

Pembrolizumab (Keytruda[®]) w 1. linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Metody	10
2.1 Strategia i technika analityczna	10
2.2 Perspektywa analizy	11
2.3 Horyzont czasowy	11
2.4 Populacja	11
2.5 Model	12
2.6 Komparator	15
2.7 Parametry kliniczne	16
2.7.1 Definicja progresji	16
2.7.2 [PFS] Przeżycie wolne od progresji	17
2.7.3 [TTP] Czas do wystąpienia progresji.....	19
2.7.4 [PPS] Przeżycie po progresji	21
2.7.5 [OS] Przeżycie całkowite.....	24
2.7.6 Zdarzenia niepożądane.....	27
2.7.7 Ryzyko zgonu.....	28
2.8 Koszty	28
2.8.1 Koszty leków	28
2.8.1.1 Koszty Keytruda®.....	28
2.8.1.2 Koszty chemioterapii.....	31
2.8.1.3 Koszty podania.....	32
2.8.1.4 Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią.....	32
2.8.1.5 Koszty podania chemioterapii	32
2.8.2 Koszty monitorowania leczenia	35
2.8.2.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL.....	35
2.8.2.2 Ocena skuteczności leczenia chemioterapią	36
2.8.2.3 Monitorowanie po zakończeniu leczenia.....	37
2.8.2.4 Monitorowanie leczenia po progresji	37
2.8.3 Kolejna linia leczenia	37
2.8.4 Koszty kolejnej linii leczenia	38
2.8.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	42
2.8.6 Koszty opieki terminalnej	42
2.9 Użyteczności stanu zdrowia	43

2.10	Zestawienie parametrów modelu	45
2.11	Analiza progowa	46
2.12	Analiza wrażliwości	46
2.13	Analiza probabilistyczna	48
2.14	Dyskontowanie	48
2.15	Walidacja	48
2.15.1	Walidacja wewnętrzna	48
2.15.2	Walidacja konwergencji.....	48
2.15.3	Walidacja zewnętrzna.....	51
3	Wyniki.....	52
3.1	Scenariusz podstawowy	52
3.2	Analiza wrażliwości.....	55
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości	55
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	59
4	Ograniczenia.....	61
5	Dyskusja	62
6	Wnioski	65
7	Aneks.....	66
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	66
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	71
7.3	Tablice trwania życia	75
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	77
Spis rycin.....		80
Spis tabel.....		81
Bibliografia.....		84

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BIA	Analiza Wpływu na Budżet
BSA	Średnia powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPS	Łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	Rodzaj populacji w badaniu klinicznym, w której pacjenci są wyjściowo przydzieleni do określonych grup (ang. <i>intention-to-treat</i>)
K-M	Krzywe Kaplana-Meiera
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death ligand-1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program Lekowy
PPS	Przeżycie po progresji (ang. <i>post progression survival</i>)
PSM	Model bazujący na krzywych przeżycia (ang. <i>Partitioned Survival Model</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors, version 1.1</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
obeSoC	Leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)
STM	Model Markowa określający prawdopodobieństwa przejść między stanami (ang. <i>semi-Markov State Transition Model</i>)
ToT	Krzywa czasu trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)
TTP	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
WTP	Gotowość do zapłaty/próg opłacalności (ang. <i>willingness to pay</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (tj. paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego terapię pembrolizumabem porównano z leczeniem standardowym (SoC) rozumianym jako zastosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią porównano z efektywnością kosztową zastosowania samej chemioterapii.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano dwa możliwe sposoby modelowania kohortowego: 1) bazujący na modelowaniu z krzywych przeżycia (PSM) i 2) bazujący na modelu Markowa i prawdopodobieństwie przejść między stanami (STM). W ramach scenariusza podstawowego analizy przyjęto modelowanie STM. Standardowy dla onkologii model Markowa określa prawdopodobieństwa przejść między trzema stanami zdrowia: przed progresją, po progresji, zgon. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty leków, koszty podania, monitorowania leczenia, działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności według różnych kategorii czasu do zgonu.

Analizę przeprowadzono dla 50-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć. Horyzont utożsamiany z dożywoć jest właściwy z uwagi na przewlekły charakter choroby, a także wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak współpłacenia przez pacjentów za leki, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest SoC rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Wytyczne kliniczne w I linii leczenia przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji chemioterapii opartej na związkach platyny \pm bewacyzumab. Najczęściej wymieniane schematy leczenia obejmują kombinacje chemioterapii cisplatyna/karboplatyna plus paklitaksel (APD 2023).

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową (1. linia leczenia). Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania KEYNOTE-826 i wykorzystano dane dla subpopulacji, u której CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (Monk 2023, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Badanie KEYNOTE-826 jest randomizowanym badaniem III fazy, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem

lub bez bewacyzumabu w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy (Monk 2023). Badanie KEYNOTE-826 było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu tj. krzywych PFS, TTP, PPS, OS, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami w modelu. Czas leczenia szacowano z kolei na podstawie przebiegów krzywych ToT. Do wyznaczenia parametrów klinicznych wykorzystano dane z badania KEYNOTE-826 dla subpopulacji z CPS ≥ 1 (zgodnej z kryteriami włączenia proponowanego programu lekowego). Z uwagi na niedojrzałość danych klinicznych ekstrapolowano przebiegi krzywych w ramach horyzontu analizy. Do ekstrapolacji PFS, TTP, OS wykorzystano modele dwuczęściowe, w których część danych pochodziła bezpośrednio z badania, a dalszy ciąg przebiegu krzywej modelowano dopasowanym rozkładem. Do ekstrapolacji PPS wykorzystano model jednocząściowy. Analiza podstawowa uwzględniała zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się w badaniu KEYNOTE-826 z częstotliwością co najmniej 5%.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenienie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy.

[REDACTED]. Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów chemioterapii zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-826. Użyteczności w modelu zaimplementowano według różnych kategorii czasu do zgonu (tj. < 30, 30 - 90, 90 - 180, 180 - 360, ≥ 360 dni do zgonu). Podejście to wykorzystuje do oceny więcej wyników niż w przypadku podejścia zależnego od stanu z/bez progresji i umożliwia zapewnienie lepszego dopasowanie do rzeczywistej oceny jakości stanu zdrowia. W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3-go stopnia. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy. Odnaleziono 4 publikacje (NICE TA885, CADTH 2023, Shi 2022, Barrington 2022). Wyników odnalezionych analiz nie da się jednak bezpośrednio porównać z wynikami niniejszej analizy z uwagi na różniące parametry modelowania, dane kliniczne (nie korzystano w nich z bezpośrednich danych pacjentów z badania KEYNOTE-826) czy niewłaściwy komparator.

