia masa ciała	75,4 kg	Badanie GARNET [8]

Parametr	Wartość	Źródło
Powierzchnia ciała	1,79 m ²	Na podstawie średniego wzrostu, średniej masy ciała i wzoru Dubois [13]

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Źródła danych

Efektywność dostarlimabu oraz BSC przyjęto na podstawie danych zawartych w modelu globalnym. Skuteczność została określona przez krzywe:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czasu trwania terapii (ToT, ang. *time on treatment*).

Dane dotyczące przebiegu krzywych Kaplana-Meiera dla PFS, OS i ToT dla dostarlimabu przyjęto na podstawie danych z badania GARNET, uwzględnionych również w modelu globalnym [8]. Wykorzystane w modelu oryginalnym dane o efektywności dostarlimabu z pochodzą z drugiej analizy śródkresowej badania GARNET w grupie 129 pacjentek dla daty odcięcia zbierania danych 1 marca 2020 roku (mediana okresu obserwacji wynosiła 16,3 miesięcy) [8]. W ramach niniejszej analizy wykorzystano najbardziej aktualne dane pochodzące z trzeciej analizy śródkresowej dla daty odcięcia 1 listopada 2021 roku, uwzględniającej 153 pacjentki, dostarczone przez Zamawiającego w zaktualizowanym pliku obliczeniowym analizy. Mediana okresu obserwacji wynosiła 27,6 miesięcy [2].

W przypadku BSC w ramach modelu globalnego dane dotyczące przebiegu krzywych Kaplana-Meiera dla PFS, OS i ToT zostały oszacowane na podstawie brytyjskiego badania UK RWE (ang. *real-world evidence*) z *National Cancer Registration and Analysis Service* (NCRAS) [8]. Do powyższego badania włączono ■■■ pacjentek z charakterystyką odpowiadającą badaniu GARNET, z wyłączeniem kryterium dotyczącym obecnością dMMR/MSI-H ze względu na brak takich danych w brytyjskim rejestrze [8]. Ponieważ progresja nie była rejestrowana w bazie danych NCRAS, jako surogat PFS zastosowano krzywą czasu do następnej terapii (TTNT, ang. *time to next treatment*) z badania UK RWE. TTNT jest częstym zastępczym punktem końcowym PFS i podejście to zostało zatwierdzone przez brytyjskich ekspertów klinicznych. TTNT zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do momentu rozpoczęcia nowej linii leczenia lub zgonu [8].

Alternatywnymi danymi dotyczącymi efektywności BSC są krzywe Kaplana-Meiera OS i PFS dla ramienia chemioterapii (paklitaksel lub doksorubicyna – zgodnie z wyborem lekarza) z badania klinicznego KEYNOTE-775 [14] odnalezione w ramach analizy klinicznej [2] i uwzględnionego tamże jako podstawowe źródło danych o efektywności BSC. Populacja w tym badaniu obejmowała pacjentki o zbliżonej charakterystyce wyjściowej do populacji docelowej niniejszej analizy. W badaniu

tym zaprezentowano wyniki dla subpopulacji 65 pacjentek w ramieniu chemioterapii, z tym obecnością dMMR/MSI-H [14].

W ramach niniejszej analizy jako podstawowe źródło danych o efektywności BSC uwzględniono dane z brytyjskiego badania UK RWE [8]. Za takim wyborem przemawia konstrukcja badania UK RWE, w którym pacjentki dobierano w ten sposób, aby ich charakterystyka odpowiadała populacji z badania GARNET [8]. Pozwoliło to na wiarygodne porównanie wyników efektywności BSC z wynikami dla dostarlimabu z badania GARNET. Ograniczeniem badania UK RWE jest brak wyszczególnienia statusu dMMR/MSI-H ze względu na brak takich danych w brytyjskim rejestrze. Należy jednakże oczekiwać, że brak zawężenia pacjentek w badaniu UK RWE do populacji z dMMR/MSI-H będzie miało znikomy wpływ na wyniki analizy [15]. Odpowiednio ukierunkowany przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach analizy dla dostarlimabu złożonej do NICE wykazał, że nie ma dowodów na to, że status MSI-H lub dMMR ma jakąkolwiek wartość prognostyczną lub predykcyjną dla skuteczności i wyników przeżycia (w tym nawrotów, przeżycia bez nawrotów, PFS i OS) wśród pacjentek z zaawansowanym lub nawrotową rakiem endometrium otrzymujących terapię inną niż anty-PD-(L), a zatem i pacjentek stosujących chemioterapię [15]. Ponadto wybór schematu leczenia BSC w terapii raka endometrium nie zależy od statusu dMMR/MSI-H pacjentki [16]. Jednocześnie badanie UK RWE uwzględnia pacjentki leczone różnymi schematami terapeutycznymi (por. rozdz. 3.4.2), co odzwierciedla powszechnie stosowaną praktykę kliniczną – terapia jest dobierana do pacjentki spośród wielu dostępnych opcji terapeutycznych – monoterapii oraz dubletów. W badaniu KEYNOTE-775 w ramieniu chemioterapii natomiast pacjentki mogły stosować jedynie doksorubicynę albo paklitaksel (zgodnie z wyborem lekarza) [14], co stanowi znaczne ograniczenie tego badania, gdyż nie obejmuje ono całego spektrum terapii stosowanych w ramach raka endometrium. Za wyborem badania UK RWE przemawia również wielkość próby – ■■■■ pacjentek, podczas gdy dane z badania KEYNOTE-775 obejmują tylko 65 pacjentek.

Jednocześnie omawiane badanie UK RWE nie spełniało *sensu stricto* kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w analizie klinicznej – w przytoczonym opracowaniu przegląd systematyczny oceniający efektywność BSC zawężono do badań eksperymentalnych w celu zachowania najwyższej wiarygodności przeprowadzonych porównań. Dodatkowo w analizie klinicznej przeprowadzono systematyczne przeszukanie doniesień naukowych omawiających możliwość porównania dostarlimabu i BSC. W wyniku przeszukania odnaleziono opisane wyżej badanie UK RWE oraz porównanie bazujące na danych z amerykańskiej bazy *Flatiron* (niemniej jednak, wyniki tegoż nie zostały uwzględnione w obliczeniach analizy ekonomicznej – odnaleziono jedynie dane dotyczące OS).

Należy zauważyć, że część pacjentek w badaniu UK RWE stosowało pegylowaną liposomalną doksorubicynę (PLD), która nie jest refundowana w leczeniu raka endometrium w Polsce [17]. W konsekwencji w niniejszej analizie przyjęto, że pacjentki z badania UK RWE stosujące PLD, w warunkach polskich będą stosować schematy z klasyczną doksorubicyną (por. rozdz. 3.4.2, 3.6.1.2). Jednocześnie uważa się, że skuteczność pegylowanej doksorubicyny i klasycznej

doksorubicyny jest bardzo podobna, a różnice pomiędzy tymi interwencjami obserwowane są jedynie w odniesieniu do toksyczności [18]. Należy zatem oczekiwać, że zastąpienie PLD klasyczną doksorubicyną w niniejszej analizie nie będzie miało wpływu na wyniki efektywności BSC. Ze względu na brak danych w badaniu UK RWE dotyczących bezpieczeństwa, częstość zdarzeń niepożądanych dla BSC w niniejszej analizie została przyjęta na podstawie badania KEYNOTE-775 (por. rozdz. 3.3), potencjalne różnice w toksyczności PLD i klasycznej doksorubicyny nie mają zatem wpływu na wyniki niniejszej analizy.

W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono dane o efektywności z brytyjskiego badania UK RWE. W rozdziałach poniżej przedstawiono dopasowanie krzywych parametrycznych do danych z badania GARNET oraz badania UK RWE. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz BSC_KEY, w ramach którego dane o efektywności przyjęto na podstawie danych z badania KEYNOTE-775. Szczegółowe dane z tego badania oraz proces dopasowania do nich krzywych przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3).

W celu uogólnienia wyników pochodzących z badania autorzy modelu globalnego przeprowadzili dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla, Gompertza, wykładniczym, gamma, log-logistycznym, log-normalnym oraz uogólnionym gamma. Krzywe zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), ocenę wizualną oraz ocenę klinicznej wiarygodności dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera. W niniejszej analizie podczas doboru krzywych parametrycznych kierowano się kryteriami AIC / BIC (statystyczna zgodność dopasowania) oraz oceną wizualną.

3.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

3.2.2.1. DOSTARLIMAB

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do OS dla dostarlimabu (Tabela 3).

Tabela 3.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu DOS

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma	■	■
Weibulla	■	■
Gamma	■	■
Wykładniczy	■	■
Log-logistyczny	■	■

Rozkład	AIC	BIC
Log-normalny	█	█
Gompertza	█	█

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu dostarlimabu oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 2).

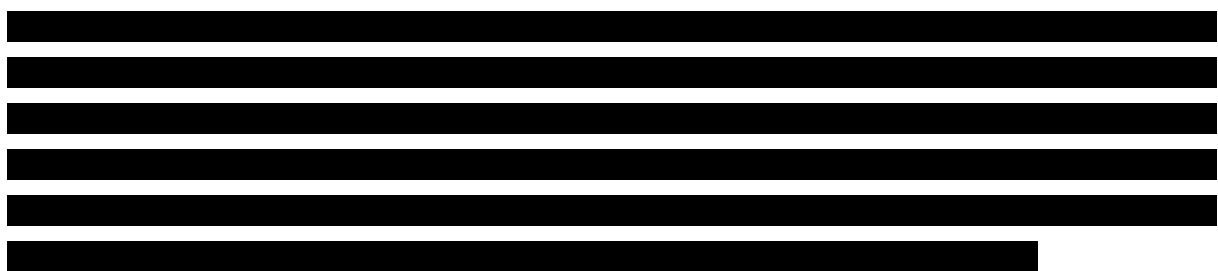
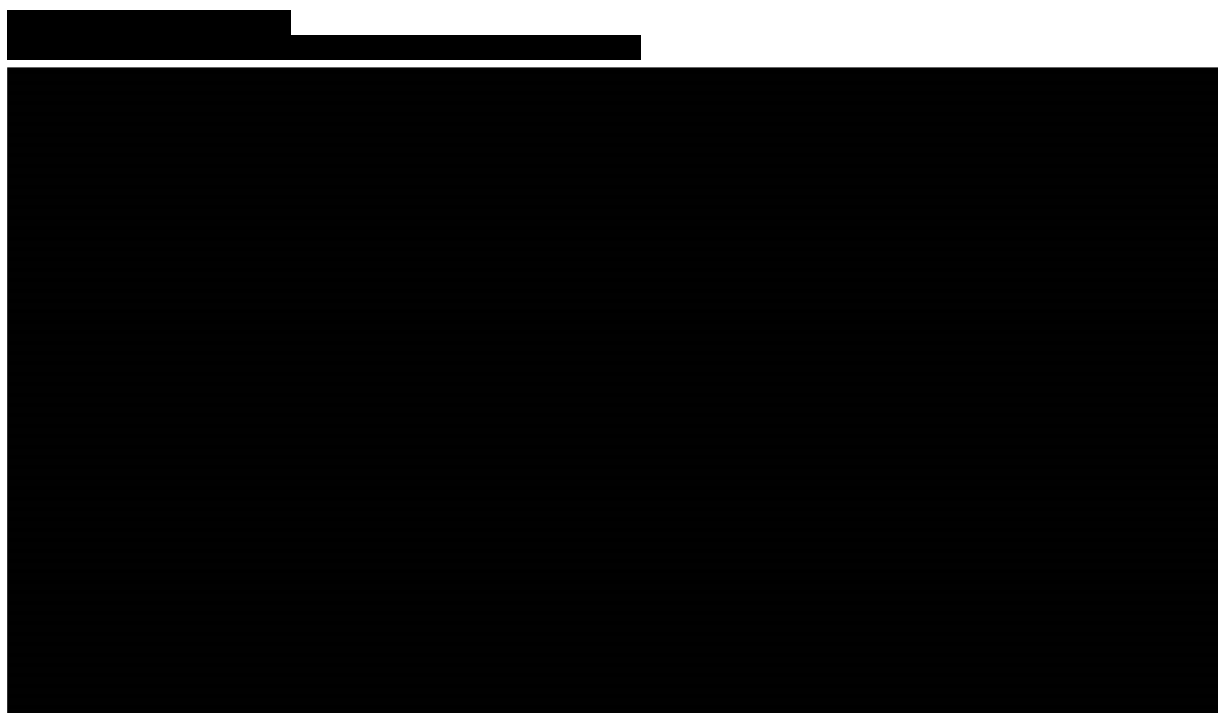


Tabela 4.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite w ramieniu DOS

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	█
Scenariusz OS_DOS	█

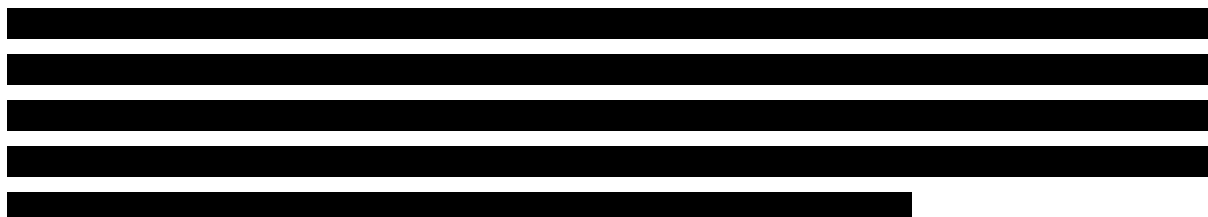
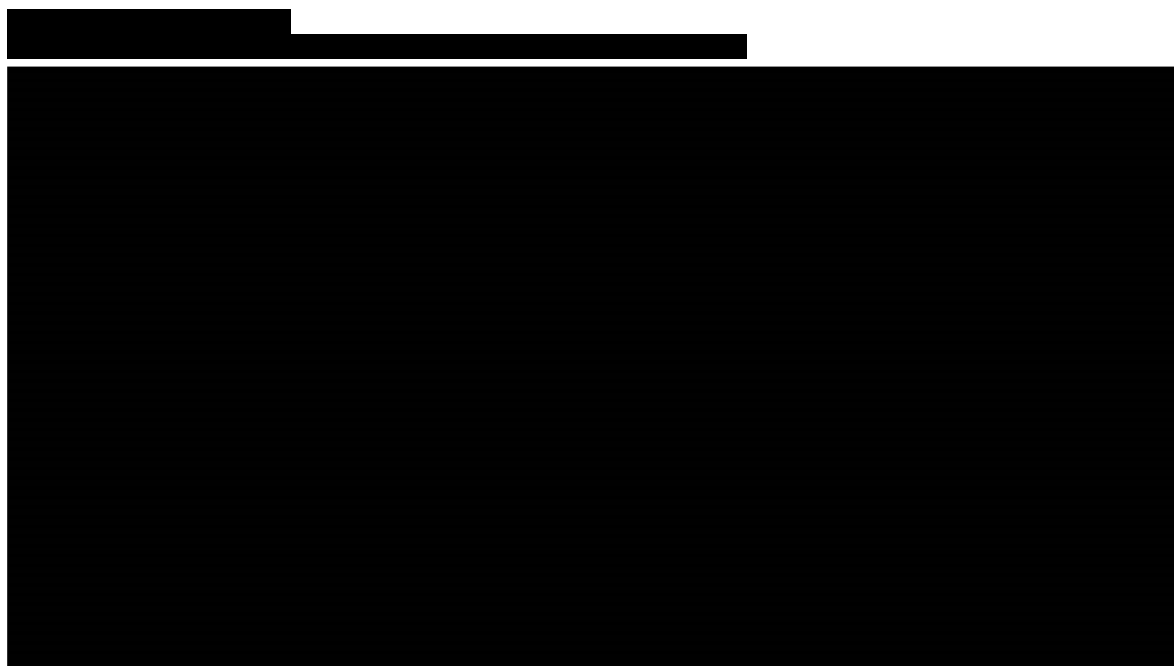
3.2.2.2. BSC

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do OS dla BSC (Tabela 5).

Tabela 5.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego – BSC (UK RWE)

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma	████	████
Weibulla	████	████
Gamma	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-logistyczny	████	████
Log-normalny	████	████
Gompertza	████	████

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu BSC oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 3).



Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w ramach którego dane o efektywności przyjęto na podstawie danych z badania KEYNOTE-775 (scenariusz BSC_KEY) w celu zachowania spójności źródeł danych w analizie ekonomicznej i klinicznej. Szczegółowe dane z tego badania oraz proces dopasowania do nich krzywych parametrycznych przedstawiono w aneksie (rozd. A.3).

(Tabela 6).

Tabela 6.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite w ramieniu BSC

Scenariusz	Źródło danych	Rozkład
Analiza podstawowa	Badanie UK RWE	
Scenariusz OS_BSC	Badanie UK RWE	
Scenariusz BSC_KEY	KEYNOTE-775	

3.2.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

3.2.3.1. DOSTARLIMAB

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do PFS dla dostarlimabu (Tabela 7).

Tabela 7.
Parametry AIC i BIC modelowania PFS w ramieniu DOS

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma		
Weibulla		
Gamma		
Wykładniczy		
Log-logistyczny		
Log-normalny		
Gompertza		

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu dostarlimabu oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 4).

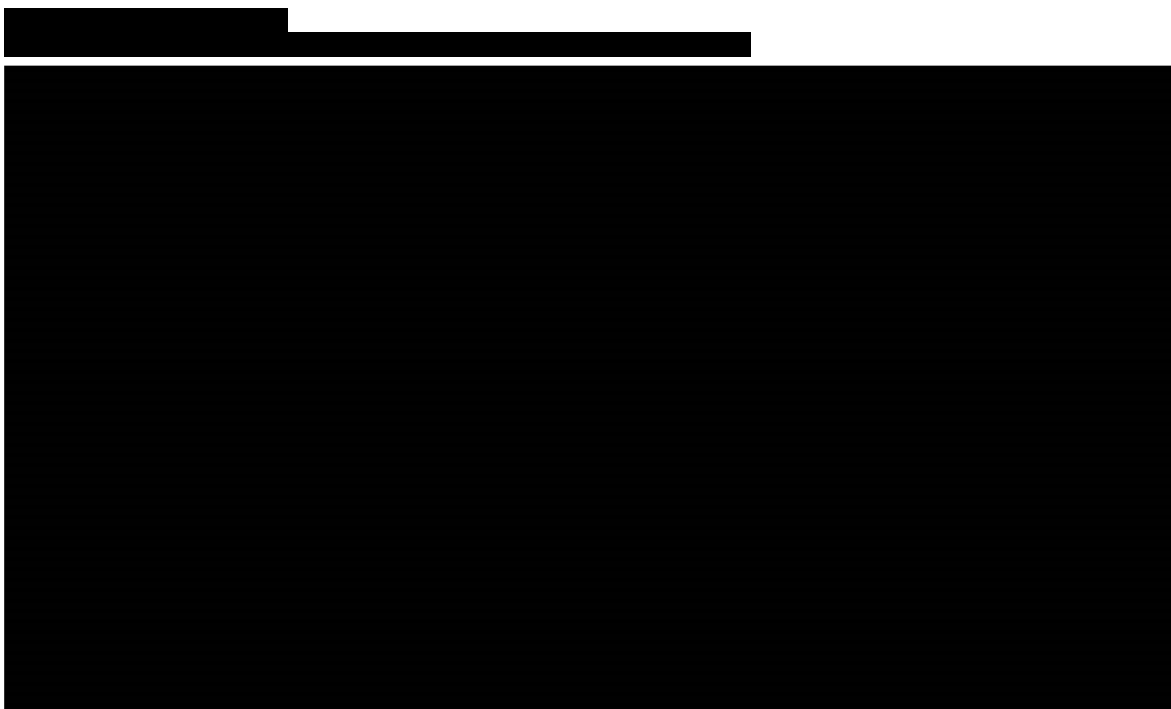


Tabela 8.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od progresji w ramieniu DOS (PFS)

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	[REDACTED]
Scenariusz PFS_DOS	[REDACTED]

3.2.3.2. BSC

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do PFS dla BSC (Tabela 9).

Tabela 9.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji – BSC (UK RWE)

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]
Wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]

Rozkład	AIC	BIC
Log-logistyczny	████	████
Lognormalny	████	████
Gompertza	████	████

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu BSC oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 5).

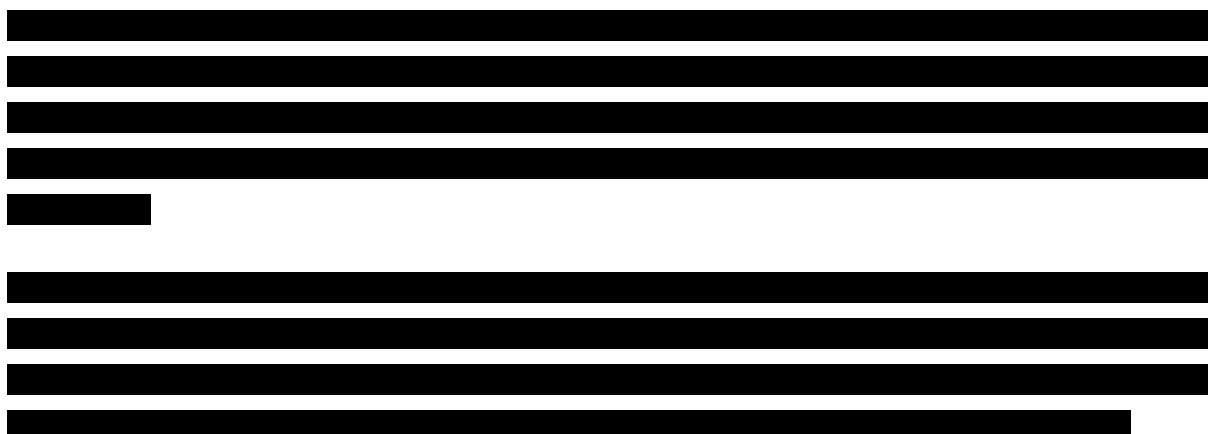


Tabela 10.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite w ramieniu BSC

Scenariusz	Źródło danych	Rozkład
Analiza podstawowa	Badanie UK RWE	████
Scenariusz PFS_BSC	Badanie UK RWE	████

Scenariusz	Źródło danych	Rozkład
Scenariusz BSC_KEY	KEYNOTE-775	

3.2.4. Czas trwania terapii (ToT)

3.2.4.1. DOSTARLIMAB

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do ToT dla dostarlimabu (Tabela 11).

Tabela 11.
Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia DOS

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma		
Weibulla		
Gamma		
Wykładniczy		
Log-logistyczny		
Lognormalny		
Gompertza		

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla ToT w ramieniu DOS oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 6).

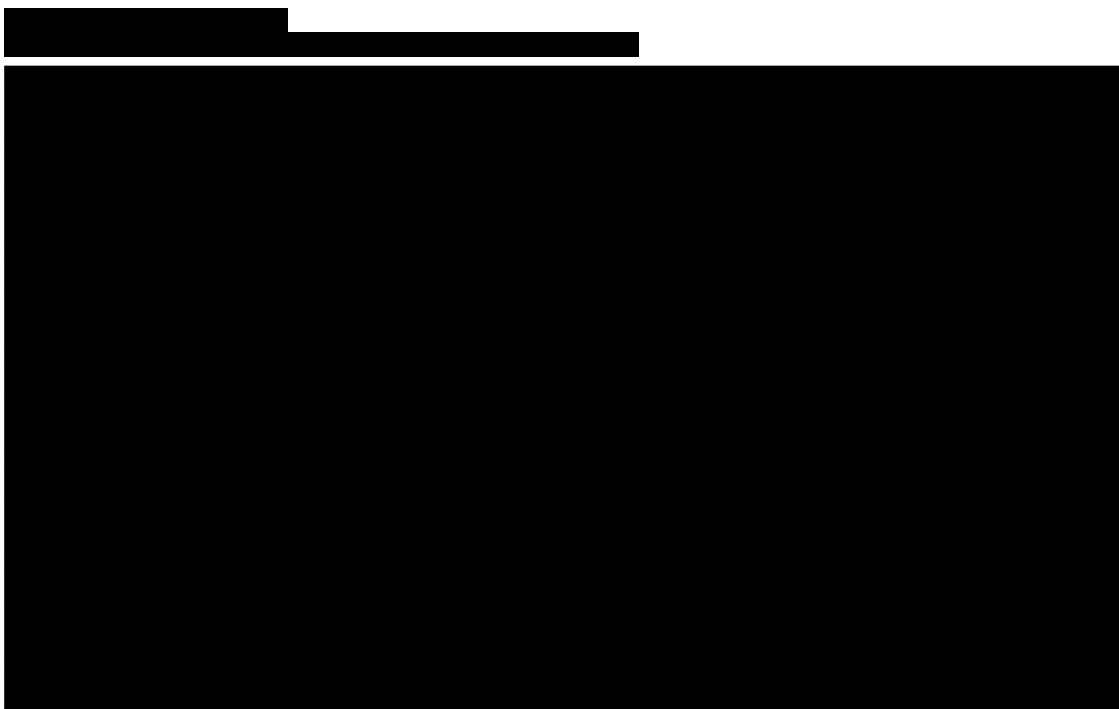


Tabela 12.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania terapii w ramieniu DOS

Scenariusz	Źródło danych	Rozkład
Analiza podstawowa	Na podstawie krzywej ToT z badania GARNET	██████████
Scenariusz ToT_DOS1	Na podstawie krzywej ToT z badania GARNET	██████████
Scenariusz ToT_DOS2	Na podstawie krzywej PFS z badania GARNET	██████████

3.2.4.2. BSC

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do ToT dla BSC (Tabela 13).

Tabela 13.
Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania terapii BSC (UK RWE)

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma	████	████
Weibulla	████	████
Gamma	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-logistyczny	████	████
Lognormalny	████	████
Gompertza	████	████

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla czasu trwania terapii w ramieniu BSC oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 7).

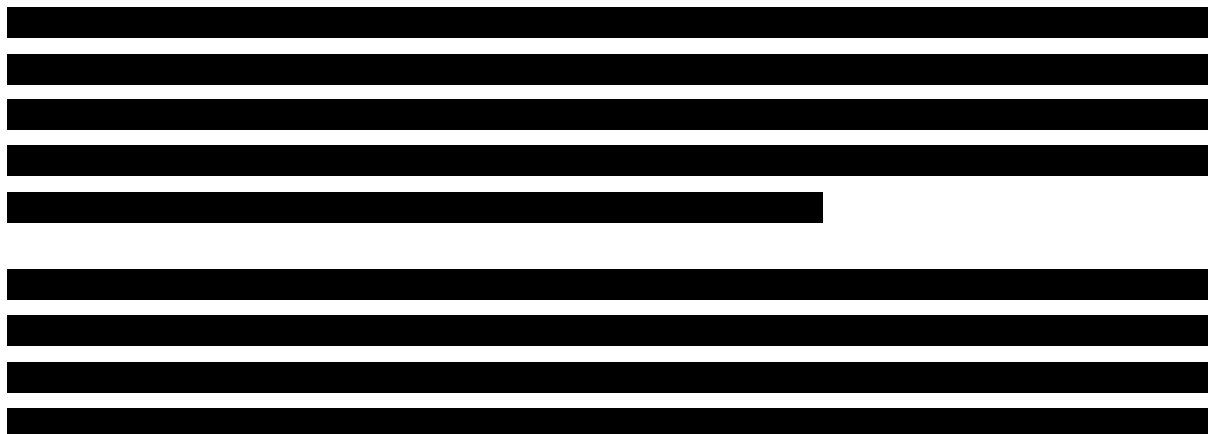
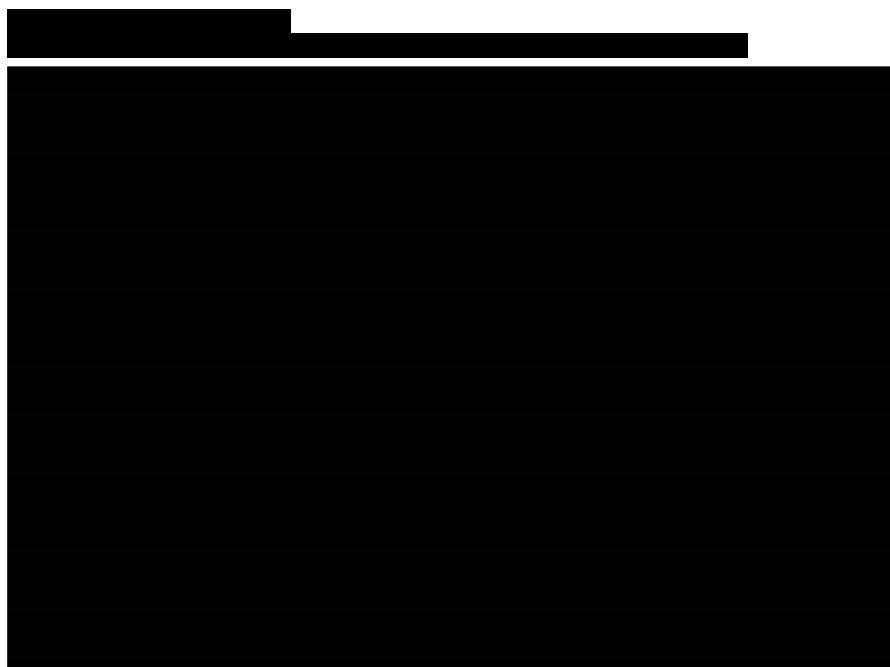


Tabela 14.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania terapii w ramieniu BSC

Scenariusz	Źródło danych	Rozkład
Analiza podstawowa	Na podstawie krzywej ToT z badania UK RWE	
Scenariusz ToT_BSC1	Na podstawie krzywej ToT z badania UK RWE	
Scenariusz BSC_KEY	Na podstawie krzywej PFS z badania KEYNOTE-775	

3.2.5. Śmiertelność ogólna

W celu zapewnienia logicznego przepływu pacjentek w każdym cyklu w modelu przyjęto, że krzywa przeżycia całkowitego dla modelowanej populacji w danym cyklu modelu nie może być wyższa niż krzywa przeżycia dla populacji ogólnej wyznaczona na podstawie śmiertelności populacji ogólnej. Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych na stronie GUS tablic trwania życia kobiet za rok 2021 [19]. Uwzględnione wartości zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2021)

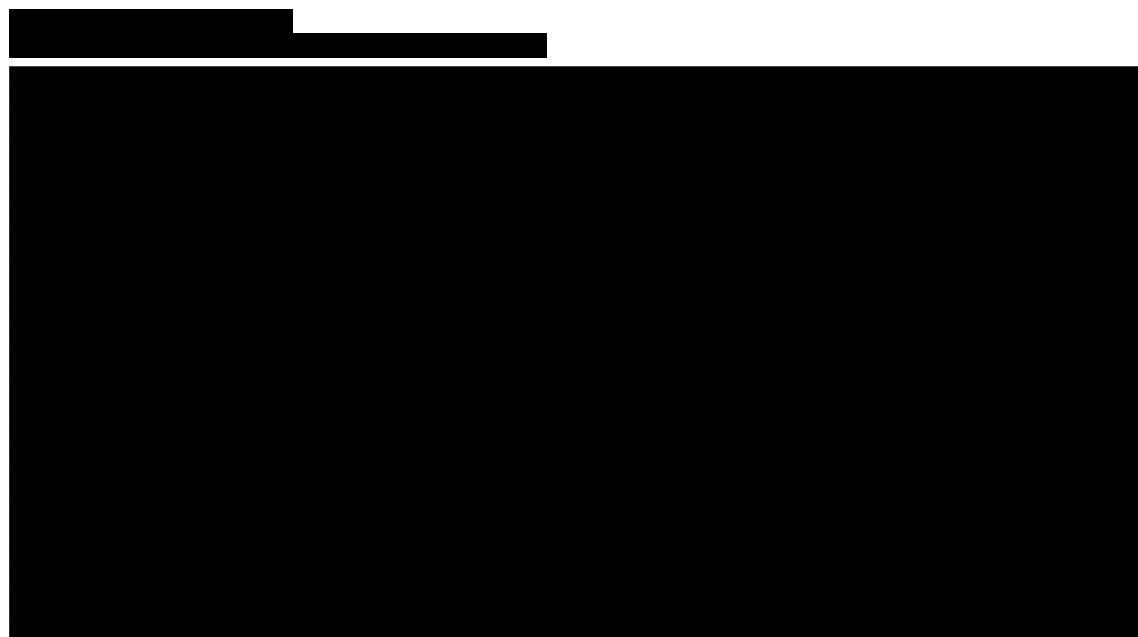
Wiek	Kobiety	Wiek	Kobiety
0	0,350%	50	0,282%
1	0,020%	51	0,310%
2	0,016%	52	0,340%
3	0,013%	53	0,374%
4	0,011%	54	0,413%
5	0,010%	55	0,457%
6	0,008%	56	0,507%
7	0,008%	57	0,564%
8	0,008%	58	0,628%
9	0,008%	59	0,700%
10	0,008%	60	0,781%
11	0,009%	61	0,871%
12	0,010%	62	0,968%
13	0,012%	63	1,073%
14	0,014%	64	1,185%
15	0,017%	65	1,306%
16	0,020%	66	1,434%

Wiek	Kobiety	Wiek	Kobiety
17	0,022%	67	1,573%
18	0,025%	68	1,725%
19	0,026%	69	1,890%
20	0,028%	70	2,072%
21	0,028%	71	2,273%
22	0,029%	72	2,496%
23	0,029%	73	2,743%
24	0,030%	74	3,018%
25	0,031%	75	3,324%
26	0,032%	76	3,664%
27	0,034%	77	4,042%
28	0,036%	78	4,465%
29	0,039%	79	4,949%
30	0,042%	80	5,505%
31	0,046%	81	6,152%
32	0,050%	82	6,908%
33	0,055%	83	7,790%
34	0,059%	84	8,792%
35	0,064%	85	9,913%
36	0,069%	86	11,141%
37	0,075%	87	12,457%
38	0,082%	88	13,840%
39	0,089%	89	15,289%
40	0,099%	90	16,804%
41	0,110%	91	18,381%
42	0,122%	92	20,021%
43	0,136%	93	21,725%
44	0,152%	94	23,480%
45	0,170%	95	25,276%
46	0,189%	96	27,098%
47	0,210%	97	28,931%
48	0,233%	98	30,760%
49	0,257%	99	32,572%
		100	34,350%

3.2.6. Zanikanie efektu terapeutycznego DOS oraz *stopping rule*

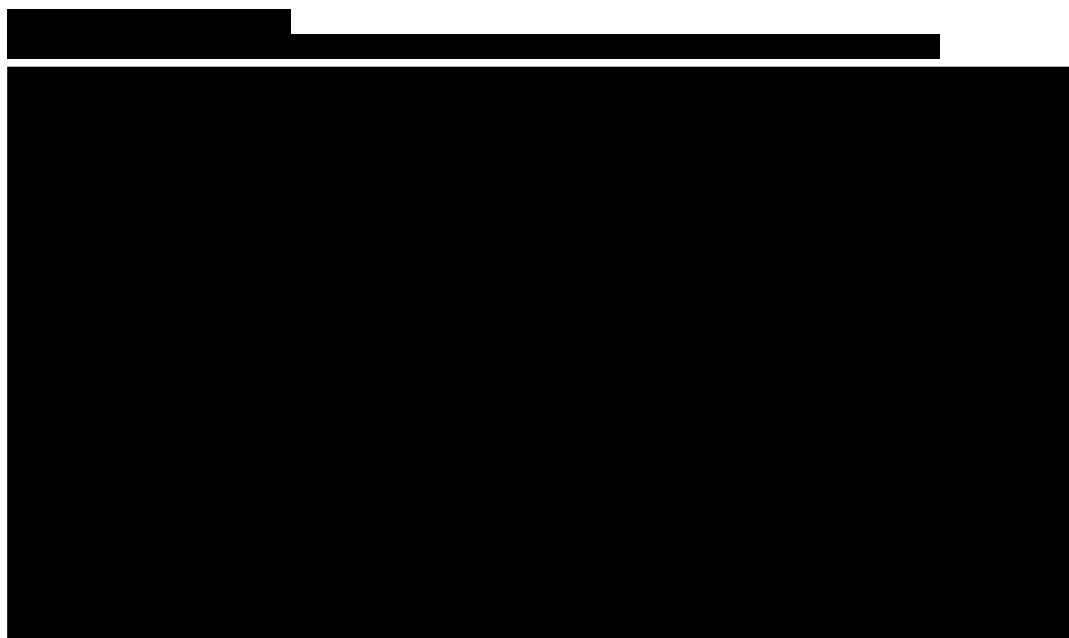
Ze względu na krótki okres obserwacji w badaniu GARNET ekstrapolacja krzywych parametrycznych OS, PFS i ToT związana jest z niepewnością. W celu uzyskania jak najbardziej wiarygodnego wyniku modelowania, w analizie uwzględniono opinie brytyjskich ekspertów klinicznych dotyczące przewidywanego przebiegu tych krzywych przedstawionych w analizie dla dostarlimabu złożonej do NICE [15].