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową, wiąże się z istotnym, dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowymi wydatkami w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. [REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna dla zastosowania preparatu Keytruda® zapewni chorym dostęp do skutecznej i innowacyjnej terapii w leczeniu raka szyjki macicy w Polsce.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią (tj. paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL, aktualną na dzień 29. czerwca 2023 r.), w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową. Szczegółowe informacje dotyczące pembrolizumabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame względem wskazania rejestracyjnego pembrolizumabu ujętego w ChPL Keytruda®, a ponadto doprecyzowuje rodzaj stosowanej chemioterapii w programie. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci leczenia standardowego (ang. *standard of care, SoC*), rozumianego jako zastosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, trójstanowego modelu przeżycia - modelu bazującego na modelu Markova i prawdopodobieństwie przejść między stanami (ang. *semi-Markov State Transition Model, STM*). Model STM określał prawdopodobieństwa przejść między stanem przed progresją, po progresji i zgonem. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia i działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności wynikające z różnych kategorii czasu do zgonu (tj. < 30, 30 - 90, 90 - 180, 180 - 360, ≥ 360 dni do zgonu). Źródłem parametrów klinicznych w modelu było randomizowane badanie III fazy KEYNOTE-826, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dorośli chorzy z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową
Interwencja	Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią (tj. paklitaksel z cisplatiną lub karboplatiną) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu
Komparator	SoC (rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatiną lub karboplatiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz dodatkowych lat życia (LYG)• Koszt leczenia• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna/karboplatyna + paklitaksel) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy KEYNOTE-826. W badaniu tym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna/karboplatyna + paklitaksel) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu do chemioterapii (cisplatyna/karboplatyna + paklitaksel) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy (Monk 2023). W przygotowanej analizie klinicznej przedstawiono wyniki skuteczności z badania KEYNOTE-826 wyłącznie dla podgrupy pacjentów z rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej (N=548), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oraz wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym (AK 2023). Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji *as-treated* badania KEYNOTE-826 tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej), niezależnie od ekspresji PD-L1.

W czasie mediany 39,1 miesiący obserwacji terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu wiązała się m.in. z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 40% (HR=0,60; 95%CI: 0,49; 0,74; p<0,001), zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby o 42% (HR=0,58; 0,47; 0,71; p<0,001), większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 (RR=1,35; 95%CI: 1,17; 1,55; p<0,001), większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej (RR=1,76; 95%CI: 1,24; 2,50; p=0,002) odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1, zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby (RR=0,31; 95%CI: 0,15; 0,65; p=0,002) (AK 2023).

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią \pm bewacyzumab nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioterapii \pm bewacyzumab w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do całkowitego przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, czy częstych tj. występujących u co najmniej 20% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup, zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą pembrolizumabu a grupą kontrolną również w zakresie ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowanych u co najmniej 10% pacjentek w którejkolwiek z analizowanych grup. (AK 2023).

Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o objęcie refundacją planowano przeprowadzić analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). W toku analizy kosztowej nie zidentyfikowano jednak żadnych kosztów po stronie pacjenta. W takim przypadku wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ. W dalszym toku analizy opisywano zatem wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 50-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoźnym (z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej wynosił 51 lat). Oceniana technologia wpływa na przeżycie pacjentów stąd też rozpatrywano horyzont dożywoźni, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci. Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 7 dni (tydzień).

2.4 Populacja

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową (1. linia leczenia).

Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania KEYNOTE-826. W ramach charakterystyki populacji określono średni wiek, średnią masę ciała oraz wartość średniej powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA), oszacowaną na potrzeby określenia dawek leków (badanie KEYNOTE-826: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto charakterystykę populacji na podstawie opisu subpopulacji pacjentów w badaniu KEYNOTE-826, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (N=548). Zestawienie parametrów umieszczono w Tab. 2.

W scenariuszu analizy wrażliwości przetestowano inny wariant charakterystyki populacji, bazujący na danych z całkowitej populacji pacjentów (ang. *intention to treat*, ITT) badania KEYNOTE-826. Charakterystykę tą również zestawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie KEYNOTE-826, subpopulacja z CPS ≥ 1 , N=548 i populacja ITT, N=616).

Parametr	Wartość w modelu	Referencja
Subpopulacja z CPS ≥ 1, (N=548)		
Średni wiek (lata)	██████	Badanie KEYNOTE-826: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia masa ciała (kg)	██████	Badanie KEYNOTE-826: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym

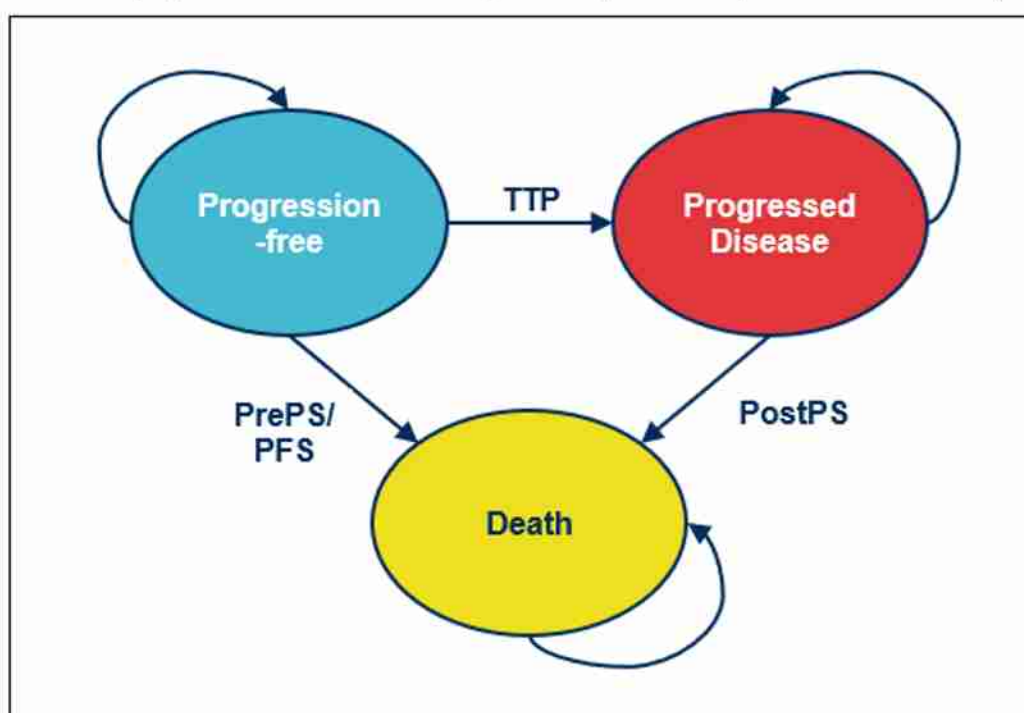
Parametr	Wartość w modelu	Referencja
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	██████	Badanie KEYNOTE-826: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Populacja ITT, (N=616)		
Średni wiek (lata)	██████	Badanie KEYNOTE-826: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia masa ciała (kg)	██████	Badanie KEYNOTE-826: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	██████	Badanie KEYNOTE-826: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym

2.5 Model

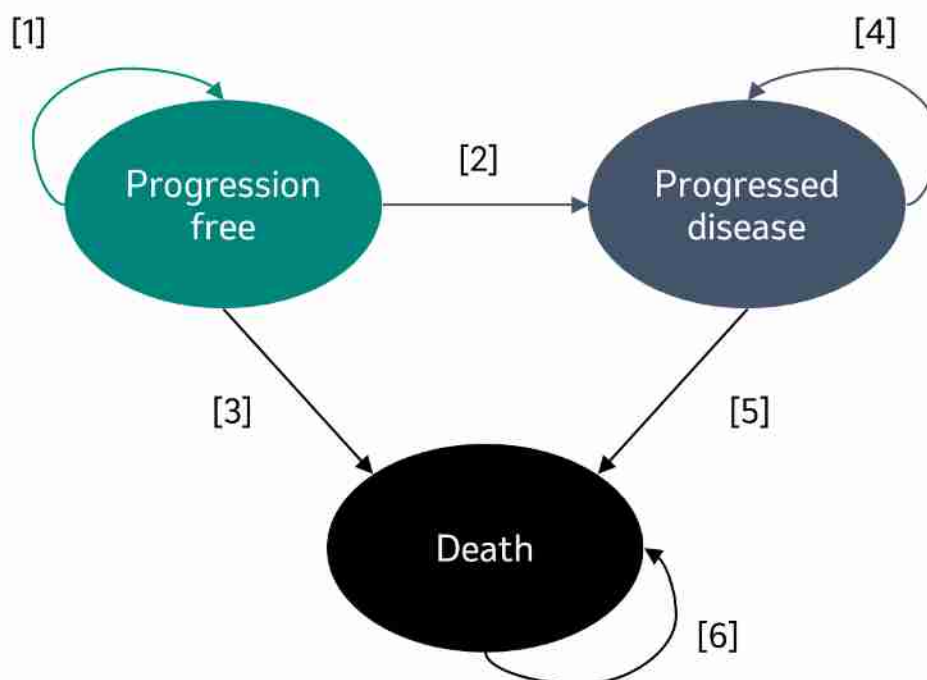
W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel® zaimplementowano dwa możliwe sposoby modelowania kohortowego: 1) bazujący na modelowaniu z krzywych przeżycia (ang. *Partitioned Survival Model*, PSM) i 2) bazujący na modelu Markova i prawdopodobieństwie przejść między stanami (ang. *semi-Markov State Transition Model*, STM). W ramach scenariusza podstawowego analizy przyjęto modelowanie STM. Standardowy dla onkologii model Markova określa prawdopodobieństwa przejść między trzema stanami zdrowia: przed progresją, po progresji, zgon. Jego charakterystykę zaprezentowano na Ryc. 1.

W obu podejściach do modelowania wyróżnia się trzy opisane stany zdrowia. Sposoby modelowania różnią się natomiast tym, w jaki sposób i które dane są wykorzystywane do określenia obciążenia danego stanu zdrowia w czasie.

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego w sc. podstawowym: model Markova (STM).



Ryc. 2. Oznaczenia wszystkich możliwych przejść pomiędzy stanami w modelu STM.



Tab. 3. Równania dla oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami.

Numer	Nazwa przejścia	Prawdopodobieństwo przejścia w czasie od t do t+1
1.	Pozostanie w stanie wolnym od progresji	$PFS(t+1, \text{ramię})/PFS(t, \text{ramię})$
2.	Wystąpienie progresji	$1-TTP(t+1, \text{ramię})/TTP(t, \text{ramię})$
3.	Zgon przed progresją	$1-[1]-[2]$
4.	Pozostanie w stanie progresji	$PPS(t+1, \text{ramię})/PPS(t, \text{ramię})$
5.	Zgon po progresji	$1-[4]$
6.	Zgon (stan absorbujący)	1

PFS: przeżycie bez progresji; PPS: przeżycie po progresji; TTP: czas do progresji

Dla modelu STM, zastosowanego w sc. podstawowym, prawdopodobieństwa przejść są liczone pomiędzy wszystkimi stanami zdrowia. Opis oszacowania poszczególnych przejść oznaczonych numerami jak na Ryc. 2 i zestawiono w Tab. 3.