W analizie przyjęto na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych, że po [REDACTED] od rozpoczęcia terapii dostarlimabem, na terapii pozostanie jedynie [REDACTED], a po [REDACTED] [REDACTED] nie będzie już leczona DOS (*stopping rule*) [15]. W celu zaimplementowania powyższych założeń do modelu ekonomicznego, uwzględniona w analizie krzywa parametryczna ToT dla dostarlimabu (por. rozdz. 3.2.4.1) została odpowiednio zmodyfikowana – [REDACTED] odsetek pacjentek leczonych został [REDACTED], a następnie po [REDACTED] (Wykres 8).



Mając na uwadze powyższe założenia dotyczące czasu trwania terapii dostarlimabem, należy uwzględnić jego wpływ na długoterminową skuteczność dostarlimabu. W tym celu w analizie zaimplementowano proces zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu dla uwzględnionych krzywych parametrycznych PFS i OS. Na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych, podobnie jak w analizie złożonej do NICE [15] przyjęto, że po [REDACTED] od rozpoczęcia leczenia prawdopodobieństwo progresji / zgonu w ramieniu DOS w danym cyklu osiągnie poziom prawdopodobieństwa progresji / zgonu dla rozważanego cyklu z ramienia BSC. Zgodnie z modelem globalnym założono, że proces zanikania efektu terapeutycznego rozpocznie się po [REDACTED] [REDACTED] od momentu, w którym większość pacjentek przerwała

leczenie dostarlimabem (██████████) leczonych zgodnie ze zmodyfikowaną krzywą ToT). Dla cykli między ██████████ prawdopodobieństwo progresji / zgonu w ramieniu DOS określono jako średnią ważoną z prawdopodobieństwa progresji / zgonu wynikającego z wybranej krzywej parametrycznej dla dostarlimabu i prawdopodobieństwa progresji / zgonu w ramieniu BSC. Przyjęto, że odpowiednie wagi zmieniają się liniowo – ██████████ zastosowanej do ryzyka progresji / zgonu DOS (i w konsekwencji wagi 0% zastosowanej do ryzyka progresji / zgonu BSC) do wagi ██████████ zastosowanej do ryzyka progresji / zgonu DOS (co oznacza 100% wagę zastosowaną do ryzyka progresji / zgonu BSC). Tym sposobem po ██████████ waga dla prawdopodobieństwa progresji / zgonu w ramieniu BSC osiąga ██████████, a ryzyko zgonu w ramieniu DOS jest dokładnie takie, jak w ramieniu BSC. Takie samo podejście do uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu zostało uwzględnione w analizie złożonej do NICE [15], gdzie zostało poparte opinią ekspertów. Zmodyfikowane krzywe PFS i OS dla dostarlimabu uwzględniające zanikanie efektu terapeutycznego przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 9).



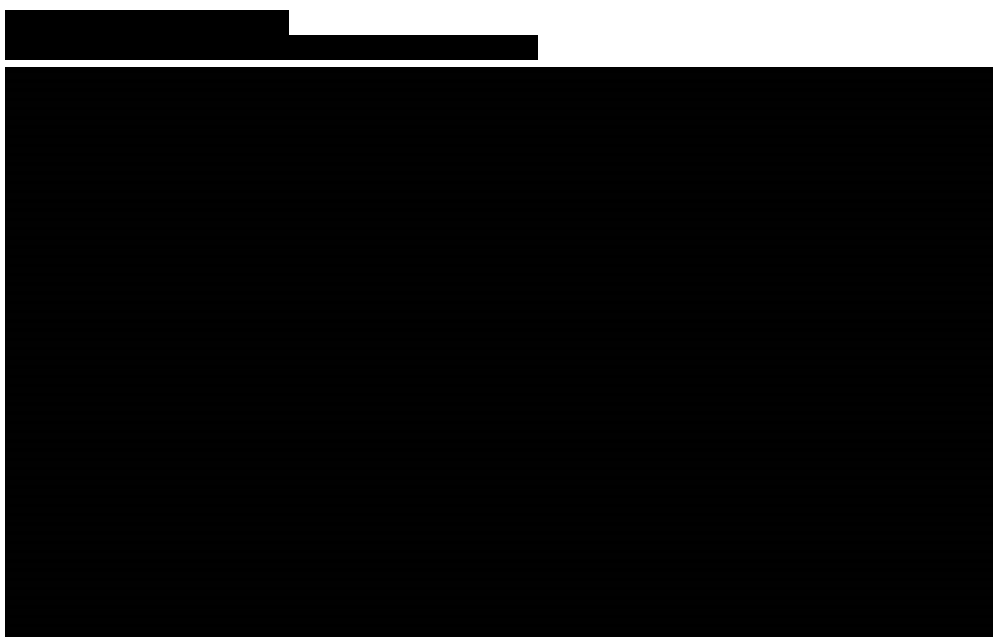
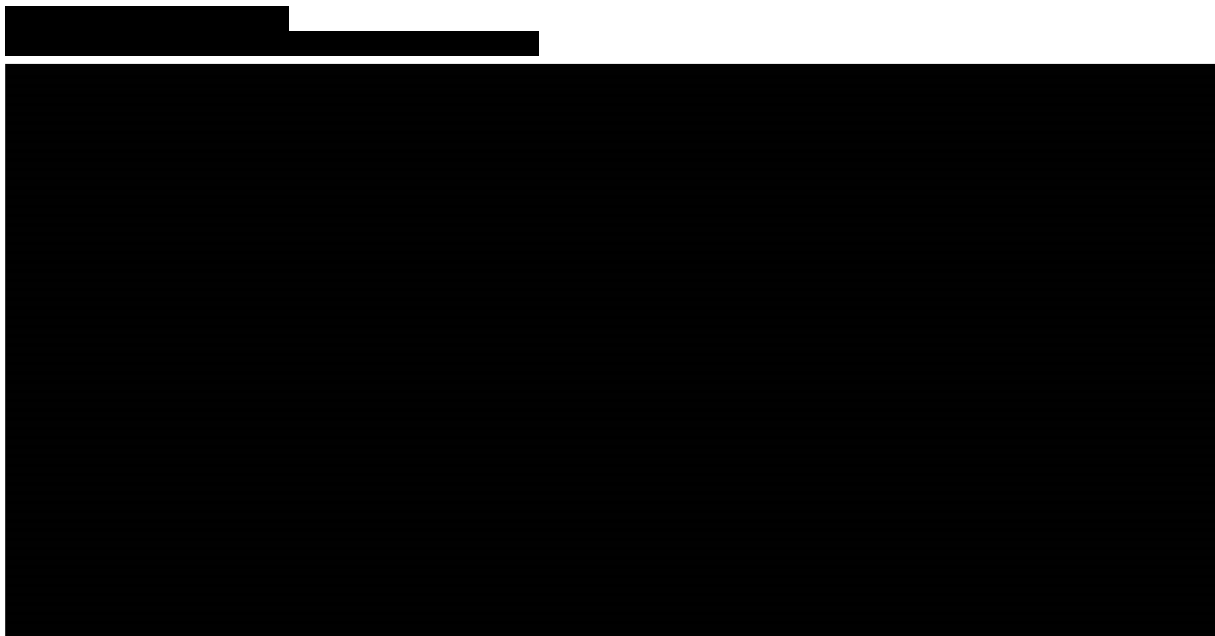
W analizie podstawowej przyjęto modyfikacje krzywych PFS i OS związane z zanikaniem efektu terapeutycznego dostarlimabu oraz *stopping rule* dla krzywej ToT. W ramach scenariusza WanE analiza wrażliwości procesy te nie zostały uwzględnione, a krzywe PFS, OS i ToT dla dostarlimabu przyjęto zgodnie z prognozowanymi krzywymi parametrycznymi.

Tabela 16.
Założenia dotyczące uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego DOS oraz *stopping rule*

Scenariusz	PFS / OS	ToT
Analiza podstawowa	Uwzględnienie zanikania efektu terapeutycznego DOS	Uwzględnienie <i>stopping rule</i>
Scenariusz WanE	Brak uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego DOS	Brak uwzględnienia <i>stopping rule</i>

3.2.7. Podsumowanie

Na poniższych wykresach zestawiono ostateczne krzywe OS, PFS i ToT dla dostarlimabu i BSC uwzględnione w analizie podstawowej (Wykres 10, Wykres 11).



3.3. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentek w którymkolwiek z rozważanych ramion (dostarlimab lub BSC). W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE, ang. *treatment*

related adverse event). Częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu DOS określono na podstawie otrzymanych od Zamawiającego danych z trzeciej analizy śródkresowej badania GARNET [2, 8]. W przypadku BSC badanie UK RWE nie raportowało danych dotyczących zdarzeń niepożądanych, dlatego częstość TRAE przyjęto na podstawie danych z badania KEYNOTE-775 zebranych w ramach analizy klinicznej [2].

Finalnie w analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- zmniejszenie liczby neutrofilów,
- zmniejszenie liczby białych krwinek,
- anemia,
- neutropenia,
- leukopenia.

a ich częstość przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . przyjęta w analizie

Zdarzenie niepożądane	DOS	BSC
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0,0%	21,1%
Zmniejszenie liczby białych krwinek	0,0%	10,3%
Anemia	■	11,1%
Neutropenia	■	24,5%
Leukopenia	■	7,0%


3.4. Zużycie zasobów

3.4.1. Dawkowanie dostarlimabu

Dawkowanie dostarlimabu przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [4]. Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach. W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania produktu leczniczego Jemperli® w leczeniu raka endometrium (Tabela 18).

Tabela 18.
Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperi®

500 mg co 3 tygodnie (1 cykl = 3 tygodnie)					1000 mg co 6 tygodni do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (1 cykl = 6 tygodni)			
Cykl	Cykl 1.	Cykl 2.	Cykl 3.	Cykl 4.	Cykl 5.	Cykl 6.	Cykl 7.	Kontynuacja dawkowania co 6 tygodni
Tydzień	1.	4.	7.	10.	13.	19.	25.	


 3 tygodnie pomiędzy cyklem 4. a cyklem 5.

3.4.2. Udziały substancji stosowanych w BSC

Rozkład terapii stosowanych w ramach BSC przyjęto zgodnie z założeniami analizy wpływu na budżet [3]. Zgodnie z badaniem ankietowym przeprowadzonym wśród 5 polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu raka endometrium [10] wybór terapii u pacjentki z populacji docelowej zależy od wyjściowego stadium FIGO oraz od tego, czy progresja choroby wystąpiła w trakcie leczenia platynami (niepowodzenie terapii) lub po leczeniu platynami (tj. po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi na leczenie) (szczegóły badania ankietowego przedstawiono w analizie wpływu na budżet [3]). Zgodnie z odpowiedziami ekspertów najczęściej u pacjentek stosowana jest chemioterapia. W przypadku braku odpowiedzi na platynę, w kolejnej linii stosuje się chemioterapię bez zastosowania pochodnych platyny. Jeśli pacjentka była pierwotnie zdiagnozowana w stadium FIGO I–II oraz uprzednio uzyskała odpowiedź na chemioterapię opartą na platynach (którą następnie utraciła), to nadal w większości przypadków postępowaniem z wyboru jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny. U pacjentek zdiagnozowanych pierwotnie w stadium III–IV uzyskujących odpowiedź na pochodne platyny, w przypadku progresji najczęściej stosuje się chemioterapię bez pochodnych platyny. Na podstawie odsetków określających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostarlimabu oraz wyników badania ankietowego w ramach analizy wpływu na budżet [3] wyznaczono, że ■■■■ pacjentek z populacji docelowej stosuje BSC opartą o pochodne platyny, a pozostałe ■■■■ otrzymuje BSC bez zastosowania pochodnych platyny.

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących terapii stosowanych w Polsce w leczeniu pacjentek z populacji docelowej, schematy wchodzące w skład BSC określono na podstawie brytyjskich danych UK RWE z bazy NCRAS [8] dla kohorty ■■■■ pacjentek. W celu wyznaczenia rozkładu BSC uwzględniono jedynie terapie z badania UK RWE, które są stosowane u $\geq 1\%$ pacjentek oraz są refundowane w Polsce. Pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) nie jest obecnie refundowana w Polsce w leczeniu raka endometrium [17]. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto, że pacjentki z badania UK RWE stosujące PLD, w warunkach polskich będą stosować schematy z klasyczną doksorubicyną (pacjentki stosujące PLD w monoterapii będą stosować doksorubicynę w monoterapii, a pacjentki leczone schematem karboplatyna + PLD w badaniu UK RWE w warunkach polskich będą leczone schematem karboplatyna + doksorubicyna). W celu odzwierciedlenia warunków polskich, terapie z badania UK RWE pogrupowano na schematy zawierające pochodne platyny oraz

bez pochodnych platyny. W analizie podstawowej przyjęto, że odsetek pacjentek z populacji docelowej, które będą stosować platyny będzie taki jak wynika z przeprowadzonego badania ankietowego, tj. █████, a pozostałe █████ pacjentek będzie stosować monoterapię z badania UK RWE bez pochodnych platyny. Rozkład terapii w ramach podgrup otrzymujących terapię z platynami i bez przyjęto taki, jak w badaniu UK RWE. Ze względu na obecność PLD na liście leków refundowanych [17] w innych wskazaniach, w analizie wrażliwości uwzględniono możliwość jej stosowania w populacji docelowej niniejszej analizy (scenariusz BSC_D1). W ramach scenariusza BSC_D2 analizy wrażliwości uwzględniono rozkład wszystkich terapii wprost jak w badaniu UK RWE (bez ważenia terapii na platynach z badania ankietowego) przy równoczesnym wykluczeniu możliwości stosowania PLD. Zestawienie częstości stosowania poszczególnych terapii przyjętych w analizie podstawowej oraz w ramach analizy wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 19). Szczegółowe dane wykorzystane do wyznaczenia poniższych odsetków, jak również sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w analizie wpływu na budżet [3].

Tabela 19.
Rozkład terapii stosowanych w ramach BSC – wartości przyjęte w analizie

Schemat	Analiza podstawowa (Bez PLD, rozkład z UK RWE po uwzględnieniu odsetków z ankiety)	Scenariusz BSC D1 (Z PLD, rozkład z UK RWE po uwzględnieniu odsetków z ankiety)	Scenariusz BSC_D2 (Bez PLD, rozkład jak w UK RWE)
████	█	████	█
████████	████	████	████
██████████	████	████	████
████████████	█	████	█
██████████████	████	████	████
███████████	████	████	████
██████████████	████	████	████
██████████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████████	████	████	████
██████	████	████	████

PLD – pegylowana liposomalna dokсорubicyna

3.4.3. Kolejna linia leczenia

W analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia progresji po terapii dostarlimabem lub BSC, część pacjentek otrzyma kolejną linię leczenia.

Odsetek pacjentek, które otrzymają kolejną linię leczenia po DOS, zaczerpnięto z badania GARNET i wyniósł on █████ [8]. W przypadku BSC odsetek ten określono na podstawie brytyjskiego badania UK RWE i wyniósł on █████ [8]. W przypadku scenariusza BSC_KEY, w ramach którego efektywność BSC określana jest na podstawie badania KEYNOTE-775, odsetek pacjentek stosujących kolejną linię

leczenia przyjęto na poziomie 48,1%, zgodnie z badaniem KEYNOTE-775 [14]. Podsumowanie wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Odsetek pacjentek, które otrzymają kolejną linię leczenia

Parametr	Po niepowodzeniu DOS		Po niepowodzeniu BSC
	Analiza podstawowa	Analiza podstawowa	Scenariusz BSC KEY
Odsetek pacjentek, które otrzymają kolejną linię leczenia	■	■	48,1%

Jedynym źródłem danych o terapiach stosowanych w populacji docelowej analizy po niepowodzeniu BSC było badanie UK RWE przedstawiające dane dla III linii leczenia u ■ pacjentek [8]. W celu wyznaczenia udziałów terapii stosowanych w kolejnej linii po BSC w warunkach polskich, zgodnie z założeniami przyjętymi w rozdz. 3.4.2, w analizie uwzględniono jedynie terapie z badania UK RWE, które są stosowane u $\geq 1\%$ pacjentek oraz są refundowane w Polsce. W przypadku kolejnej linii leczenia przyjęto takie same założenia dotyczące stosowania PLD, jak w przypadku BSC stosowanego w ocenianej linii terapii.

Ze względu na niedojrzałe dane dotyczące częstości terapii stosowanych po DOS w badaniu GARNET (dane dostępne dla ■ pacjentek) [8], w analizie założono, że pacjentki po niepowodzeniu dostarlimabu będą stosować terapię BSC, zgodnie z rozkładem wyznaczonym w rozdz. 3.4.2. Wynika to z przesunięcia BSC na kolejną linię leczenia w przypadku zastosowania przez pacjentki z populacji docelowej dostarlimabu zamiast BSC. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz DOS_Sub, w którym udziały terapii w kolejnej linii po DOS są takie same, jak po niepowodzeniu BSC (III linia z badania UK RWE).

Zestawienie częstości stosowania poszczególnych terapii w kolejnej linii leczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Częstość stosowania poszczególnych schematów w kolejnej linii leczenia

Schemat	Po niepowodzeniu DOS		Po niepowodzeniu BSC	
	Analiza podstawowa (kolejna linia = BSC)	Scenariusz DOS Sub (III linia z badania UK RWE)	Analiza podstawowa (III linia z badania UK RWE)	Scenariusz BSC D1 (III linia z badania UK RWE, z PLD)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Schemat	Po niepowodzeniu DOS		Po niepowodzeniu BSC	
	Analiza podstawowa (kolejna linia = BSC)	Scenariusz DOS_Sub (III linia z badania UK RWE)	Analiza podstawowa (III linia z badania UK RWE)	Scenariusz BSC_D1 (III linia z badania UK RWE, z PLD)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zestawienie częstości stosowania poszczególnych terapii po uwzględnieniu odsetka pacjentek otrzymujących kolejną linię leczenia przyjęte w analizie podstawowej oraz w ramach analizy wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.

Częstość stosowania poszczególnych schematów w kolejnej linii leczenia po uwzględnieniu odsetka pacjentek stosujących kolejną linię

Schemat	Kolejna linia po DOS		Kolejna linia po BSC		
	Analiza podstawowa	Scenariusz DOS_Sub	Analiza podstawowa	Scenariusz BSC D1	Scenariusz BSC KEY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Podobnie jak w oryginalnym modelu, w analizie założono na podstawie publikacji Rubinstein 2019 [20], że liczba cykli chemioterapii w kolejnej linii leczenia będzie wynosić 6.

3.4.4. Dawkowanie BSC / kolejnej linii leczenia

W tabeli poniżej (Tabela 23) zestawiono przyjęte w obliczeniach dawkowanie uwzględnionych w analizie schematów stosowanych w BSC oraz kolejnej linii leczenia. Dawkowanie poszczególnych leków określono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL), badań klinicznych oraz przyjętych założeń.

Tabela 23.
Dawkowanie BSC / kolejnej linii leczenia – schematy uwzględnione w niniejszej analizie

Schemat	Lek	Dawka	Dni podania	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat	Lek	Dawka	Dni podania	Źródło

PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna

a) PLD nie jest refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium, dlatego dawkowanie tego leku zostało uwzględnione jedynie w analizie wrażliwości (por. rozdz. 3.4.2)

b) schemat rozważany tylko w ramach kolejnej linii leczenia

3.5. Użyteczności

3.5.1. Użyteczności stanów zdrowia

3.5.1.1. BADANIE GARNET

W ramach badania klinicznego GARNET zebrane zostały dane dotyczące jakości życia pacjentek przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-5L oraz specyficznego dla nowotworów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [8]. W niniejszej analizie, podobnie jak w modelu oryginalnym, w celu oceny jakości życia pacjentek z populacji docelowej leczonych dostarlimabem oraz BSC wykorzystano dane z tego badania. W obliczeniach wykorzystano otrzymane od Zamawiającego wartości użyteczności wyznaczone na podstawie danych EQ-5D-5L z badania GARNET (dla daty odcięcia 1 listopada 2021 roku) z uwzględnieniem polskich norm użyteczności [32], określające jakość życia pacjentek w zależności od wystąpienia progresji choroby.

W ramach analizy przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu [8] rozważano również uwzględnienie dodatkowego czynnika, jakim jest czas do zgonu, ponieważ jakość życia pacjentek często znacznie się pogarsza w ostatnich tygodniach życia okresie poprzedzającym zgon (w modelu

rozważono 5 cykli poprzedzających zgon) [33]. Mimo że włączenie czasu do zgonu jako dodatkowej zmiennej do modelu regresji mogłoby zapewnić bardziej precyzyjne oszacowanie użyteczności, autorzy oryginalnego modelu uznali, że ostatecznie jednak parametr ten ma nieznaczny wpływ na poprawę dopasowania krzywych i wyniki. Jest to prawdopodobnie spowodowane niewielką liczbą pacjentek w badaniu GARNET, u których można było określić stan przed zgonem [8]. W związku z powyższym, w oszacowaniu użyteczności w analizie podstawowej nie uwzględniono czasu do zgonu pacjentki (Tabela 24). Rozróżnienie wartości użyteczności na >5 i ≤5 cykli poprzedzających zgon rozważono w ramach scenariusza U-1 analizy wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono otrzymane od Zamawiającego wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oraz scenariuszu U-1 analizy wrażliwości.

Tabela 24.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa (na podstawie badania GARNET, normy polskie)

Tabela 25.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – scenariusz U-1 (na podstawie badania GARNET, z uwzględnieniem czasu do zgonu, normy polskie)

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	SE

3.5.1.2. BADANIE ZOPEC W MODELU ORYGINALNYM

Jako alternatywne źródło danych o jakości życia pacjentek z rakiem endometrium w ramach oryginalnego modelu wykorzystano dane z randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego III fazy ZoptEC [8]. Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o model regresji dopasowany do danych pacjenckich z tego badania. W badaniu ZoptEC porównywano doksorubicynę zoptarelin z doksorubicyną klasyczną w terapii drugiej linii miejscowo zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium. W badaniu ZoptEC jakość życia pacjentek mierzono za pomocą specyficznego dla nowotworu kwestionariusza EORTC QLQ-30, dlatego zostało przeprowadzone mapowanie uzyskanych odpowiedzi na szacunkowe wyniki użyteczności EQ-5D-3L za pomocą algorytmu opublikowanego w publikacji Longworth 2011 [34].

W poniższych tabelach przedstawiono współczynniki dopasowanego modelu regresji wyznaczone przez autorów oryginalnego modelu oraz przewidywane wartości użyteczności (Tabela 26, Tabela 27).

Jako bazową użyteczność pacjentek do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia przyjęto otrzymaną od Zamawiającego wartość z badania GARNET na podstawie norm polskich (■).

Tabela 26.
Współczynniki regresji dla użyteczności, badanie ZoptEC

Zmienna	Współczynnik
Bazowa użyteczność	■
Progresja choroby	■
Stała regresji	■

Tabela 27.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – scenariusz U-2 (na podstawie badania ZoptEC)

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Brak progresji choroby	■
Po progresji choroby	■

3.5.1.3. DONIESIENIA NAUKOWE DOTYCZĄCE JAKOŚCI ŻYCIA

W celu odnalezienia danych dotyczących jakości życia pacjentek z rakiem endometrium dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [35]. Strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia publikacji przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2). Ostatecznie do analizy włączono 5 opracowań. Poniżej przedstawiono opis zidentyfikowanych publikacji (Tabela 28). Jedynie jedno z odnalezionych źródeł danych opisywało badanie pierwotne.

Tabela 28.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentek z rakiem endometrium

Publikacja	Państwo	Cel badania i populacja	Wartości użyteczności	Metoda pomiaru użyteczności	Źródło użyteczności
Orellana 2022 [36]	USA	Ocena ekonomiczna testów molekularnych we wczesnym stadium raka endometrium wysokiego ryzyka	Chemioradioterapia – leczenie: 0,76 (zakres 0,6-0,9) Chemioradioterapia – remisja: 0,86 (zakres 0,69-1,0) Radioterapia – leczenie: 0,8 (zakres 0,758-1,0) Radioterapia – remisja: 0,9 (zakres 0,758-1,0) Progresja: 0,69 (zakres 0,24-0,84)	Różna w zależności od źródła danych – VAS, TTO, ankieta wśród lekarzy, FACT-O	Na podstawie użyteczności dla raka endometrium we wczesnym stadium (Lachance 2008 [37], Kwon 2007 [38]), raka jajnika (Rowland [39], Wenzel 2005 [40]), raka szyjki macicy (Jewell 2011 [41], Lesnock 2013 [42]) oraz nowotworów ginekologicznych ogółem (Chen 2015 [43])

Publikacja	Państwo	Cel badania i populacja	Wartości użyteczności	Metoda pomiaru użyteczności	Źródło użyteczności
Ackroyd 2021 [44]	USA	Ocena ekonomiczna pembrolizumabu i lenwatynibu w terapii I linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z dMMR/MSI-H	Przerzutowy rak endometrium (wartość bazowa użyteczności): 0,63	TTO	Na podstawie użyteczności dla raka piersi (Grann 1999 [45]) i raka jajnika (Havrilesky 2009 [46])
			Progresja: 0,36	EQ-5D	Na podstawie użyteczności dla przerzutowego raka piersi (Lloyd 2006 [47])
Thurgar 2021 [48]	USA	Ocena ekonomiczna pembrolizumabu w terapii kobiet uprzednio leczonych z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H	PFS: 0,817 (95% przedział ufności: 0,797; 0,836) Progresja choroby: 0,779 (95% przedział ufności: 0,699; 0,859)	EQ-5D	Na podstawie użyteczności dla pacjentek z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H (badanie kliniczne II fazy KEYNOTE-158 [49])
Batman 2021 [50]	USA	Ocena ekonomiczna trastuzumabu z karboplatiną lub paklitaksellem w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego surowiczego brodawkowego raka macicy	Diagnoza zaawansowanego lub nawrotowego surowiczego brodawkowego raka macicy: 0,63 Progresja choroby w pierwszym roku: 0,37	bd	Na podstawie użyteczności dla raka jajnika (Fader 2018 [51], Tengs 2000 [52])
Sanjida 2021 [53]	Australia	Ocena jakości życia kobiet leczonych z powodu wczesnego stadium raka endometrium (pacjentki po całkowitej laparoskopii lub histerektomii)	Średnia użyteczność – wiek 55-64 lat: 0,85 (95% przedział ufności: 0,8; 0,9) Średnia użyteczność – wiek 65-74 lat: 0,75 (95% przedział ufności: 0,71; 0,79) Średnia użyteczność – wiek powyżej 74 lata: 0,74 (95% przedział ufności: 0,7; 0,78)	EQ-5D-3L	-

bd – brak danych

Publikacja Orellana 2022 [36] dotyczy oceny ekonomicznej przeprowadzania testów molekularnych u pacjentek we wczesnym stadium raka endometrium wysokiego ryzyka. W analizie uwzględniono użyteczności uzależnione od stanów zdrowia (progresja choroby) oraz zastosowanej metody leczenia (radioterapia i chemioradioterapia). Wartość użyteczności dla progresji w opisywanym modelu została wybrana tak, aby odzwierciedlała nawrót miejscowy (w analizie wrażliwości uwzględniono również użyteczności związane z chemioterapią i nawrotami regionalnymi i odległymi), na podstawie użyteczności dla gruczolakoraka endometrium w stadium I (Lachance 2008 [37], na podstawie ankiety wśród lekarzy) oraz nabłonkowego raka jajnika w zaawansowanym stadium (Rowland [39], Wenzel 2005 [40], kwestionariusz FACT-O). Populacja pacjentek w publikacji Orellana 2022 odbiega od populacji docelowej analizy, a stany zdrowia w niej uwzględnione w publikacji nie pozwalają na określenie użyteczności w dwóch stanach zdrowia niniejszej analizy (brak progresji i progresja

choroby). Co więcej, wartości użyteczności w tej publikacji zostały określone w dużej części na podstawie badań dla nowotworów innych niż rak endometrium – m.in. dla raka jajnika i szyjki macicy. Biorąc pod uwagę powyższe rozbieżności, dane z publikacji Orellana 2022 nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Celem opracowania Ackroyd 2021 [44] było określenie opłacalności stosowania pembrolizumabu z lenwatynibem w porównaniu z leczeniem standardowym karboplatiną i paklitakselem w terapii pierwszej linii chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z dMMR/MSI-H. Wartość użyteczności bazowej dla zaawansowanego, przerzutowego raka endometrium została określona na podstawie użyteczności z odnalezionych przez autorów publikacji dla raka piersi (Grann 1999 [45]) i raka jajnika (Havrilesky 2009 [46]) uzyskanych na podstawie kwestionariusza TTO. Wartość użyteczności stanu progresji została zaczerpnięta z publikacji Lloyd 2006 [47], w której przy pomocy kwestionariusza EQ-5D oceniano jakość życia chorych na przerzutowego raka piersi. Ze względu na wykorzystanie źródeł danych o użytecznościach właściwych dla innych jednostek chorobowych, dane z publikacji Ackroyd 2021 nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Analiza ekonomiczna Batman 2021 [50] dotyczy stosowania trastuzumabu z karboplatiną lub paklitakselem w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego surowiczego brodawkowatego raka macicy. Zastosowane wartości użyteczności zostały ekstrapolowane na podstawie użyteczności dla raka jajnika (Fader 2018 [51], Tengs 2000 [52]), dlatego wartości z tej publikacji nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W ramach publikacji Sanjida 2021 [53] badano jakość życia kobiet leczonych z powodu wczesnego stadium raka endometrium po całkowitej laparoskopii lub histerektomii. Ocenę użyteczności stanu zdrowia pacjentek przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. W publikacji zaprezentowano średnie wartości użyteczności w grupach wiekowych 55-64 lata, 65-74 lata i powyżej 74 lat. W badaniu tym nie przedstawiono użyteczności pacjentek po progresji choroby, dlatego nie zostało ono uwzględnione w analizie.

W odnalezionej analizie kosztów-efektywności Thurgar 2021 [48] dla pembrolizumabu w terapii pacjentek z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, jakość życia pacjentek przyjęto na podstawie badania klinicznego II fazy KEYNOTE-158 [49]. Populacja badania klinicznego KEYNOTE-158 była zbieżna z populacją docelową analizy Thurgar 2021. W publikacji tej wyznaczono użyteczności dla stanów „brak progresji” i „progresja” na podstawie kwestionariusza EQ-5D i algorytmów dostosowanych dla USA. Populacja pacjentek w analizie Thurgar 2021 jest zbliżona do populacji docelowej niniejszej analizy, a określone w niej stany zdrowia odpowiadają stanom zdrowia w oryginalnym modelu [8]. Dlatego w ramach scenariusza U-3 analizy wrażliwości uwzględniono wartości użyteczności z publikacji Thurgar 2021 [48] (Tabela 29).

Tabela 29.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – scenariusz U-3 (na podstawie publikacji Thurgar 2021)

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Brak progresji choroby	0,817
Po progresji choroby	0,779

3.5.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

W modelu globalnym uwzględniono skorygowanie wartości użyteczności o wiek pacjentek [8]. Powodem takiego postępowania jest rosnąca wraz z wiekiem częstość występowania chorób towarzyszących wpływających na jakość życia. Korektę użyteczności zależną od aktualnego wieku pacjentki uwzględniono w sposób multiplikatywny dla każdego stanu zdrowia oraz cyklu modelu. Przyjęto, że bazowe wartości użyteczności określone w analizie odnoszą się do pacjentki w momencie wejścia do modelu, tj. w wieku 63 lat (por. rozdz. 3.1). W kolejnych cyklach modelu bazowe użyteczności stanów zdrowia zostały skorygowane o mnożnik wyznaczony jako stosunek wartości użyteczności dla kobiety z populacji ogólnej będącej w wieku aktualnym w danym cyklu do wartości użyteczności dla kobiety z populacji ogólnej w wieku 63 lat.

W modelu globalnym współczynnik korygujący uzyskano na podstawie norm brytyjskich zmierzonych w populacji ogólnej w badaniu Ara 2010 [54]. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z publikacji Golicki 2017 [55], która dostarcza polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. Wartości użyteczności raportowanych w publikacji Golicki 2017 dla populacji ogólnej kobiet w Polsce oraz mnożniki użyteczności związane z wiekiem wyznaczone na ich podstawie zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 30, Tabela 31).

Tabela 30.
Użyteczność dla populacji ogólnej kobiet w Polsce (EQ-5D-5L) – Golicki 2017

Wiek [lata]	Użyteczność dla populacji ogólnej kobiet w Polsce
18-24	0,959
25-34	0,948
35-44	0,934
45-54	0,887
55-64	0,861
65-74	0,793
75 i więcej	0,715

Tabela 31.
Mnożniki użyteczności związanych z wiekiem uwzględnione w analizie

Wiek pacjentki w modelu ekonomicznym [lata]	Użyteczność dla populacji ogólnej kobiet	Użyteczność dla kobiety w wieku 63 lat	Mnożnik użyteczności uwzględnione w modelu
63-64	0,861		1,000
65-74	0,793	0,861	0,921
75 i więcej	0,715		0,830

3.5.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Dla uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych przyjęto takie same spadki użyteczności, jak w modelu globalnym [8] na podstawie analiz NICE dotyczących nowotworów ginekologicznych [56, 57]. W przypadku zmniejszenia liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby białych krwinek oraz leukopenii przyjęto wartość spadku użyteczności jak dla neutropenii (Tabela 32).

Tabela 32.
Spadki użyteczności związane z AE

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Zmniejszenie liczby neutrofilów	-0,090	Przyjęto jak dla neutropenii
Zmniejszenie liczby białych krwinek	-0,090	Przyjęto jak dla neutropenii
Anemia	-0,119	NICE TA620 (Swinburn 2010) [56] / NICE TA598 [57]
Neutropenia	-0,090	NICE TA620 (Nafees 2008) [56] / NICE TA598 [57]
Leukopenia	-0,090	Przyjęto jak dla neutropenii

3.6. Koszty

3.6.1. Koszty leków

3.6.1.1. KOSZTY DOSTARLIMABU

Tabela 33.
Koszt preparatu Jemperli®

3.6.1.2. KOSZTY LEKÓW WCHODZĄCYCH W SKŁAD BSC

W ramach BSC uwzględniono następujące leki:

- doksorubicyna,
- paklitaksel (oraz deksametazon w premedykacji),
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- gemcytabina,
- PLD (pegylowana liposomalna doksorubicyna) w analizie wrażliwości.

Substancje czynne wchodzące w skład BSC stosowane w leczeniu pacjentek z rakiem endometrium refundowane są w ramach katalogu chemioterapii. W celu uwzględnienia rzeczywistych kosztów powyższych substancji czynnych, ich koszty jednostkowe wyznaczono na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r. [58] zamieszczonego przez Centralę NFZ, o ile były raportowane. W przypadku braku danej substancji w komunikacie NFZ szukano przetargów na zakup leków.

W analizie przyjęto średni koszt substancji czynnych w listopadzie 2022 r. zgodnie z komunikatem DGL (Tabela 34).

Tabela 34.
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych – dane DGL NFZ

Substancja czynna	Kod świadczenia	Cena za mg
Doksorubicyna	5.08.10.0000018	0,62 zł
Paklitaksel	5.08.10.0000050	0,32 zł
Karboplatyna	5.08.10.0000007	0,21 zł
Cisplatyna	5.08.10.0000009	0,48 zł
Gemcytabina	5.08.10.0000030	0,05 zł

Cenę PLD określono na podstawie najnowszych odnalezionych przetargów z 2022 roku (Tabela 35). Wyznaczona w ten sposób cena jest niższa niż cena PLD określona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [17] (Tabela 36).

Tabela 35.
Dane dotyczące przetargów na zakup PLD przez szpitale

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty	Cena za mg	Źródło danych
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	22.03.2022	20 mg/10 ml	80	52 962 zł	33,10 zł	[59]
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku	18.02.2022	20 mg/10 ml	140	92 683 zł	33,10 zł	[60]
Szpitale Pomorskie Sp. z o.o.	02.03.2022	20 mg/10 ml	700	463 413 zł	33,10 zł	[61]
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ	14.03.2022	20 mg/10 ml	60	39 721 zł	33,10	[62]
Beskidzkie Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej	25.03.2022	20 mg/10 ml	350	231 706 zł	33,10	[63]
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kottliny Jeleniogórskiej	14.06.2022	20 mg/10 ml	55	36 411 zł	33,10	[64]
Średnia cena za mg					33,10 zł	-

Tabela 36.
Koszt PLD na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania (opakowanie)	Limit finansowania (mg)
Doxorubicinum	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal	5909990983018	2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1 536,00 zł	76,80 zł

PREMEDYKACJA

W związku z wymogiem premedykacji paklitakselu kortykosteroidami do każdego podania leku naliczono koszt deksametazonu w dawce 20 mg, zgodnie z zapisami ChPL [65]. Cenę deksametazonu określono w oparciu o aktualnie obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [17]. Średni koszt opakowania deksametazonu (20 mg) wyznaczono jako średni limit finansowania dostępnych leków na wykazie chemioterapii (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt deksametazonu – Obwieszczenie MZ

Nazwa leku	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	UCZ	Cena hurtowa	Limit finansowania
Demezón	5907464420755	8 mg/ml	1 amp. 2,5 ml	14,58 zł	15,31 zł	15,31 zł
Dexamethasone phosphate SF	5907464420700	4 mg/ml	5 amp. 1 ml	18,36 zł	19,28 zł	15,31 zł
Średnia cena za opakowanie (20 mg)						15,31 zł

UCZ – urzędowa cena zbytu

PODSUMOWANIE

Uwzględniając do wyżej ustalonych cen poszczególnych substancji czynnych dawkowanie BSC przyjęte w analizie (patrz rozdz. 3.4.4) oraz koszt premedykacji paklitakselu oszacowano średni koszt każdego ze schematów na cykl 21-dniowy (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszty schematów BSC na cykl

Kategoria	Schemat	Koszt na cykl (21 dni)
Chemioterapia bez zastosowania pochodnych platyny	[REDACTED]	2 217,39 zł
	[REDACTED]	49,58 zł
	[REDACTED]	66,79 zł
Chemioterapia oparta o pochodne platyny	[REDACTED]	2 327,60 zł
	[REDACTED]	200,48 zł
	[REDACTED]	110,21 zł
	[REDACTED]	109,35 zł
	[REDACTED]	309,29 zł
	[REDACTED]	42,56 zł
	[REDACTED]	213,74 zł

Średni koszt terapii BSC na cykl 21-dniowy wyznaczono uwzględniając rozkład terapii stosowanych schematów w ramach BSC (patrz. rozdz. 3.4.2, Tabela 19). W tabeli poniżej przedstawiono również średni koszt terapii BSC przy uwzględnieniu scenariuszów BSC_D1 i BSC_D2 analizy wrażliwości dla alternatywnych rozkładów terapii w BSC (Tabela 39).