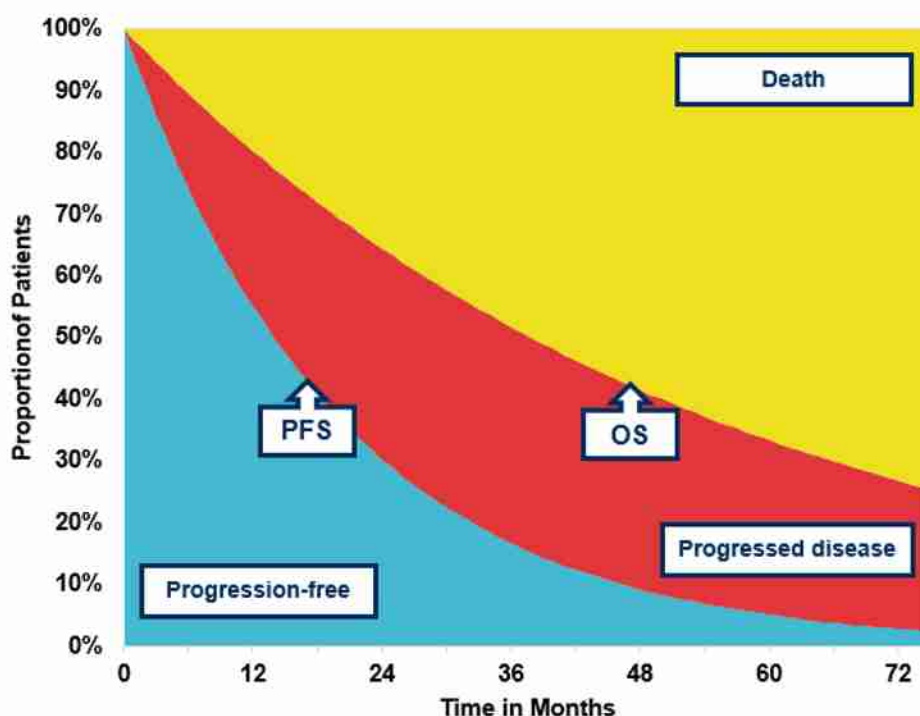
Dla modelu bazującego na krzywych przeżycia (PSM), użytego w ramach scenariusza analizy wrażliwości, proporcje pacjentów w każdym stanie zdrowia w dowolnym momencie zależą bezpośrednio od przebiegu krzywych: krzywej przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) i krzywej przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) dla poszczególnych ramion leczenia. W modelowaniu tym wiarygodność prawdopodobieństwa w każdym stanie zdrowia zależy bezpośrednio od wiarygodności przebiegu krzywych przeżycia i ich ekstrapolacji (dla niedojrzałych danych). Oszacowanie prawdopodobieństwa dla poszczególnych stanów zdrowia opisano w Tab. 4 i zaprezentowano na Ryc. 3.

Tab. 4. Oszacowanie prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w modelu PSM.

Numer	Proporcje pacjentów	Określenie prawdopodobieństwa
1.	Proporcje pacjentów w stanie wolnym od progresji	PFS
2.	Proporcje pacjentów w stanie progresji	OS - PFS
3.	Proporcje pacjentów w stanie zgonu	1-OS

OS: przeżycie całkowite; PFS: przeżycie bez progresji

Ryc. 3. Charakterystyka określania prawdopodobieństwa stanów zdrowia w modelu PSM.



Struktury modeli STM i PSM mają swoje zalety i ograniczenia, jednak to modelowanie STM jest w niniejszej analizie bardziej preferowane. Podstawową zaletą podejścia do modelowania STM jest założenie o zależności występowania zgonu od wystąpienia wcześniej progresji. Progresja wymaga, aby pacjent nie zmarł wcześniej, a czas do wystąpienia progresji jest prognozą przeżycia po progresji. Z kolei w modelowaniu PSM przyjmuje się niezależnie przebieg krzywych PFS i OS, co nie ma bezpośredniego odzwierciedlenia w rzeczywistości, choć z pewnym przybliżeniem jest prostsze do implementacji. Dane o przebiegu przeżycia całkowitego (OS) są relatywnie niedojrzałe w badaniu KEYNOTE-826 w porównaniu do danych o czasie do wystąpienia progresji (ang. *time to progression*, TTP), a zatem modelowanie w oparciu najpierw o TTP oraz czas przeżycia po progresji (ang. *post progression survival*, PPS) wydaje się być znacznie bardziej wiarygodne niż modelowanie bezpośrednio w oparciu o OS. Wspomniany sposób modelowania w sc. podstawowym (STM) został również pozytywnie zaopiniowany przez agencję NICE w ramach wniosku refundacyjnego dla Keytruda® (NICE TA885).

2.6 Komparator

Komparatorem w niniejszej analizie ekonomicznej jest SoC rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2023).

Obecnie w Polsce pacjentki z rakiem szyjki macicy (ICD-10: C53) mogą być leczone za pomocą 15 substancji czynnych finansowanych w ramach katalogu chemioterapii: bewacyzumab, siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina. Nie istnieje natomiast żaden program lekowy dotyczący leczenia raka szyjki macicy. Od maja 2021 roku do maja 2022 roku obowiązywał PL B.116 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumabu. W tej chwili terapia bewacyzumabem jest finansowana w ramach katalogu chemioterapii.

Wytyczne kliniczne w I linii leczenia przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji chemioterapii opartej na związkach platyny ± bewacyzumab. Najczęściej wymieniane schematy leczenia obejmują kombinacje chemioterapii cisplatyna/karboplatyna plus paklitaksel. W najnowszych wytycznych klinicznych na 2023 rok, opublikowanych przez *National Comprehensive Cancer Network* preferowanymi opcjami w I linii leczenia nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy są: pembrolizumab w skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, cisplatyna skojarzona z paklitakselem i bewacyzumabem oraz karboplatyna skojarzona z paklitakselem i bewacyzumabem (APD 2023, NCCN 2023, ESGO 2018, ESMO 2017). W polskich wytycznych klinicznych, opublikowanych przed rejestracją pembrolizumabu we wskazaniu leczenia raka szyjki macicy, zalecane są, podobnie jak w europejskich i światowych wytycznych, schematy oparte na połączeniu cisplatyny lub karboplatyny z paklitakselem wraz z ewentualnym zastosowaniem bewacyzumabu (PTGO 2021, PTG 2015, PTOK 2013).



Efektywność kliniczną komparatora zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników badania KEYNOTE-826, którego jedno z ramion stanowiło zastosowanie chemioterapii (cisplatyna/karboplatyna + paklitaksel) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (Monk 2023, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). Częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia w badaniu nieco różnią się od tych, które wskazali eksperci kliniczni. W szczególności dotyczy to częstości stosowania cisplatyny/karboplatyny, gdzie w badaniu KEYNOTE-826 częściej stosowano karboplatynę, podczas gdy polscy eksperci

częściej stosują schematy z cisplatyną. Analiza podgrup badania KEYNOTE-826 wykazała jednak, że cisplatyna daje lepsze efekty zdrowotne niż karboplatyna, więc sumarycznie efektywność komparatora może być wyższa przy zastosowaniu częstości schematów z ankiety niż przy zastosowaniu częstości z badania klinicznego. Jest to zatem podejście konserwatywne. Niepewność w zakresie tego parametru zaimplementowano w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

2.7 Parametry kliniczne

Wybrane w scenariuszu podstawowym podejście do modelowania wg modelu Markova (STM) determinuje określenie następujących parametrów klinicznych:

- przeżycia bez progresji, PFS
- czasu do wystąpienia progresji, TTP
- przeżycia po progresji, PPS
- czasu na leczeniu (ang. *time on treatment*, ToT).