Tabela 39.
Średni koszt terapii BSC na cykl – dane uwzględnione w analizie

Kategoria	Analiza podstawowa	Scenariusz BSC D1	Scenariusz BSC D2
Średni koszt na cykl (21 dni)	93,49 zł	937,51 zł	142,93 zł

3.6.2. Koszty podania leków

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dostarlimab podawany jest w formie infuzji dożylniej trwającej 30 minut z zastosowaniem pompy infuzyjnej pod nadzorem lekarza [4]. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [66]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczenia podania dostarlimabu prezentowane w zarządzeniu (Tabela 40). W analizie w związku ze sposobem iniekcji dostarlimabu koszt podania rozliczono w ramach *Hospitalizacji w trybie jednodniowym związanym z wykonaniem programu* (kod 5.08.07.0000003). Wycena punktu została określona na podstawie danych informatora o umowach zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2023 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów [67] dla programu lekowego z zakresu nowotworów ginekologicznych: B.50 *Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej* (kod świadczenia 03.0000.350.02).

Tabela 40.
Koszt podania leku – program lekowy

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,38 zł	669,52 zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72	1,38 zł	669,52 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,38 zł	148,78 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.350.02 za rok 2023

Leki uwzględnione w terapii BSC stosowane są w chemioterapii, zatem ich koszt podania został ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktami zmieniającymi 19/2023/DGL, 157/2022/DGL, 112/2022/DGL, 97/2022/DGL, 90/2022/DGL, 72/2022/DGL, 44/2022/DGL oraz 42/2022/DGL) [68, 69]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczania podania leków stosowanych w ramach chemioterapii prezentowane w zarządzeniu (Tabela 41). W analizie koszt podania leków wchodzących w skład BSC przyjęto na podstawie świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (kod 5.08.05.0000175).

Tabela 41.
Koszt podania leku – chemioterapia

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	5.08.05.0000175	390	1,38 zł	538,15 zł

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	5.08.05.0000176	322	1,38 zł	444,32 zł
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	5.08.05.0000173	181	1,38 zł	249,07 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] dla kodów produktów kontraktowanych: 03.0000.112.02 oraz 03.0000.111.02 za rok 2023

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione w analizie koszty podania dostarlimabu (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszt podania DOS uwzględniony w analizie

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt świadczenia
DOS	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	669,52 zł

Uwzględniając dawkowanie BSC przyjęte w analizie (patrz rozdz. 3.4.4) oszacowano średni koszt podania leków dla każdego schematu BSC na cykl 21-dniowy (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszty podania leków dla schematów BSC na cykl

Kategoria	Schemat	Koszt podania na cykl (21 dni)
Chemioterapia bez zastosowania pochodnych platyny	■	403,61 zł
	■	403,61 zł
	■	538,15 zł
	■	403,61 zł
	■	403,61 zł
Chemioterapia oparta o pochodne platyny	■	403,61 zł
	■	538,15 zł
	■	1 076,30 zł
	■	538,15 zł
	■	538,15 zł

Średni koszt podania leków wchodzących w skład terapii BSC na cykl 21-dniowy wyznaczono uwzględniając rozkład terapii stosowanych schematów w ramach BSC (por. rozdz. 3.4.2, Tabela 19). W tabeli poniżej przedstawiono również średni koszt podania BSC przy uwzględnieniu scenariuszy BSC_D1 i BSC_D2 analizy wrażliwości dla alternatywnych rozkładów terapii w BSC (Tabela 44).

Tabela 44.
Średni koszt podania leków w ramach BSC na cykl – dane uwzględnione w analizie

Kategoria	Analiza podstawowa	Scenariusz BSC D1	Scenariusz BSC D2
Średni koszt na cykl (21 dni)	481,61 zł	428,66 zł	479,28 zł

3.6.3. Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H

Aktualnie u pacjentek z rakiem endometrium nie ma potrzeby wykonywania testów w kierunku dMMR/MSI-H ze względu na brak finansowania terapii ukierunkowanej na taką podgrupę pacjentek [17]. Dla pacjentek leczonych BSC nie uwzględniono zatem kosztów badań diagnostycznych w tym kierunku.

W przypadku dostarlimabu obecność dMMR/MSI-H jest jednym z kryterium włączenia do programu lekowego, dlatego rozpoczęcie stosowania dostarlimabu musi być poprzedzone badaniem diagnostycznym w tym kierunku. W konsekwencji w analizie przyjęto, że koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H naliczane są jednorazowo u 100% pacjentek leczonych dostarlimabem.

Badania w kierunku dMMR/MSI-H powinny być wykonywane przy wykorzystywaniu zwalidowanej metody diagnostycznej, takiej jak IHC, PCR lub NGS [4]. Aktualnie badanie takie u pacjentek z rakiem endometrium nie jest finansowane ze środków publicznych. W tabeli poniżej zestawiono koszty podane w cennikach prywatnych laboratoriów odnalezionych w ramach przeszukania niesystematycznego zasobów sieci Internet (Tabela 45). Cenę badania w kierunku dMMR odnaleziono tylko na stronie jednego laboratorium i wynosi ona 480 zł. Koszt badań w kierunku niestabilności mikrosatelitarnej odnaleziono w cennikach dwóch laboratoriów i waha się on od 650 zł do 680 zł. W analizie jako koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H przyjęto średnią arytmetyczną spośród odnalezionych wartości (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR i MSI-H

Badanie	Opis	Źródło	Koszt
dMMR	Badanie ekspresji (IHC) białek mutatorowych MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.	Laboratorium Oncogene [70]	480 zł
Niestabilność mikrosatelitarna	Niestabilność mikrosatelitarną MSI – metoda PCR.	Laboratorium Oncogene [71]	650 zł
	MSI – badanie niestabilności mikrosatelitarnej DNA	SP WZOZ MSWiA w Bydgoszczy [72]	680 zł
Średni koszt badań genetycznych w kierunku dMMR/MSI-H			603,33 zł

W odpowiedzi na pismo nr OT.4231.72.2022.AS.4 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego w ramach analizy wrażliwości wyceniono koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ. Zgodnie z

Zarządzeniem Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (wraz z aktami zmieniającymi 21/2023/DSOZ, 10/2023/DSOZ, 127/2022/DSOZ, 87/2022/DSOZ, 81/2022/DSOZ, 41/2022/DSOZ oraz 36/2022/DSOZ) [73, 74] jest możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (Tabela 46). Na podstawie zakresu finansowanych przez NFZ badań genetycznych, trudno ocenić do której z poniższych kategorii zakwalifikowanie badania w kierunku dMMR/MSI-H byłoby najbardziej adekwatne. Zatem założono, że badania molekularne mające na celu identyfikację potencjalnej niestabilności mikrosatelitarnej będą rozliczane na podstawie świadczenia *Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* (kod 5.53.01.0005002).

Tabela 46.
Świadczenia związane z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005001	649,00 zł	1,45 zł	939,05 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1 298,00 zł	1,45 zł	1 878,11 zł
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005003	2 434,00 zł	1,45 zł	3 521,81 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] dla kodu produktu kontraktowanego 11.1210.053.02 za rok 2023

Przyjęto, że badanie wykonywane będzie jako produkt dosumowany do hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: *M29 – Leczenie zachowawcze nowotworów złośliwych układu rozrodczego bez pw* w trybie „hospitalizacja dzień przyjęcia = dzień wypisu” (Tabela 47).

Tabela 47.
Hospitalizacja związana z wykonaniem badań genetycznych

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja – JGP: M29	5.51.01.0012029	946,00	1,44 zł	1 362,24 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] dla kodu produktu kontraktowanego 03.4240 998.02 i 03.4250.998.02 za rok 2023

Łączny koszt badania diagnostycznego w kierunku dMMR/MSI-H zgodnie z wyceną na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ jest sumą świadczenia oraz hospitalizacji i wynosi 3 240,35 zł. Ten wariant analizy został przetestowany w ramach scenariusza C_Diag analizy wrażliwości. W analizie podstawowej przyjęto wycenę badań na podstawie cenników prywatnych laboratoriów (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H uwzględniony w analizie

Interwencja	Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz C Diag
DOS	Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H	603,33 zł	3 240,35 zł

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, u 26% pacjentek testowanych w kierunku dMMR/MSI-H uzyskuje się potwierdzenie jego obecności [3]. W celu uwzględnienia pełnych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na badania diagnostyczne w kierunku dMMR/MSI-H w przypadku refundacji dostarlimabu, w ramieniu DOS naliczono koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H obejmujący również koszt płatnika poniesiony na pacjentki, u których badanie takie nie wykazało obecności dMMR/MSI-H i które nie zostały włączone do populacji docelowej. W związku z powyższym w analizie w ramieniu DOS został naliczony jednorazowy koszt wynoszący 2 318 zł (= 603,33 zł / 26%) (Tabela 49).

Tabela 49.
Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H / pacjentkę z populacji docelowej

Kategoria	BSC	DOS	
		Analiza podstawowa	Scenariusz C_Diag
Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H / pacjentkę testowaną	Nie uwzględniono	603,33 zł	3 240,35 zł
Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H / pacjentkę z populacji docelowej		2 318 zł (=603,33 zł / 26%)	12 451 zł (=3 240,35 zł / 26%)

3.6.4. Koszty monitorowania

MONITOROWANIE TERAPII DOS W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Monitorowanie terapii dostarlimabem rozliczane zostanie w ramach programu lekowego. Poniżej zestawiono badania wykonywane w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, jak i monitorowania terapii dostarlimabem [9].

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED] W ramach niniejszej analizy roczny ryczałt dla diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego leczenia raka endometrium dostarlimabem przyjęto zatem konserwatywnie na podstawie wyceny diagnostyki dla programu lekowego B.116. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (wraz z aktami zmieniającymi 53/2022/DGL oraz 43/2022/DGL) [76, 77] (Tabela 50).

W odpowiedzi na pismo nr OT.4231.72.2022.AS.4 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, koszt monitorowania leczenia dostarlimabem przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Alternatywne koszty oszacowano na podstawie danych dla innego programu lekowego z zakresu nowotworów ginekologicznych: B.50 *Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej* (ICD-10: C56, C57, C48). Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego

2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [66]. Ryczałt roczny dla diagnostyki w programie B.50 jest inny w 1. roku i kolejnych latach. Ze względu na brak możliwości rozróżnienia tych kosztów w modelu ekonomicznym, w ramach scenariusza C_DOS_M, koszt monitorowania leczenia dostarlimabem przyjęto konserwatywnie na podstawie świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej – olaparyb (1 rok terapii), niraparyb (1 rok terapii)*, niezależnie od roku terapii dostarlimabem (Tabela 50).

Tabela 50.
Roczny koszt monitorowania DOS – program lekowy

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia (ryczałt roczny)	Koszt na cykl (21 dni)
Analiza podstawowa					
Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy	5.08.08.0000148	3 688,00	1,00 zł	3 688,00 zł	212,04 zł
Scenariusz C DOS M					
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej – olaparyb (1 rok terapii), niraparyb (1 rok terapii)	5.08.08.0000117	4 282,40	1,38 zł*	5 890,78 zł	338,69 zł

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.350.02 za rok 2023

MONITOROWANIE BSC

Koszt monitorowania pacjentek stosujących BSC oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktami zmieniającymi 19/2023/DGL, 157/2022/DGL, 112/2022/DGL, 97/2022/DGL, 90/2022/DGL, 72/2022/DGL, 44/2022/DGL oraz 42/2022/DGL) [68, 69] odnośnie punktowej wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 – *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (Tabela 51). Zgodnie z Zarządzeniem świadczenie to rozliczane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym, w analizie przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące. Na potrzeby analizy oszacowano średni koszt monitorowania BSC przypadający na jeden cykl (21 dni).

Tabela 51.
Koszt monitorowania BSC – chemioterapia

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia	Koszt na cykl (21 dni)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,4	1,38 zł	372,10 zł	128,36 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 za rok 2023

MONITOROWANIE PACJENTKI BEZ PROGRESJI I BEZ AKTYWNEGO LECZENIA

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania stanu pacjentki, u której nie wystąpiła progresja choroby oraz która aktualnie nie otrzymuje żadnego aktywnego leczenia. Przyjęto arbitralnie, że pacjentki takie odbywają 1 wizytę specjalistyczną u onkologa na miesiąc. W odpowiedzi na pismo nr OT.4231.72.2022.AS.4 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, w związku z niepewnością takiego założenia, w analizie wrażliwości przyjęto, że częstotliwość wizyt monitorujących odbywać się będzie raz na 2 miesiące (scenariusz C_M_offT). Koszt wizyty określono na podstawie wyceny świadczenia: *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu – świadczenia w zakresie onkologii* zgodnie z Zarządzeniem Nr 61/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wraz z aktami zmieniającymi 12/2023/DSOZ, 171/2022/DSOZ oraz 129/2022/DSOZ) [78] (Tabela 52).

Tabela 52.
Wycena wizyty monitorującej pacjentki bez progresji i bez aktywnego leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,59 zł	70,04 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] dla kodu produktu kontraktowanego 02.1240.001.02 za rok 2023

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony w analizie koszt monitorowania pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia na cykl (21 dni) (Tabela 52).

Tabela 53.
Koszt monitorowania pacjentki bez progresji i bez aktywnego leczenia

Scenariusz	Częstotliwość wizyt	Koszt świadczenia	Koszt na cykl (21 dni)
Analiza podstawowa	raz na miesiąc	70,04 zł	48,32 zł
Scenariusz C_M_offT	raz na 2 miesiące	70,04 zł	24,16 zł

MONITOROWANIE PO PROGRESJI CHOROBY

W przypadku pacjentek, u których wystąpiła progresja choroby, w analizie założono, że koszt ich monitorowania jest taki sam, jak koszt monitorowania BSC. Tak przypisane koszty pokrywają w szczególności koszty monitorowania kolejnej linii leczenia pacjentek, które po DOS oraz BSC stosują chemioterapię. Koszt monitorowania po progresji choroby przyjęto zatem na podstawie wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 – *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* [68, 69] oraz przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszt monitorowania po progresji choroby

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia	Koszt na cykl (21 dni)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,4	1,38 zł	372,10 zł	128,36 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 za rok 2023

PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli zestawiono koszty monitorowania przyjęte w analizie (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszty monitorowania przyjęte w analizie

Kategoria	Koszt monitorowania / cykl (21 dni)	
	DOS	BSC
Monitorowanie terapii	Analiza podstawowa: 212,04 zł Scenariusz C_DOS_M: 338,69 zł	128,36 zł
Monitorowanie bez progresji i bez aktywnego leczenia	Analiza podstawowa: 48,32 zł Scenariusz C_M_offT: 24,16 zł	
Monitorowanie po progresji choroby	128,36 zł	

3.6.5. Koszty kolejnej linii leczenia

Zgodnie z rozkładem terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia przedstawionym w rozdz. 3.4.3, w analizie uwzględniono następujące interwencje stosowane w kolejnej linii leczenia:

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

Na koszt kolejnej linii składają się koszty leków oraz ich podania.

W celu określenia ceny cyklofosfamidę poszukiwano najnowszych przetargów. Dane z odnalezionych przetargów z 2022 roku zebrano poniżej wraz z wyznaczoną średnią ceną za 1 mg (Tabela 56).

Tabela 56.
Dane dotyczące przetargów na zakup cyklofosfamidu przez szpitale

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty	Cena za mg	Źródło danych
Szpital Specjalistyczny im. J. K. Łukowicza w Chojnicach	28.01.2022	200 mg # 1 g	50 # 125	7 743,87 zł	0,0574 zł	[79]
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	14.06.2022	200 mg # 1 g	75 # 125	8 078,94 zł	0,0577 zł	[64]
Średnia cena za mg (rok 2022)					0,0575 zł	-

Koszt cyklofosfamidu określony na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [17] przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt cyklofosfamidu iv na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania (opakowanie)	Limit finansowania (mg)
Cyklofosfamid i.v.	Endoxan	5909990240913	200 mg	1 fio ka	11,54 zł	0,0577 zł
		5909990241019	1 g	1 fio ka	57,71 zł	0,0577 zł
Średnia						0,0577 zł

W przypadku cyklofosfamidu podawanego dożylnie, cena za mg oszacowana na podstawie odnalezionych przetargów jest niższa niż aktualny limit finansowania i w związku z tym została uwzględniona w analizie.

Koszt podania cyklofosfamidu został ustalony na 538,15 zł na podstawie Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (wraz z aktami zmieniającymi 19/2023/DGL, 157/2022/DGL, 112/2022/DGL, 97/2022/DGL, 90/2022/DGL, 72/2022/DGL, 44/2022/DGL oraz 42/2022/DGL) [68, 69], na podstawie świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (kod 5.08.05.0000175) (Tabela 58).

Tabela 58.
Koszt podania leku – chemioterapia

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	5.08.05.0000175	390	1,38 zł	538,15 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.112. za rok 2023

Koszty jednostkowe pozostałych substancji oraz ich podania przedstawiono w rozdziałach 3.6.1.2 i 3.6.2.

Uwzględniając wyżej ustalone ceny poszczególnych substancji czynnych, koszty podania oraz dawkowanie poszczególnych schematów przyjęte w analizie (por. rozdz. 3.4.4) oszacowano średni koszt każdego ze schematów na cykl 21-dniowy (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszty schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia po progresji choroby na cykl

Schemat	Koszt leków na cykl	Koszt podania na cykl	Łączny koszt na cykl
██████████	49,58 zł	403,61 zł	453,19 zł
██████████	110,21 zł	403,61 zł	513,82 zł
██████████	42,56 zł	538,15 zł	580,71 zł
████	2 217,39 zł	403,61 zł	2 621,00 zł
██████████	66,79 zł	538,15 zł	604,94 zł
██████████	2 327,60 zł	403,61 zł	2 731,21 zł
██████████	200,48 zł	403,61 zł	604,09 zł
██████████	309,29 zł	1 076,30 zł	1 385,59 zł
████████████████████	89,77 zł	403,61 zł	493,38 zł
██████████	109,35 zł	538,15 zł	647,50 zł
████████████████████	213,74 zł	538,15 zł	751,89 zł

Cykl = 21 dni

Średni koszt terapii kolejnej linii po BSC i DOS wyznaczono uwzględniając częstości stosowania poszczególnych schematów w ramach kolejnej linii (patrz. rozdz. 3.4.3, Tabela 22) oraz koszty poszczególnych terapii z powyższej tabeli. W obliczeniach założono, że pacjenci z populacji docelowej po progresji stosują terapie kolejnych linii przez 6 cykli 21-dniowych na podstawie publikacji Rubinstein 2019 [20]. Wyznaczone w ten sposób koszty kolejnej linii leczenia u pacjentek po niepowodzeniu dostarlimabu i BSC przedstawiono poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Średni koszt terapii kolejnej linii – dane uwzględnione w analizie

Parametr	Kolejna linia po DOS			Kolejna linia po BSC		
	Analiza podstawowa	Scenariusz DOS Sub	Scenariusz BSC D1	Analiza podstawowa	Scenariusz BSC D1	Scenariusz BSC KEY
Średni koszt kolejnej linii	1 565,56 zł	1 667,78 zł	3 719,03 zł	1 085,48 zł	2 159,78 zł	1 768,12 zł

3.6.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- zmniejszenie liczby neutrofilów,
- zmniejszenie liczby białych krwinek,
- anemia,
- neutropenia,
- leukopenia.

Koszt leczenia anemii, leukopenii oraz zmniejszenia liczby białych krwinek wyznaczono na podstawie średnich wartości jednostek hospitalizacji dla trzech Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) raportowanych w ramach statystyk JGP (dane za rok 2020) [80]. Podane wartości ważono liczbą hospitalizacji w 2020 roku oraz odpowiednio przeskalowano przez aktualną wycenę punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] za rok 2023. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt leczenia zmniejszenia liczby białych krwinek, anemii i leukopenii

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2020 roku	Wycena punktu*	Koszt hospitalizacji
S05 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	8 225	5 866,41	1,31 zł	7 665,11 zł
S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	16 094	1 908,92	1,31 zł	2 494,22 zł
S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	12 967	592,37	1,31 zł	774,00 zł
Średnia ważona				3 036,63 zł

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [67] za rok 2023 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4240.030 02 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

Koszt zmniejszenia liczby neutrofilów oraz wystąpienia neutropenii oszacowano na podstawie danych z publikacji Ługowska 2012 [81] skorygowanych o wartość wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013–2022 [82]. Wartości wskaźników CPI zostały zaprezentowane w poniższej tabeli (Tabela 62). Zakładając, że wzrost cen od 2012 roku do końca 2022 roku wyniósł 127,4% oszacowano koszt leczenia zmniejszenia liczby neutrofilów i wystąpienia neutropenii na 7 349,97 zł (Tabela 63).

Tabela 62.
Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, dotyczących zdrowia w latach 2013–2022

Rok	Wskaźnik CPI	Rok	Wskaźnik CPI
2013	101,8%	2018	102,0%
2014	100,2%	2019	103,2%
2015	101,9%	2020	104,8%
2016	99,2%	2021	103,3%
2017	101,2%	2022	107,1%
2013–2022		127,35%	

Tabela 63.
Koszt leczenia zmniejszenia liczby neutrofilów i wystąpienia neutropenii

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012 [81]	Wartość przyjęta w analizie
Neutropenia	5 771,29 zł	7 349,97 zł

Uwzględniając częstość występowania zdarzeń niepożądanych (por. rozdz. 3.3) oszacowano średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu DOS oraz BSC (Tabela 64).

Tabela 64.
Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych terapii

Scenariusz analizy	Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	
	DOS	BSC
Analiza podstawowa	■	■

3.6.7. Koszt opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że u pacjentek, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi 3 tygodnie.

Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ oraz Zarządzenia Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [83] oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną (Tabela 65).

Tabela 65.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu w 2023 roku	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	81,43 zł	6,10
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	79,20 zł	1,00

Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w 2023 roku oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym. W poniższej tabeli przedstawiono

wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej (Tabela 66).

Tabela 66.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	496,73 zł	6 373 183	58,23%	21	10 431,41 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	79,20 zł	4 571 203	41,77%	21	1 663,15 zł
Średni koszt				6 769,12 zł	

4. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

4.3. Wyniki analizy probabilistycznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

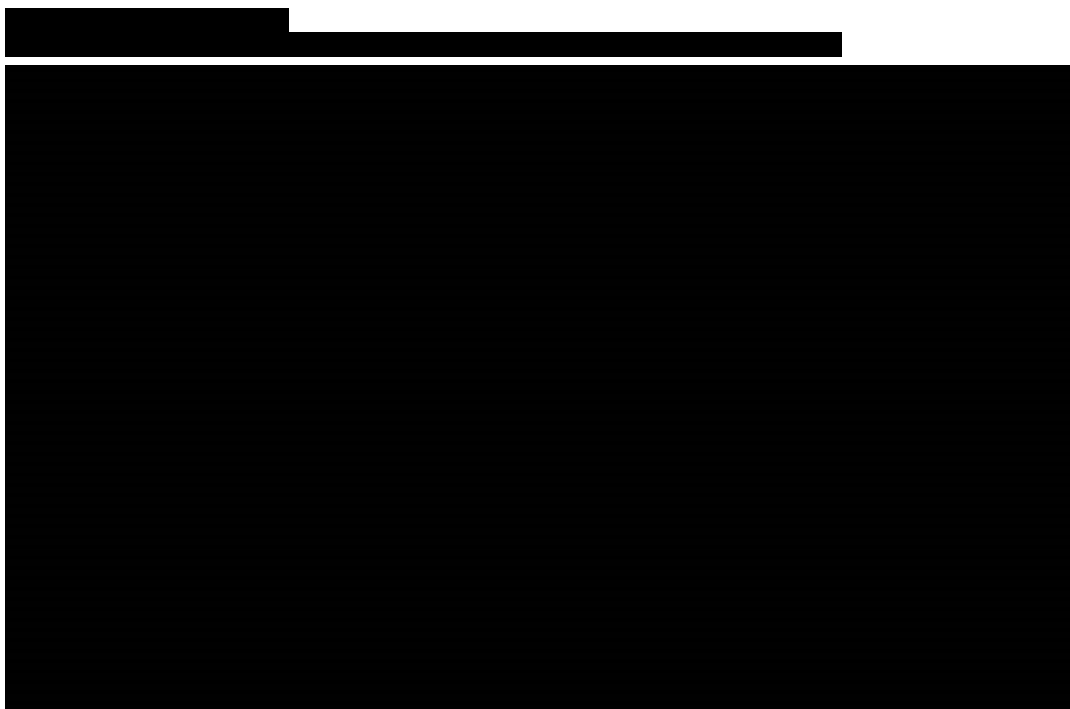
[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]



5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 78.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (40 lat)	10 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (Rozdz. 2.10)
OS_DOS	Rozkład krzywej określającej przeżycie całkowite u pacjentek stosujących DOS		Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.2.1)
OS_BSC	Rozkład krzywej określającej przeżycie całkowite u pacjentek stosujących BSC		Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.2.2)
PFS_DOS	Rozkład krzywej określającej przeżycie wolne od progresji u pacjentek stosujących DOS		Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.3.1)
PFS_BSC	Rozkład krzywej określającej przeżycie wolne od progresji u pacjentek stosujących BSC		Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.3.2)
ToT_DOS1	Rozkład krzywej określającej czas trwania leczenia pacjentek stosujących DOS		Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.4.1)
ToT_DOS2	Czas trwania leczenia DOS (Na podstawie krzywej ToT z badania GARNET)	Na podstawie krzywej PFS z badania GARNET	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.2.4.1)
ToT_BSC1	Rozkład krzywej określającej czas trwania leczenia pacjentek stosujących BSC		Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.4.2)
BSC_KEY	Dane o efektywności BSC (Na podstawie badania brytyjskiego UK RWE)	Na podstawie badania KEYNOTE-775	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.2)
WanE	Uwzględnienie zanikania efektu terapeutycznego DOS dla OS i PFS oraz uwzględnienie <i>stopping rule</i> dla ToT	Brak uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego DOS dla OS i PFS oraz brak uwzględnienia <i>stopping rule</i> dla ToT	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.2)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
BSC_D1	Rozkład terapii w ramach BSC (Bez PLD, rozkład z UK RWE po uwzględnieniu odsetków z ankiety)	Z uwzględnieniem PLD, rozkład z UK RWE po uwzględnieniu odsetków z ankiety	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.4.2)
BSC_D2		Rozkład jak w UK RWE, bez PLD	
DOS_Sub	Rozkład terapii stosowanych w kolejnych liniach po DOS (Taki sam jak rozkład terapii w ramach BSC)	Na podstawie UK RWE 3L	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.4.3)
U-1	Użyteczności stanów zdrowia (Na podstawie danych z badania GARNET – normy polskie)	Na podstawie danych z badania GARNET z uwzględnieniem czasu do zgonu, normy polskie	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.5)
U-2		Na podstawie danych badania ZoptEC	
U-3		Na podstawie publikacji Thurgar 2021 (KEYNOTE-158)	
U_Age	Uwzględnienie modyfikacji użyteczności związanej z wiekiem	Brak uwzględnienia modyfikacji użyteczności związanej z wiekiem	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.5)
C_Diag	Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H (Na podstawie cenników prywatnych laboratoriów)	Zgodnie z wyceną na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.6.3)
C_DOS_M	Koszty monitorowanie terapii DOS w ramach programu lekowego (na podstawie ryczałtu <i>Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej – olaparyb (1 rok terapii), niraparyb (1 rok terapii)</i>)	Na podstawie ryczałtu <i>Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej – olaparyb (1 rok terapii), niraparyb (1 rok terapii)</i>	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.6.4)
C_M_offT	Częstotliwość wizyt monitorujących pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia (raz w miesiącu)	Raz na dwa miesiące	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.6.4)

5.2. Wyniki

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

5.3. Podsumowanie analizy wrażliwości

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted content]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na dokonaniu porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach ekonomicznych dotyczących tego samego problemu i – w przypadku wystąpienia różnic – wyjaśnieniach ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis metodyki procesu selekcji badań) przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.1).

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono analizę AOTMiT 2022 [84], która została przeprowadzona przez AOTMiT w związku z *wykazem technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności* [85]. W analizie tej jednak nie zaprezentowano wyników w zakresie QALY – raportowano wyniki LY. Odnaleziono również analizy CADTH 2022 [86, 87], NICE 2022 [88–91] oraz SMC 2022 [92], w ramach których nie prezentowano wyników QALY oraz LY.

W ramach analizy AOTMiT 2022 [84] porównywano terapię dostarlimabem z brakiem leczenia. Zyskane lata życia w przypadku terapii dostarlimabem wyniosły 0,76, natomiast w przypadku hipotetycznego komparatora – 0. W analizie przyjęto, że średni czas pozostawania w leczeniu dostarlimabem odpowiada wartości oczekiwanej PFS (modelowanej na podstawie danych PFS z kilku punktów czasowych i dopasowanego do nich rozkładu przeżycia) i oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego (założenie PFS = LYG). Ze względu na zbyt uproszczone obliczenia analizy przeprowadzonej przez AOTMiT nie porównano wyników tejże analizy z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

W ramach uzupełnienia analizy w związku z pismem AOTMiT w sprawie spełnienia minimalnych wymagań, przedstawiono również wyniki publikacji Dioun 2023 [93], w której przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania dostarlimabu z pembrolizumabem i pegylowaną doksorubicyną liposomalną. Obliczenia w analizie przeprowadzono w 2-letnim, 5-letnim i 10-letnim horyzoncie czasowym przy uwzględnieniu cyklu o długości 1 rok. Uzyskane wartości QALY wynoszą 0,96 w dwuletnim horyzoncie czasowym, 1,41 w 5-letnim horyzoncie czasowym i 1,85 w 10-letnim horyzoncie czasowym.

W szczególności, w analizie Dioun 2023 dane dotyczące efektywności ograniczały się do danych punktowych (prawdopodobieństwa po pierwszym i po drugim roku), bez uwzględnienia pełnych danych wynikających z krzywych Kaplana-Meiera raportowanych w badaniach klinicznych.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej analizowano dane pochodzące z brytyjskiego badania UK RWE na podstawie bazy danych NCRAS [8]. Dane te uwzględniono w analizie do wyznaczenia efektywności BSC. W celu dokonania walidacji zewnętrznej porównano krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pacjentek z tego badania z krzywymi przeżycia całkowitego z badania KEYNOTE-775 [14] oraz krzywymi pochodzącymi z rejestru *Flatiron Health* odnalezionego w ramach analizy klinicznej [2]. Poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pacjentek z rakiem endometrium.

Wykres 20.

Walidacja zewnętrzna – porównanie przeżycia całkowitego pacjentek z populacji docelowej na podstawie odnalezionych źródeł danych



Analiza przebiegu krzywych przeżycia całkowitego wskazuje na zbliżone wartości dla badania KEYNOTE-775 i UK RWE oraz wyższe przeżycie całkowite pacjentek z rejestru amerykańskiego. Przyczyną rozbieżności może być fakt, iż w przypadku badania amerykańskiego w ramach BSC stosowany był, oprócz chemioterapii standardowej, bewacyzumab, co nie miało miejsca w pozostałych analizowanych badaniach. Przeprowadzona walidacja konwergencji wskazuje zatem na dobre odzwierciedlenie przeżycia pacjentek z populacji docelowej stosujących BSC w warunkach polskich. Jednocześnie ze względu na brak danych nie jest możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej dla dostarlimabu.

7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. Ograniczenia

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentek zaczerpnięto z badania GARNET. Charakterystyka polskich pacjentek z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia (PFS, OS i długość terapii) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym badań GARNET oraz UK RWE i KEYNOTE-775. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont.
- W analizie uwzględniono zjawisko zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu oraz odpowiednie założenia dotyczące przerywania terapii (*stopping rule*) poprzez przyjęte modyfikacje krzywych parametrycznych OS, PFS i ToT. Brak jest danych długoterminowych pozwalających na właściwą prognozę efektywności i czasu trwania leczenia dostarlimabem w praktyce klinicznej. W ramach analizy wrażliwości przetestowano brak uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu dla OS i PFS oraz brak uwzględnienia *stopping rule* dla ToT, czyli przebieg efektywności dostarlimabu zgodnie z krzywymi parametrycznymi.
- Udziały schematów stosowanych w ramach BSC (ramię komparatora) oraz udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia (po progresji choroby) ustalono w oparciu o dane uzyskane z brytyjskiego badania UK RWE oraz przeprowadzonego wśród polskich ekspertów badania ankietowego.
- Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom, u których wystąpi progresja. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności dostarlimabu w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z dMMR / MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.

W analizie wykorzystano model uzyskany od podmiotu odpowiedzialnego, który zaadaptowano odpowiednio do warunków polskich. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie najlepszych dostępnych danych.

Efektywności dostarlimabu w analizie została określona na podstawie danych z badania GARNET [8]. W przypadku BSC dostępne były dwa źródła danych o efektywności – brytyjskie badanie UK RWE z *National Cancer Registration and Analysis Service* [8] oraz badanie kliniczne KEYNOTE-775 [14]. W ramach analizy podstawowej dane dotyczące przebiegu krzywych Kaplana-Meiera dla PFS, OS i ToT dla BSC zostały oszacowane na podstawie badania UK RWE. Za takim wyborem przemawia konstrukcja badania UK RWE, w którym pacjentki dobierano w ten sposób, aby ich charakterystyka odpowiadała populacji z badania GARNET [8]. Pozwoliło to na wiarygodne porównanie wyników efektywności BSC z wynikami dla dostarlimabu z badania GARNET pomimo braku badania bezpośrednio porównującego te interwencje. Ograniczeniem badania UK RWE jest brak wyszczególnienia statusu dMMR/MSI-H ze względu na brak takich danych w brytyjskim rejestrze. Jednakże wybór schematu leczenia BSC w terapii raka endometrium nie zależy od statusu dMMR/MSI-H u pacjentki, brak jest również przesłanek wskazujących, żeby obecność dMMR/MSI-H miała wpływ na efektywność chemioterapii. Jednocześnie badanie UK RWE uwzględnia pacjentki leczone różnymi schematami terapeutycznymi, co odzwierciedla powszechnie stosowaną praktykę kliniczną – terapia jest dobierana do pacjentki z dostępnych opcji terapeutycznych [16]. W badaniu KEYNOTE-775 w ramieniu chemioterapii pacjentki mogły stosować jedynie doksorubicynę albo paklitaksel zgodnie z wyborem lekarza [14], co stanowi znaczne ograniczenie badania, gdyż nie uwzględnia pełnego spektrum opcji terapeutycznych w raku endometrium. Za wyborem badania UK RWE przemawia również wielkość próby – ■■■■ pacjentek, podczas gdy dane z badania KEYNOTE-775 obejmują tylko 65 pacjentek. W związku z powyższym uwzględnienie danych o efektywności z brytyjskiego badania UK RWE wydaje się być uzasadnione. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w ramach którego dane o efektywności BSC przyjęto na podstawie danych z badania KEYNOTE-775.