W poniższej tabeli (Tab. 5) przedstawiono dane kliniczne wykorzystywane w podejściu do modelowania STM oraz zestawiono je w porównaniu do danych klinicznych niezbędnych do modelowania PSM. Sposób wykorzystania poszczególnych danych do określenia prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia opisano w Rozdz. 2.5 w Tab. 3

Tab. 5. Dane kliniczne uwzględniane w wybranych podejściach do modelowania.

	Modelowanie STM	Modelowanie PSM
Przeżycie bez progresji, PFS	✓	✓
Przeżycie całkowite, OS	×	✓
Czas do wystąpienia progresji, TTP	✓	×
Przeżycie po progresji, PPS	✓	×
Czas na leczeniu, ToT	✓	✓
Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem	✓	✓
Zdarzenia niepożądane	✓	✓

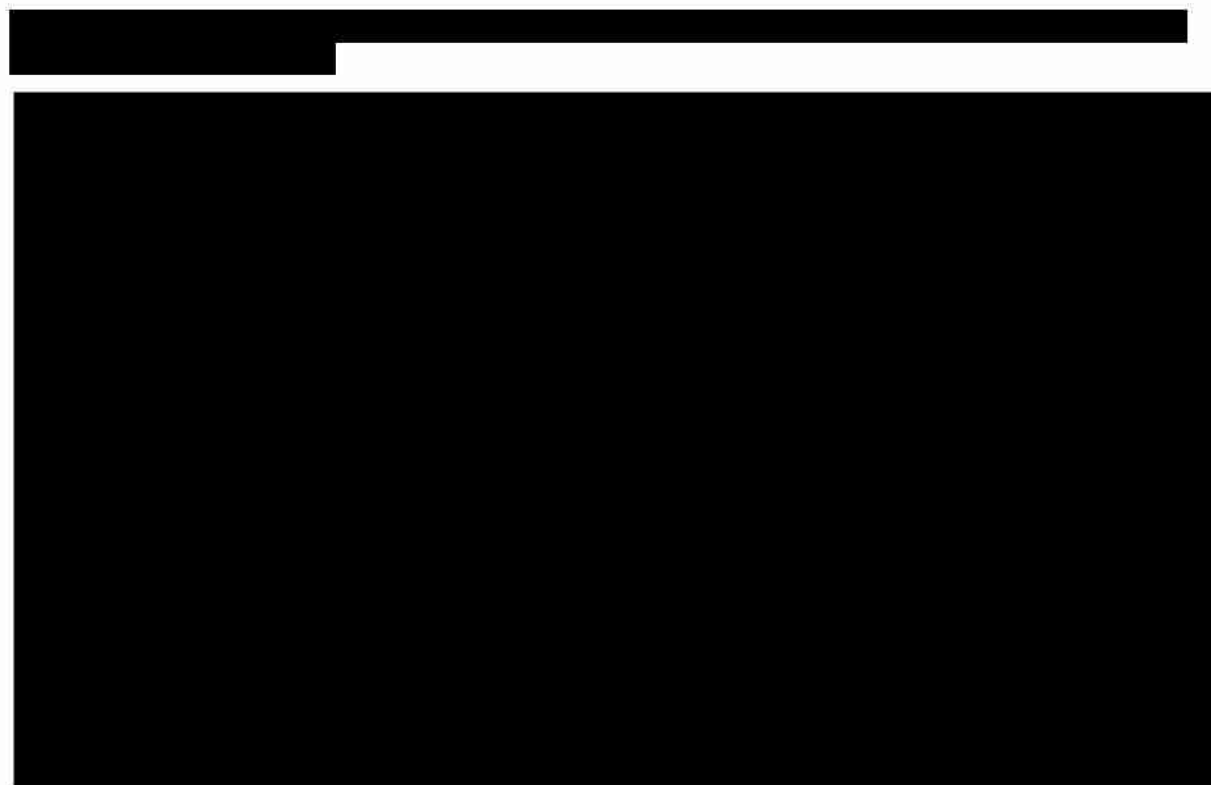
2.7.1 Definicja progresji

Progresję choroby zdefiniowano w badaniu KEYNOTE-826, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., jako co najmniej 20% wzrost sumy wszystkich wymiarów guza, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę odnotowaną w badaniu. Oprócz względnego wzrostu o 20%, suma musi również wykazywać bezwzględny wzrost o co najmniej 5mm. Pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian również uznawano za postęp choroby (Colombo 2021, Monk 2023).

Model ekonomiczny uwzględnia definicję progresji choroby w KEYNOTE-826 w oparciu o ocenę badacza. Jest ona zbieżna z pierwszorzędnym punktem końcem badania i zwiększa prawdopodobieństwa odzwierciedlenie realnej oceny progresji w praktyce klinicznej.

2.7.2 [PFS] Przeżycie wolne od progresji

Z uwagi na fakt, że dane kliniczne z badania KEYNOTE-826 dla przeżycia bez progresji (PFS) są niedojrzałe (data odcięcia: październik 2022), konieczne było zastosowanie ekstrapolacji dla zobrazowania przebiegu krzywej poza okres obserwacji badania. W modelu ekonomicznym wykorzystano dane kliniczne dla subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 . Przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na [REDACTED].



Analiza statystyczna i wizualna ocena przebiegu krzywych K-M dla PFS wykazały brak proporcjonalności hazardów przebiegów krzywych z i bez pembrolizumabu, dlatego też zdecydowano się zaimplementować niezależne modele parametryczne dopasowane osobno do krzywych PFS pembrolizumabu z leczeniem skojarzonym i samej chemioterapii (por. [REDACTED]).

W ramach przeglądu modeli dopasowania brano pod uwagę modele jednoczęściowe i dwuczęściowe. Modele jednoczęściowe nie zapewniały dobrego dopasowania zarówno dla krzywej pembrolizumabu, jak i samej chemioterapii. Testowano modele dwuczęściowe dopasowane powyżej wybranego okresu obserwacji (28 tygodni, 37 tygodni). Model po 28 tygodniach nie zapewniał dobrego wizualnie dopasowania do danych dotyczących pembrolizumabu, pomimo dobrego dopasowania do krzywej dla samej chemioterapii. Dopiero model dwuczęściowy dopasowany po 37 tygodniach obserwacji zapewniał wiarygodne dopasowanie zarówno do przebiegów krzywej pembrolizumabu, jak i samej chemioterapii. Najlepsze parametry dopasowania uzyskano dla modelu log-logistycznego. Podsumowanie wyników dopasowania przedstawiono w Tab. 6.





Tab. 6. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu PFS z uwzględnieniem odciążenia dopasowania powyżej 37 tygodni (subpopulacja z CPS \geq 1).

Model	AIC	BIC	AIC/BIC ranking
Wykładniczy	828,11	831,12	6
Weibulla	801,78	807,79	5
Log-normalny	791,16	797,17	3
Log-logistyczny	796,64	802,64	4
Gompertza	788,82	794,82	2
Uogólniony gamma	787,02	796,04	1

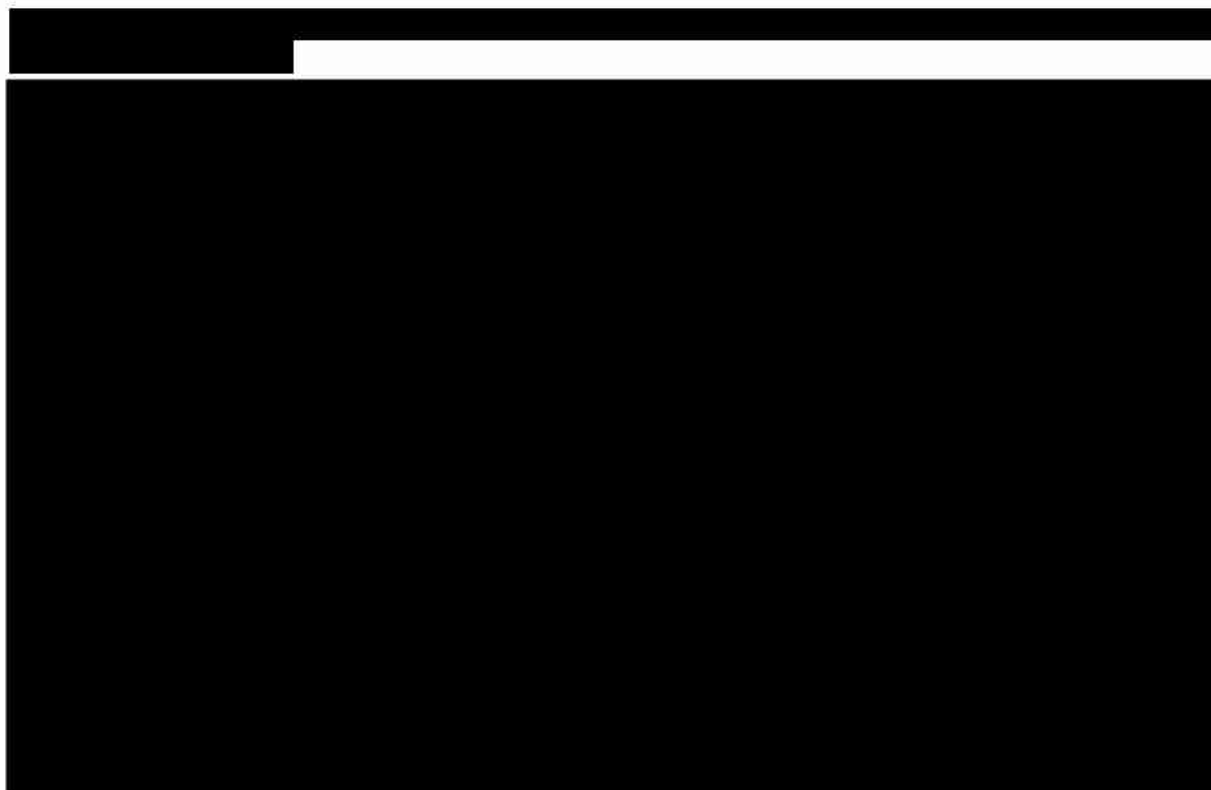


2.7.3 [TTP] Czas do wystąpienia progresji

Podobnie jak w przypadku przebiegu krzywych PFS, dane kliniczne dla czasu do wystąpienia progresji (TTP) również były niedojrzałe, stąd konieczność zastosowania ekstrapolacji. W modelu ekonomicznym wykorzystano dane kliniczne dla subpopulacji pacjentów z CPS \geq 1. Przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla TTP przedstawiono na .

Analiza statystyczna i wizualna ocena przebiegu krzywych K-M dla TTP wykazały brak proporcjonalności hazardów przebiegów krzywych z i bez pembrolizumabu, dlatego też zdecydowano się zaimplementować niezależne modele parametryczne dopasowane osobno do krzywych TTP pembrolizumabu z leczeniem skojarzonym i samej chemioterapii (por. .

W ramach przeglądu modeli dopasowania brano pod uwagę modele jednoczęściowe i dwuczęściowe. Modele jednoczęściowe nie zapewniały dobrego dopasowania zarówno dla krzywej pembrolizumabu jak i samej chemioterapii. Testowano modele dwuczęściowe dopasowane powyżej wybranego okresu obserwacji (28 tygodni, 37 tygodni, 46 tygodni). Model po 28 tygodniach nie zapewniał dobrego wizualnie dopasowania do danych dotyczących pembrolizumabu, pomimo dobrego dopasowania do krzywej dla samej chemioterapii. Zarówno w przypadku modelu dwuczęściowego dopasowanego po 37 tygodniach obserwacji, jak i w przypadku modelu dopasowanego po 46 tygodniach obserwacji uzyskano wiarygodne dopasowanie do przebiegu obu krzywych z badania. Dla pozostania jednak w spójności z metodyką przy ekstrapolacji przeżycia wolnego od progresji zdecydowano się przy ekstrapolacji TTP również uwzględnić dopasowanie po 37 tygodniach obserwacji. Najlepsze parametry dopasowania uzyskano dla modelu log-logistycznego. Podsumowanie wyników dopasowania przedstawiono w Tab. 7.