Ze względu na krótki okres obserwacji w badaniu GARNET, ekstrapolacja krzywych parametrycznych OS, PFS i ToT związana jest z niepewnością. W celu uzyskania jak najbardziej wiarygodnego wyniku modelowania, w analizie uwzględniono opinie brytyjskich ekspertów klinicznych dotyczące przewidywanego przebiegu tych krzywych przedstawionych w analizie dla dostarlimabu złożonej do NICE [15]. W analizie przyjęto na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych, że [REDACTED]

[REDACTED] (*stopping rule*). Uwzględniono ponadto zanikanie efektu terapeutycznego dostarlimabu. W tym celu w analizie zaimplementowano proces zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu dla uwzględnionych krzywych parametrycznych PFS i OS. Na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych, podobnie jak w analizie złożonej do NICE [15] przyjęto, [REDACTED]

[REDACTED] Brak jest danych długoterminowych pozwalających na bardziej wiarygodną prognozę efektywności i czasu trwania leczenia dostarlimabem w praktyce klinicznej. W ramach analizy wrażliwości przetestowano brak uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu dla OS i PFS oraz brak uwzględnienia *stopping rule* dla ToT, czyli przebieg efektywności dostarlimabu zgodnie z krzywymi parametrycznymi. Wyniki w tym scenariuszu wskazują na [REDACTED]

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących terapii stosowanych w Polsce w leczeniu pacjentek z populacji docelowej, schematy wchodzące w skład BSC określono na podstawie brytyjskich danych UK RWE z bazy NCRAS [8] dla kohorty [REDACTED] pacjentek. W celu odzwierciedlenia warunków polskich, terapie z badania UK RWE pogrupowano na schematy zawierające pochodne platyny oraz bez pochodnych platyny. W analizie podstawowej przyjęto, że odsetek pacjentek z populacji docelowej, które będą stosować związki platyny, będzie taki, jak wynika z przeprowadzonego badania ankietowego, tj. [REDACTED], a pozostałe [REDACTED] pacjentek będzie stosować monoterapie z badania UK RWE bez pochodnych platyny. Rozkład terapii w ramach podgrup otrzymujących terapię z platynami i bez przyjęto taki, jak w badaniu UK RWE. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozkład wszystkich terapii wprost jak w badaniu UK RWE (bez ważenia terapii na platynach z badania ankietowego). Wyniki analizy wrażliwości w tych scenariuszach wskazują na nieznaczny [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia dostarlimabem [REDACTED]

Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze, że aktualnie finansowane schematy chemioterapii u chorych z populacji docelowej należą do terapii o bardzo niskim koszcie stosowania, ale przy jednocześnie niezadawalającej skuteczności terapeutycznej. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® pozwoliłoby na zwiększenie spektrum terapeutycznego pacjentkom z rakiem endometrium w Polsce, które aktualnie nie mają dostępu do refundowanej skutecznej terapii.

10. Bibliografia

1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. HTA Consulting 2022.
2. [redacted]. Analiza kliniczna. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. HTA Consulting 2022.
3. [redacted] (2022) Analiza wpływu na budżet. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. HTA Consulting 2022.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf (6.4.2022).
5. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (1.3.2020).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (2.2.2021).
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3 (28.6.2016).
8. [redacted]
9. Projekt programu lekowego Leczenie raka endometrium dostarlimabem (ICD-10 C54).
10. [redacted]
11. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> (9.2.2023).
12. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
13. BSA – powierzchnia ciała. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/159793> (14.7.2022).
14. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Sakata J, Yonemori K, Kim YM, i in. (2022) Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 386(5):437–448.
15. [redacted]
16. National Comprehensive Cancer Network, Yashar C, Bradley K, et al. (2022) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Uterine Neoplasms. Version 1.2023. Dostęp: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (7.2.2023).
17. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r> (7.2.2023).

18. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. (2001) A Comparison of Liposomal Formulations of Doxorubicin with Drug Administered in Free Form. *Drug-Safety* 24(12):903–920.
19. GUS. Trwanie życia - tablice. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (20.12.2021).
20. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, Grisham RN, Aghajanian C, Cadoo K. (2019) Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol Rep* 28:120–123.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego | Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf (9.5.2022).
22. Eisai Inc. (2022) A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517449> (31.3.2022).
23. AEterna Zentaris. (2018) Randomized Controlled Study Comparing AEZS-108 With Doxorubicin as Second Line Therapy for Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767155> (23.11.2021).
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Accord. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22594/characteristic> (12.4.2022).
25. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, Lee N. (2001) Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 19(20):4048–4053.
26. Carlson RH. (2003) Advanced Endometrial Cancer: Carboplatin-Paclitaxel Regimen Promising. *Oncology Times* 25(22):36.
27. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, Kline R, Burger RA, Goodman A, Burks RT. (2004) Phase III Trial of Doxorubicin Plus Cisplatin With or Without Paclitaxel Plus Filgrastim in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO* 22(11):2159–2166.
28. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, Liao S. (2004) Phase III Trial of Doxorubicin With or Without Cisplatin in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO* 22(19):3902–3908.
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego | Gemstad, 38 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-11_SPC_PL_Gemstad_38mg-ml__VarIB005_2012-12-19.pdf (9.5.2022).
30. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E. (1991) Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 9(11):1962–1966.
31. Edmonson JH, Krook JE, Hilton JF, Malkasian GD, Everson LK, Jefferies JA, Mailliard JA. (1987) Randomized phase II studies of cisplatin and a combination of cyclophosphamide-doxorubicin-cisplatin (CAP) in patients with progestin-refractory advanced endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 28(1):20–24.
32. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
33. Hatswell A, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. (2014) Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health and quality of life outcomes* 12:140.
34. Longworth L, Rowen D. *NICE DSU Technical Support Document 10: The Use of Mapping Methods to Estimate Health State Utility Values*. London 2011.
35. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (4.3.2022).
36. Orellana TJ, Kim H, Beriwal S, Bhargava R, Berger J, Buckanovich RJ, Coffman LG, Courtney-Brooks M, Mahdi H, Olawaiye AB, Sukumvanich P, Taylor SE, Smith KJ, Lesnock JL. (2022) Cost-effectiveness analysis of tumor molecular classification in high-risk early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 164(1):129–135.
37. Lachance JA, Stukenborg GJ, Schneider BF, Rice LW, Jazaeri AA. (2008) A cost-effective analysis of adjuvant therapies for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 108(1):77–83.
38. Kwon JS, Carey MS, Goldie SJ, Kim JJ. (2007) Cost-effectiveness analysis of treatment strategies for Stage I and II endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 29(2):131–139.
39. Rowland MR, Lesnock JL, Farris C, Kelley JL, Krivak TC. (2015) Cost-utility comparison of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery for treatment of advanced-stage ovarian cancer in patients 65 years old or older. *Am J Obstet Gynecol* 212(6):763.e1–8.
40. Wenzel L, Huang HQ, Monk BJ, Rose PG, Cella D. (2005) Quality-of-life comparisons in a randomized trial of interval secondary cytoreduction in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23(24):5605–5612.

41. Jewell EL, Smrka M, Broadwater G, Valea F, Davis DM, Nolte KC, Valea R, Myers ER, Samsa G, Havrilesky LJ. (2011) Utility scores and treatment preferences for clinical early-stage cervical cancer. *Value Health* 14(4):582–586.
42. Lesnock JL, Farris C, Beriwal S, Krivak TC. (2013) Upfront treatment of locally advanced cervical cancer with intensity modulated radiation therapy compared to four-field radiation therapy: a cost-effectiveness analysis. *Gynecol Oncol* 129(3):574–579.
43. Chen LA, Kim J, Boucher K, Terakedis B, Williams B, Nickman NA, Gaffney DK. (2015) Toxicity and cost-effectiveness analysis of intensity modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiation therapy for postoperative treatment of gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 136(3):521–528.
44. Ackroyd SA, Huang ES, Kurnit KC, Lee NK. (2021) Pembrolizumab and lenvatinib versus carboplatin and paclitaxel as first-line therapy for advanced or recurrent endometrial cancer: A Markov analysis. *Gynecol Oncol* 162(2):249–255.
45. Grann VR, Jacobson JS, Sundararajan V, Albert SM, Troxel AB, Neugut AI. (1999) The quality of life associated with prophylactic treatments for women with BRCA1/2 mutations. *Cancer J Sci Am* 5(5):283–292.
46. Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, Kulasingam S. (2009) Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol* 113(2):216–220.
47. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
48. Thurgar E, Gouldson M, Matthijsse S, Amonkar M, Marinello P, Upadhyay N, Nwankwo C, Aguiar-Ibáñez R. (2021) Cost-effectiveness of pembrolizumab compared with chemotherapy in the US for women with previously treated deficient mismatch repair or high microsatellite instability unresectable or metastatic endometrial cancer. *J Med Econ* 24(1):675–688.
49. Merck Sharp & Dohme LLC. (2022) A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067> (26.5.2022).
50. Batman S, Bohn J, Weisenberger MW, Hersh A, Bruegl A, Caughey A, Winter W. (2021) Trastuzumab with carboplatin/paclitaxel for treatment of advanced stage and recurrent uterine papillary serous carcinoma: A cost-effectiveness analysis. *Gynecol Oncol* 160(1):214–218.
51. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, Chambers SK, Secord AA, Havrilesky L, O'Malley DM, Backes F, Nevadunsky N, Edraki B, Pikaart D, Lowery W, i in. (2018) Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *JCO* 36(20):2044–2051.
52. Tengs TO, Wallace A. (2000) One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 38(6):583–637.
53. Sanjida S, Obermair A, Gebiski V, Armfield N, Janda M. (2021) Long-term quality of life outcomes of women treated for early-stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 31(4):530–536.
54. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
55. Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 13(1):191–200.
56. Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer | Guidance | NICE Technology appraisal guidance [TA620]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620> (19.7.2022).
57. Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy | Guidance | NICE Technology appraisal guidance [TA598]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598> (19.7.2022).
58. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8335.html> (7.2.2023).
59. Postępowanie ID 585762: DFP.271.31.2022.AB DFP.271.31.2022.AB - Dostawa produktów leczniczych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/585762> (29.4.2022).
60. Postępowanie ID 563126: Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, zamówienie nr: LAS-399/406-PN/141-2021. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/563126> (29.4.2022).
61. Postępowanie ID 565169: D25M/251/N/1-1rj/22 Sukcesywne dostawy produktów leczniczych - substancji stosowanych w terapii onkologicznej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/565169> (29.4.2022).
62. Postępowanie ID 579220: 4WSzKzP.SZP.2612.4.2022 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH NA ROK 2022/2023. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/579220> (7.2.2023).
63. Postępowanie ID 576162: DZP.271.7.2022 Dostawa leków cytostatycznych, w tym leków cytostatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb

- Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/576162> (7.2.2023).
64. Postępowanie ID 609279: ZP/PN/53/12/2021 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii oraz w ramach programów lekowych dla potrzeb WCSKJ. Publikacja DUUE: 2022/S 089-240472 z dnia 06.05.2022 r. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/609279> (7.2.2023).
65. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic> (12.4.2022).
66. Zarządzenie Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1692/Zarządzenie-31_2023_DGL (23.2.2023).
67. NFZ. Informator o zawartych umowach. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>.
68. Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/275/> (25.4.2022).
69. Zarządzenie Nr 72/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/329/>.
70. MMR (dMMR) - Badanie antygenów (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) - Laboratorium Oncogene. Dostęp: <http://oncogene.pl/badania/mmr-badanie-antygenow/> (24.11.2021).
71. MSI - Badanie niestabilności mikrosatelitarnej - Laboratorium Oncogene. Dostęp: <http://oncogene.pl/badania/msi-badanie-niestabilnosci-mikrosatelitarnej/> (24.11.2021).
72. (2023) Cennik Świadczeń realizowanych w SP WZOZ MSWiA w Bydgoszczy. Dostęp: https://www.szpital-https://www.szpital-msw.bydgoszcz.pl/download/cennik/cennik_zmiana_01_01_2023.pdf.
73. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/> (26.4.2022).
74. Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1669/Zarządzenie-21_2023_DSOZ.
75. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-lutego-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2022-r> (21.4.2022).
76. Zarządzenia Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/165/> (25.4.2022).
77. Zarządzenie Nr 53/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/292/>.
78. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 61/2022/DSOZ z dnia 6 maja 2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz> (20.5.2022).
79. Postępowanie ID 558386: FZAP-380-14/21 DOSTAWA LEKÓW CYTOSTATYCZNYCH I LEKÓW Z PROGRAMÓW LEKOWYCH. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/558386> (7.2.2023).
80. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. Świadczenia JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (29.4.2021).
81. Ługowska Iwona, Wysoki Piotr, Barszcz Elżbieta. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
82. (2021) Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/> (29.4.2021).
83. Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 196/2021/DSOZ z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/117/Zar%C4%85dzenie-196_2021_DSOZ (20.5.2022).
84. (2022) AOTMiT | Jemperli we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę | Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w

- ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 nr 12/2022. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Jemperli_12_2022_BIP.pdf (14.3.2022).
85. (2022) AOTMiT | Wykaz TLI 2022. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7669-wykaz-tli-2022> (14.3.2022).
86. dostarlimab | CADTH. Dostęp: <https://www.cadth.ca/dostarlimab> (10.5.2022).
87. dostarlimab | CADTH Reimbursement Recommendation. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0263%20Jemperli%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20Posting%20March%2031%2C%202022.pdf> (21.4.2022).
88. Project information | Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802] | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10670> (28.10.2021).
89. NICE. (2022) Technology appraisal guidance: Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802] Final appraisal document. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10670/documents/final-appraisal-determination-document> (14.3.2022).
90. NICE. (2022) Single Technology Appraisal - Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802]. Appraisal Committee Meeting – 2 November 2021, 1st Committee meeting. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta779/documents/committee-papers>.
91. NICE. (2022) Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency | Technology appraisal guidance. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta779/resources/dostarlimab-for-previously-treated-advanced-or-recurrent-endometrial-cancer-with-high-microsatellite-instability-or-mismatch-repair-deficiency-pdf-82611504767941> (11.4.2022).
92. (2022) SMC | dostarlimab 500mg concentrate for solution for infusion (Jemperli®) | SMC2404. SMC Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6727/dostarlimab-jemperli-final-december-2021-for-website.pdf> (14.3.2022).
93. Dioun S, Chen L, Melamed A, Gockley A, St. Clair CM, Hou JY, Khoury-Collado F, Hur C, Elkin E, Accordino M, Hershman DL, Wright JD. (2023) Dostarlimab for recurrent mismatch repair-deficient endometrial cancer: A cost-effectiveness study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 130(2):214–221.
94. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. (2021) IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 21(1):111.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Średni wiek pacjentek z populacji docelowej.....	23
Tabela 2.	Średnia powierzchnia ciała pacjentek z populacji docelowej.....	23
Tabela 3.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu DOS	26
Tabela 4.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite w ramieniu DOS	27
Tabela 5.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego – BSC (UK RWE)	28
Tabela 6.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite w ramieniu BSC.....	29
Tabela 7.	Parametry AIC i BIC modelowania PFS w ramieniu DOS	29
Tabela 8.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od progresji w ramieniu DOS (PFS)	30
Tabela 9.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji – BSC (UK RWE)	30
Tabela 10.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite w ramieniu BSC.....	31
Tabela 11.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia DOS	32
Tabela 12.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania terapii w ramieniu DOS	33
Tabela 13.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania terapii BSC (UK RWE).....	34
Tabela 14.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania terapii w ramieniu BSC.....	35
Tabela 15.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2021)	35
Tabela 16.	Założenia dotyczące uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego DOS oraz <i>stopping rule</i>	38
Tabela 17.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . przyjęta w analizie.....	40
Tabela 18.	Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperi®	41
Tabela 19.	Rozkład terapii stosowanych w ramach BSC – wartości przyjęte w analizie	42
Tabela 20.	Odsetek pacjentek, które otrzymają kolejną linię leczenia.....	43
Tabela 21.	Częstość stosowania poszczególnych schematów w kolejnej linii leczenia	43
Tabela 22.	Częstość stosowania poszczególnych schematów w kolejnej linii leczenia po uwzględnieniu odsetka pacjentek stosujących kolejną linię	44
Tabela 23.	Dawkowanie BSC / kolejnej linii leczenia – schematy uwzględnione w niniejszej analizie.....	45
Tabela 24.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa (na podstawie badania GARNET, normy polskie).....	47
Tabela 25.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – scenariusz U-1 (na podstawie badania GARNET, z uwzględnieniem czasu do zgonu, normy polskie).....	47
Tabela 26.	Współczynniki regresji dla użyteczności, badanie ZoptEC	48
Tabela 27.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – scenariusz U-2 (na podstawie badania ZoptEC)	48
Tabela 28.	Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentek z rakiem endometrium	48
Tabela 29.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – scenariusz U-3 (na podstawie publikacji Thurgar 2021).....	51
Tabela 30.	Użyteczność dla populacji ogólnej kobiet w Polsce (EQ-5D-5L) – Golicki 2017	51
Tabela 31.	Mnożniki użyteczności związanych z wiekiem uwzględnione w analizie	52
Tabela 32.	Spadki użyteczności związane z AE	52
Tabela 33.	Koszt preparatu Jemperi®	53
Tabela 34.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych – dane DGL NFZ	53

Tabela 35.	Dane dotyczące przetargów na zakup PLD przez szpitale.....	54
Tabela 36.	Koszt PLD na podstawie Obwieszczenia MZ.....	54
Tabela 37.	Koszt deksametazonu – Obwieszczenie MZ.....	55
Tabela 38.	Koszty schematów BSC na cykl.....	55
Tabela 39.	Średni koszt terapii BSC na cykl – dane uwzględnione w analizie.....	55
Tabela 40.	Koszt podania leku – program lekowy.....	56
Tabela 41.	Koszt podania leku – chemioterapia.....	56
Tabela 42.	Koszt podania DOS uwzględniony w analizie.....	57
Tabela 43.	Koszty podania leków dla schematów BSC na cykl.....	57
Tabela 44.	Średni koszt podania leków w ramach BSC na cykl – dane uwzględnione w analizie.....	58
Tabela 45.	Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR i MSI-H.....	58
Tabela 46.	Świadczenia związane z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych.....	59
Tabela 47.	Hospitalizacja związana z wykonaniem badań genetycznych.....	59
Tabela 48.	Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H uwzględniony w analizie.....	59
Tabela 49.	Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H / pacjentkę z populacji docelowej.....	60
Tabela 50.	Roczny koszt monitorowania DOS – program lekowy.....	62
Tabela 51.	Koszt monitorowania BSC – chemioterapia.....	62
Tabela 52.	Wycena wizyty monitorującej pacjentki bez progresji i bez aktywnego leczenia.....	63
Tabela 53.	Koszt monitorowania pacjentki bez progresji i bez aktywnego leczenia.....	63
Tabela 54.	Koszt monitorowania po progresji choroby.....	64
Tabela 55.	Koszty monitorowania przyjęte w analizie.....	64
Tabela 56.	Dane dotyczące przetargów na zakup cyklofosfamidu przez szpitale.....	65
Tabela 57.	Koszt cyklofosfamidu iv na podstawie Obwieszczenia MZ.....	65
Tabela 58.	Koszt podania leku – chemioterapia.....	65
Tabela 59.	Koszty schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia po progresji choroby na cykl.....	66
Tabela 60.	Średni koszt terapii kolejnej linii – dane uwzględnione w analizie.....	66
Tabela 61.	Koszt leczenia zmniejszenia liczby białych krwinek, anemii i leukopenii.....	67
Tabela 62.	Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, dotyczących zdrowia w latach 2013–2022.....	67
Tabela 63.	Koszt leczenia zmniejszenia liczby neutrofilów i wystąpienia neutropenii.....	68
Tabela 64.	Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych terapii.....	68
Tabela 65.	Koszt opieki terminalnej.....	68
Tabela 66.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie.....	69
	70
	70
	71
	72
	72
	73
	73
	74
	75
	77
	79
Tabela 78.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	81
	83
	84
	85

		86
Tabela 83.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	107
Tabela 84.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	110
Tabela 85.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane	111
Tabela 86.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)	111
Tabela 87.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	113
Tabela 88.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed	114
Tabela 89.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	115
Tabela 90.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego – BSC (KEYNOTE-775)	117
Tabela 91.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji (KEYNOTE 775).....	118

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Struktura modelu <i>partitioned survival model</i>	16
		27
		28
		30
		31
		33
		34
		37
		38
		39
		39
		74
		75
		76
		76
		77
		78
		79
		80
Wykres 20.	Walidacja zewnętrzna – porównanie przeżycia całkowitego pacjentek z populacji docelowej na podstawie odnalezionych źródeł danych	92
		118
		119

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	113
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	114

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 83.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na marzec 2023
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, Rozdz. A.2
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, Rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 4
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Rozdz. 4
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	
	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	
	Rozdz. 3.4.3, Rodz. A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
	Rozdz. 5
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	
	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	
	Rozdz. A.1

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

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
- Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>),
- AOTMiT (<https://bipold.aotm.gov.pl/>),
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence; <https://www.nice.org.uk/>),
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; <https://www.ispor.org/>),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <https://www.cadth.ca/>),
- DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects), wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (Centre for Reviews and Dissemination; <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <https://www.pbs.gov.au/>),
- SMC (Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/>).

Przeszukania dokonano 20 czerwca 2022 r. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 84). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych (Tabela 85, Tabela 86).

Tabela 84.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – dostarlimab; • Jednostka chorobowa – rak endometrium; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż dostarlimab; • Jednostka chorobowa inna niż rak endometrium; • Analiza kosztów (brak danych dotyczących efektów zdrowotnych).

Tabela 85.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#1	Jemperli OR dostarlimab	39	36
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR DES OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 751 190	66 601
#3	#1 AND #2	0	1

Data przeszukania: 20 czerwca 2022 r.

Tabela 86.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)

Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Jemperli		1	1
	dostarlimab	-	1	1
	Łącznie niepowtarzające się		1	1
NICE	Jemperli		1	1
	dostarlimab	-	2	1
	Łącznie niepowtarzające się		2	1
ISPOR	Jemperli		0	0
	dostarlimab	-	0	0
	Łącznie niepowtarzające się		0	0
CADTH	Jemperli		1	1
	dostarlimab	Result type: Reports	1	1
	Łącznie niepowtarzające się		1	1
CRD	Jemperli		0	0
	dostarlimab	-	0	0
PBAC	dostarlimab	Public Summary Documents by Product	0	0
SMC	Jemperli		2	1
	dostarlimab	-	2	1
	Łącznie niepowtarzające się		2	1
Łącznie (niepowtarzające się)			6	4

Data przeszukania: 20 czerwca 2022 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 pozycji: 1 pozycja została odnaleziona w bazie Cochrane, zaś 6 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 4 analizy. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 1).

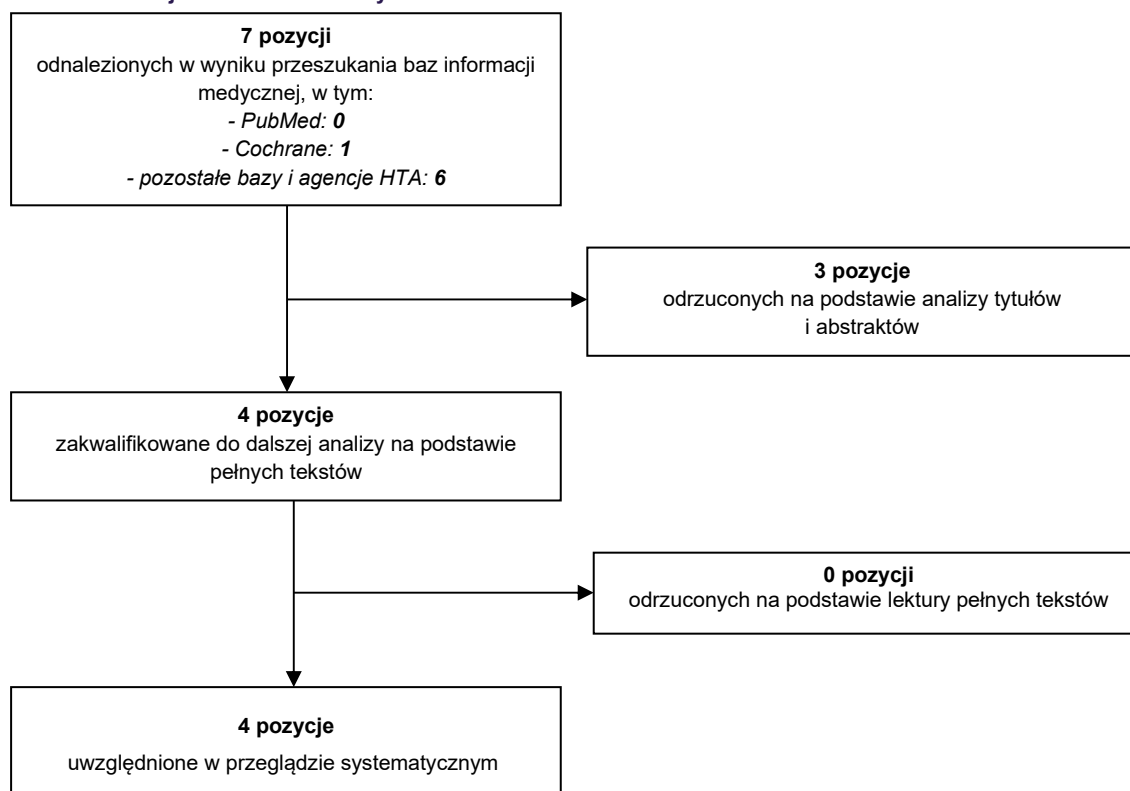
Na stronie AOTMiT odnaleziono opracowanie nr 12/2022 [84] przygotowane w związku z utworzeniem wykazu *technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności* [85], dotyczące zasadności finansowania produktu leczniczego Jemperli® (dostarlimab) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego i podjęli próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach. Dokument analizy zawiera między innymi wyniki analizy ekonomicznej dostarlimabu w porównaniu z brakiem leczenia w postaci LY.

W bazie NICE (TA10670) odszukana pozycja dotyczy dostarlimabu w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z dMMR/MSI-H [88]. Raport zakończono 16 marca 2022 r. I udostępniono dokumenty *Final appraisal document* [89], *Committee papers* [90] oraz *Technology appraisal guidance* [91], które zostały uwzględnione podane szerokiej analizie w ramach niniejszego opracowania.

Na stronie CADTH w przeglądach refundacyjnych odnaleziono raport odnośnie dostarlimabu w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z dMMR/MSI-H [86, 87]. Dokumentacja zawiera podsumowanie wyników i główne założenia modelu ekonomicznego oraz prezentuje otrzymane wartości inkrementalne ICER. Również na stronie SMC znajduje się raport dotyczący dostarlimabu w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę zawierający dane z analizy ekonomicznej, w tym założenia modelu i inkrementalne wartości ICUR [92].

W związku z powyższym, należy uznać, że w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne poświęcone ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy.

Rysunek 1.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



W związku z pismem OT.4231.72.2022.AS.4 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analizę uzupełniono o wyniki publikacji Dioun 2023 [93].

A.1.2. Użyteczności

Celem odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentek z rakiem endometrium przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających jakość życia oraz strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 87, Tabela 88). Przeszukania dokonano 20 maja 2022 r.

Tabela 87.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z rakiem endometrium, • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu, • Użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D lub innych kwestionariuszy generycznych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów, • Brak użyteczności zdrowia pacjentek z rakiem endometrium, • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariuszy specyficznych, np. FACT-O.

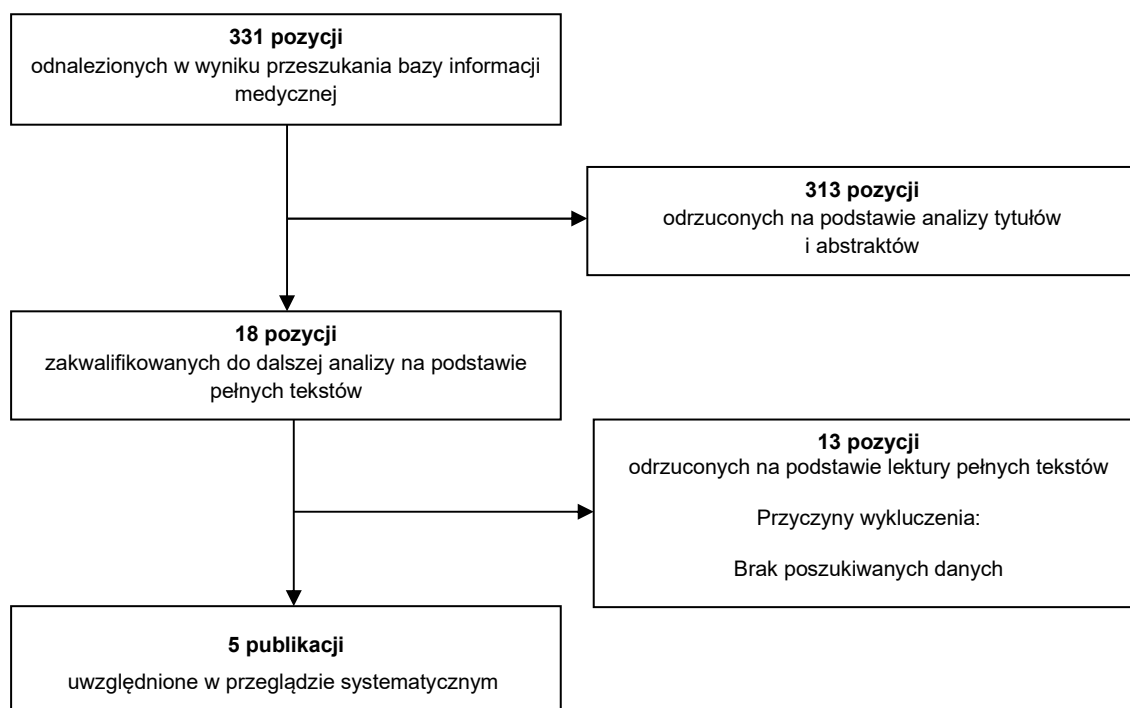
Tabela 88.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(endometrial OR endometrium) AND (neoplasm or neoplasms or cancer or cancers or tumor or tumors or tumour or tumours or carcinoma)	51 071
#2	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR SF36 OR SF 36 OR SF-36 OR SF6 OR SF 6 OR HUI OR TTO OR "time-trade off" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility	143 090
#8	#1 AND #2	331

Data przeszukania: 20 maja 2022 r.

Proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu zamieszczono na schemacie poniżej (Rysunek 2). W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 331 publikacji. Po wstępnej analizie tytułów i abstraktów odrzucono 313 z nich. Do analizy pełnych tekstów włączono 18 publikacji. Po przeczytaniu pełnych tekstów i przeanalizowaniu referencji odrzucono 13 pozycji. Ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 89.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja, rok	Państwo	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Stopa dyskontowa	Wyniki
AOTMiT 2022 [84]	Polska	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę	Dostarlimab vs hipotetyczny komparator	Brak modelu farmakoekonomicznego, CEA	39,5 tygodnia – do wyliczeń kosztu terapii, dożywotni dla efektów	bd	LY: Dostarlimab: 0,76 Hipotetyczny komparator: 0 Różnica LY: 0,76
CADTH 2022 [86, 87]	Kanada	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę	Dostarlimab vs: • Mix aktualnych terapii (CMT) • Doksorubicyna w monoterapii • Karboplatyna w monoterapii • Pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) • Paklitaksel w monoterapii • Karboplatyna + paklitaksel • Karboplatyna + PLD	PSM (<i>partitioned survival model</i>), CUA	Dożywotni (40 lat), 4 tygodnie	bd	Analiza złożona do CADTH: ICER: Dostarlimab vs: PLD: 138 486 USD Doksorubicyna: 139 936 USD Paklitaksel: 147 467 USD CMT: 159 352 USD Karboplatin + PLD: 160 664 USD Karboplatin + paclitaxel: 164 193 USD Karboplatin: 171 989 USD Wyniki po korekcie CADTH: ICER: w przedziale od 185 452 USD do 446 759 USD

Publikacja, rok	Państwo	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Stopa dyskontowa	Wyniki
NICE 2022 [88–91]	Wielka Brytania	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę	Dostarlimab vs aktualna praktyka kliniczna (CCM)	PSM (<i>partitioned survival model</i>), CEA	Dożywni (40 lat), cykl 3 tygodnie	3,5% dla kosztów i efektywności	ICUR = 38 363 £
SMC 2022 [92]	Szkocja	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę	Dostarlimab vs BSC	PSM (<i>partitioned survival model</i>), CUA	Dożywni (40 lat), cykl 3 tygodnie	bd	ICUR = 35 811 £
Dioun 2023 [93]	USA	Dorośle pacjentki z nawrotowym rakiem endometrium z dMMR, który uległ progresji po leczeniu karboplatiną i paklitakselem.	Dostarlimab vs pembrolizumab vs PLD	Model Markowa, CUA	2 lata 5 lat 10 lat, cykl 1 rok	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	<p><u>QALY*</u>:</p> <p>PLD: 0,67 0,80 0,83 Pembr: 0,95 1,38 1,78 Dos: 0,96 1,41 1,85</p> <p><u>Koszty*</u>:</p> <p>PLD: \$55 732 \$66 531 \$68 013 Pembr: \$154 597 \$186 297 \$193 542 Dos: \$151 533 \$182 851 \$190 469</p> <p><u>ICER:</u> PLD: N/A Pembrolizumab: zdominowany (rozszerzona dominacja) Dostarlimab: 333 913 192 239 119 750 \$/QALY</p>

bd – brak danych, BSC – Best Supportive Care; CMT – Current Mix of Treatments, rozkład ważony chemioterapii i terapii hormonalnych, obejmujący cisplatinę + doksorubicynę, karboplatinę + gemcytabinę, cisplatinę, cisplatinę w połączeniu z cyklofosfamidem + doksorubicynę oraz gemcytabinę; CCM – Current Clinical Management, chemioterapia (karboplatyna + paklitaksel, paklitaksel w monoterapii, doksorubicyna w monoterapii i karboplatyna w monoterapii), hormonoterapia (octan medroksyprogesteronu i megestrol) i BSC; PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna

* obliczenia własne na podstawie wyników całkowitych w kohorcie i mocy kohorty

A.3. Dane o efektywności BSC z badania KEYNOTE-775

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane o efektywności OS i PFS dla ramienia chemioterapii z badania KEYNOTE-775 [14] oraz ich ekstrapolację dokonaną na potrzeby niniejszej analizy. Odpowiednie krzywe uwzględniono w scenariuszu BSC_KEY analizy wrażliwości niniejszej analizy (por. rozdz. 3.2). Ekstrapolacje krzywych przeprowadzono przy zastosowaniu programu CurveSnap (digitalizacja krzywej Kaplana-Meiera), algorytmu Liu 2021 [94] wykorzystującego pakiet IPDfromKM programu R do odtworzenia krzywej Kaplana-Meiera na podstawie zdigitalizowanych danych, a także pakietu SurvReg w programie R (dostosowanie krzywych parametrycznych).

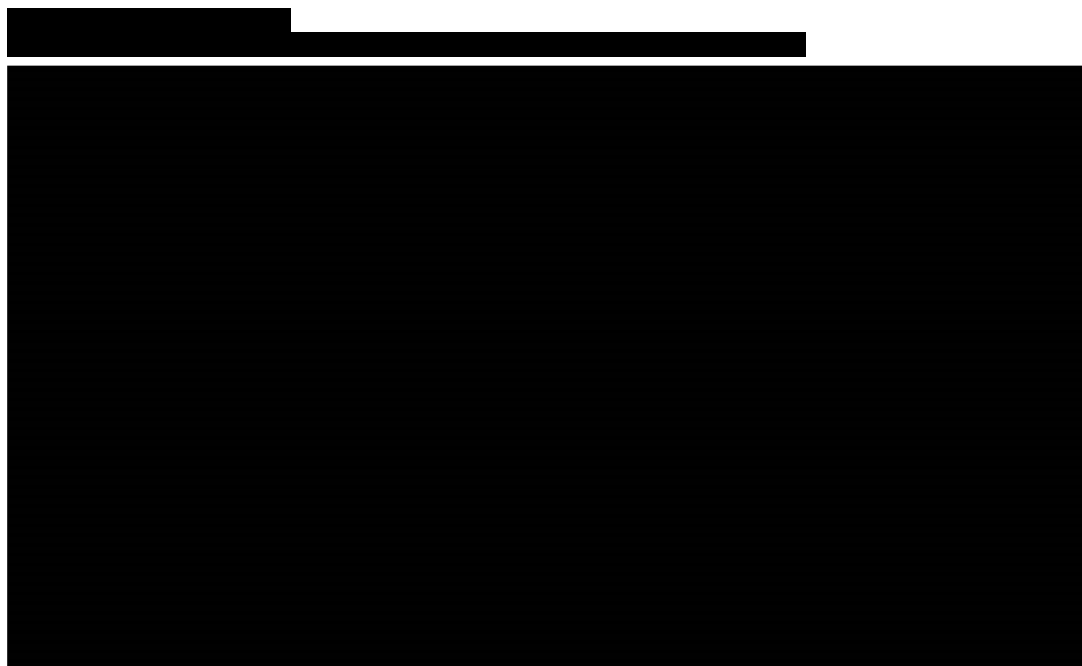
A.3.1. Przeżycie całkowite (OS)

W poniższej tabeli zestawione zostały parametry AIC oraz BIC dla krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywej OS Kaplana-Meiera dla ramienia chemioterapii (BSC) z badania KEYNOTE-775 [14] (Tabela 5).

Tabela 90.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego – BSC (KEYNOTE-775)

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma	████	████
Weibulla	████	████
Gamma	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-logistyczny	████	████
Log-normalny	████	████
Gompertza	████	████

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu BSC oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 3).



A.3.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji (PFS) pacjentek z rakiem endometrium z ramienia BSC modelowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania klinicznego KEYNOTE 775 [14] przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 91.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji (KEYNOTE 775)

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma	████	████
Weibulla	████	████
Gamma	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-logistyczny	████	████
Lognormalny	████	████
Gompertza	████	████



Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu BSC oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 5).