Tab. 7. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu TTP z uwzględnieniem odcięcia dopasowania powyżej 37 tygodni (subpopulacja z CPS \geq 1).

Model	AIC	BIC	AIC/BIC ranking
Wykładniczy	775,81	778,81	6
Weibulla	748,67	754,66	5
Log-normalny	738,65	744,65	3
Log-logistyczny	744,06	750,06	4
Gompertza	735,75	741,74	2

Model	AIC	BIC	AIC/BIC ranking
Uogólniony gamma	734,08	743,08	1



2.7.4 [PPS] Przeżycie po progresji

W przypadku przebiegu krzywych PPS dane kliniczne wydają się dość dojrzałe, niemniej mimo to konieczna była ekstrapolacja wyników poza okres obserwacji badania. W modelu ekonomicznym wykorzystano dane kliniczne dla subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 . Przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla PPS przedstawiono na .

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza statystyczna i wizualna ocena przebiegu krzywych K-M dla PPS wykazały brak proporcjonalności hazardów przebiegów krzywych z i bez pembrolizumabu, dlatego też zdecydowano się zaimplementować niezależne modele parametryczne dopasowane osobno do krzywych PPS pembrolizumabu z leczeniem skojarzonym i samej chemioterapii (por. [REDACTED]).

W ramach przeglądu modeli dopasowania brano pod uwagę modele jednoczęściowe i dwuczęściowe, zauważono jednak, że wprowadzenie modeli dwuczęściowych nie poprawiało znacząco jakości dopasowania, stąd przy ekstrapolacji krzywych PPS zdecydowano się uwzględnić modele jednoczęściowe. Najlepsze parametry dopasowania uzyskano dla modelu uogólnionego gamma. Podsumowanie wyników dopasowania przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Wyniki dopasowania jednoczęściowych modeli parametrycznych do przebiegu PPS (subpopulacja z CPS \geq 1).

Model	AIC	BIC	BIC ranking
Wykładniczy	1192,64	1194,13	5
Weibulla	1187,77	1190,76	4
Log-normalny	1169,45	1172,44	1
Log-logistyczny	1173,48	1176,47	3
Gompertza	1194,26	1197,25	6
Uogólniony gamma	1168,75	1173,24	2

2.7.5 [OS] Przeżycie całkowite

Dane kliniczne dotyczące przeżycia całkowitego nie są wykorzystywane w wybranym w scenariuszu podstawowym podejściu do modelowania bazującym na modelu Markova, jednak w ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano modelowanie PSM, stąd konieczność w tym przypadku również przytoczenia wyników dla OS.

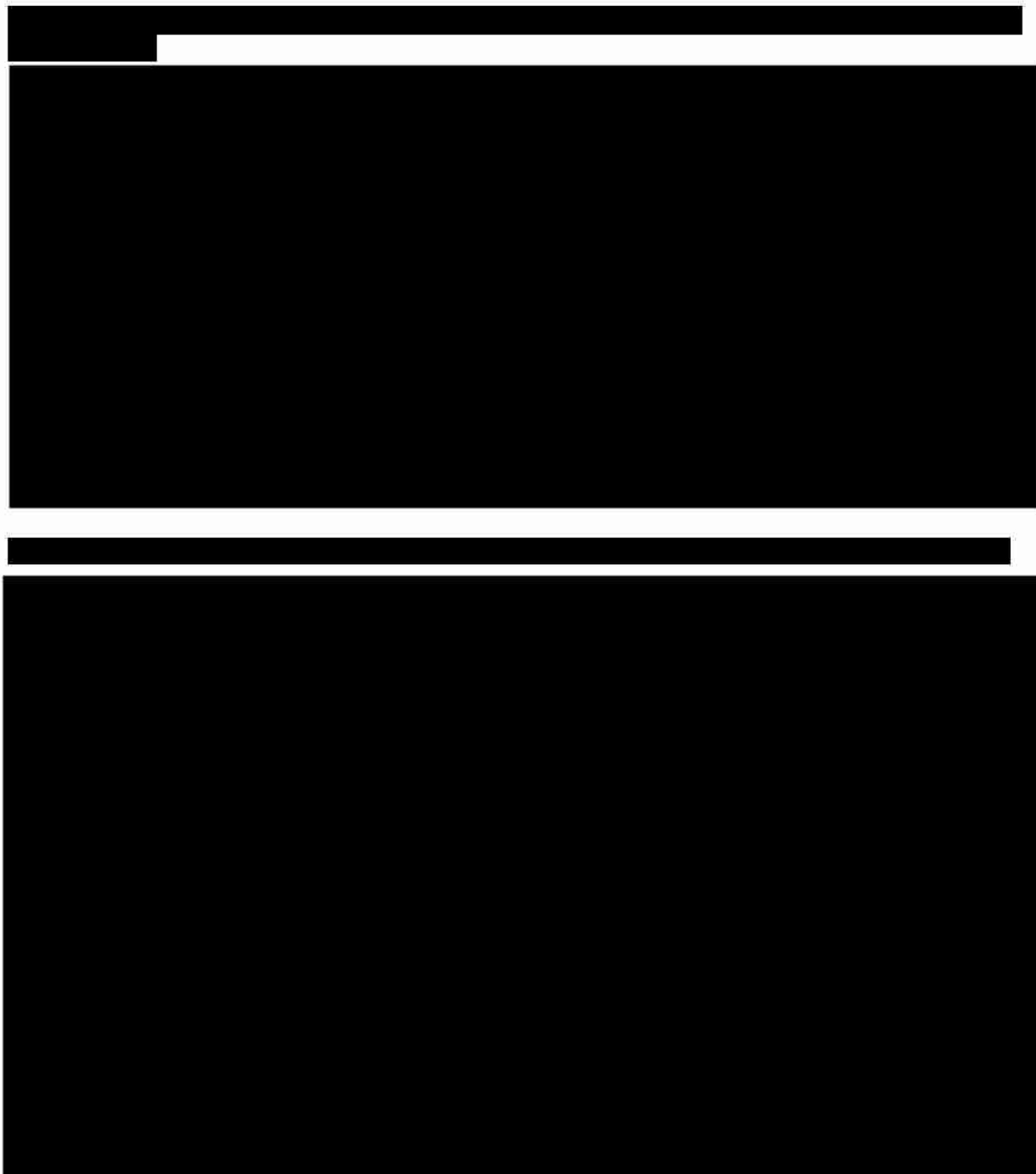
W badaniu klinicznym KEYNOTE-826 uzyskane wyniki dla OS są znacznie niedojrzałe (data odcięcia: październik 2022) stąd konieczność ekstrapolacji przebiegu krzywych. W modelu ekonomicznym wykorzystano dane kliniczne dla subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 . Przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na [REDACTED].

Analiza statystyczna i wizualna ocena przebiegu krzywych K-M dla OS wykazały brak proporcjonalności hazardów przebiegów krzywych z i bez pembrolizumabu, dlatego też zdecydowano się zaimplementować niezależne modele parametryczne dopasowane osobno do krzywych OS pembrolizumabu z leczeniem skojarzonym i samej chemioterapii (por. [REDACTED]).

W ramach przeglądu modeli dopasowania brano pod uwagę modele jednoczęściowe i dwuczęściowe. Modele jednoczęściowe nie zapewniały dobrego dopasowania zarówno dla krzywej pembrolizumabu, jak i samej chemioterapii. Testy statystyczne sugerowały, że odpowiednim punktem przelomowym dla krzywej z pembrolizumabem byłby moment 35 tygodnia, zaś dla krzywej bez pembrolizumabu moment 21 tygodnia. Modele z odcięciem w 32. tygodniu również nie stanowiły dobrego dopasowania. Wydawało się, że wspólny punkt zwrotny pojawia się dopiero w okolicach 60 tygodnia.

Jak zatem wynikało z wcześniejszych analiz, nie odnaleziono odpowiednio dobrze dopasowanego dwuczęściowego modelu parametrycznego dla przebiegu krzywych OS, co również było głównym powodem wyboru metody STM jako metody modelowania uwzględnianej

w scenariuszy podstawowym (i tym samym brak konieczności wykorzystania mniej wiarygodnych przebiegów OS w modelowaniu). W ostateczności z konieczności wyboru zdecydowano się uwzględnić model obserwacji. Jako najlepiej dopasowany wybrano model uogólniony gamma. Podsumowanie wyników dopasowania przedstawiono w Tab. 9.



Tab. 9. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu OS z uwzględnieniem odcięcia dopasowania powyżej 40 tygodni (subpopulacja z CPS ≥ 1).

Model	AIC	BIC	AIC/BIC ranking
Wykładniczy	1373,40	1376,84	6

Model	AIC	BIC	AIC/BIC ranking
Weibulla	1366,49	1373,38	5
Log-normalny	1358,22	1365,11	2
Log-logistyczny	1361,31	1368,20	3
Gompertza	1357,86	1364,75	1
Uogólniony gamma	1359,95	1370,28	4



2.7.6 Zdarzenia niepożądane

W analizie ekonomicznej zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które w badaniu KEYNOTE-826 występowały z częstością co najmniej 5% (Monk 2023, ██████████) w którymkolwiek z ramion badania. Częstość zdarzeń niepożądanych analizowano w subpopulacji chorych z CPS \geq 1. Zmniejszenie QALY wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych szacowano biorąc pod uwagę częstość zdarzeń i związane z nimi zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia oraz uwzględniając czas trwania zdarzeń niepożądanych. Wykorzystano dane bezpośrednio z badania KEYNOTE-826 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Zdarzenia niepożądane	██████████	
	██████████	██████████
Anemia	██████	██████
Zmniejszona liczba neutrofilii	██████	██████
Neutropenia	██████	██████
Zakażenie dróg moczowych	██████	██████
Nadciśnienie	██████	██████
Trombocytopenia	██████	██████
Gorączka neutropeniczna	██████	██████
Zmniejszona liczba płytek krwi	██████	██████

Zdarzenia niepożądane	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmniejszona liczba białych krwinek	[REDACTED]	[REDACTED]

2.7.7 Ryzyko zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2022 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2022). Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3.

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty leków

2.8.1.1 Koszty Keytruda®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w I linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , w trybie refundacji leku w ramach nowego programu lekowego (PL): „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2023).

Pembrolizumab na dzień 5 stycznia 2024 r. (Obwieszczenie MZ) jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w siedmiu programach lekowych:

- B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”,
- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej pembrolizumabu.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowanie preparatu Keytruda®:

- 1 fiolka 4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml.

[REDACTED]

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut (ChPL Keytruda). W modelu ekonomicznym przyjęto wariant dawkowania 200 mg co 3 tygodnie. W modelu założono również średnią intensywność dawki z badania KEYNOTE-826 wynoszącą [REDACTED], obliczoną jako iloraz średniej stosowanej dawki i średniej dawki zalecanej.

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania) (ChPL Keytruda). W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący Keytruda® będą ją stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej ToT (czasu leczenia) z badania KEYNOTE-826. Przebieg krzywej zaprezentowano na [REDACTED]. Maksymalny czas leczenia pembrolizumabem w modelu ekonomicznym ograniczono do 35 cykli (2 lata) zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-826.

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 11. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka pembrolizumabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS							
koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml	■	■	■	■	■	■	■
Z RSS							
koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml	■						

2.8.1.2 Koszty chemioterapii

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (tj. paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Powyższe schematy leczenia są zgodne ze stosowanymi w badaniu klinicznym pembrolizumabu KEYNOTE-826. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wszystkie leki stosowane obecnie w leczeniu nowotworu szyjki macicy (tj. paklitaksel, cisplatyna, karboplatyna, bewacyzumab) są refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Paklitaksel stosowano w badaniu KEYNOTE-826 w dawce 175 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu, co jest również zbieżne ze sposobami dawkowania opisanymi w innych wskazaniach w ChPL (Monk 2023, ChPL Paklitaksel, PTOK 2013). Cisplatynę w badaniu KEYNOTE-826 zastosowano w dawce 50 mg/m², zaś karboplatinę w dawce 750 mg w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu (Monk 2023, PTOK 2013). We wskazaniu raka szyjki macicy bewacyzumab jest zalecany w dawce 15 mg/kg masy ciała podawany raz na 3 tyg. we wlewie (Monk 2023, ChPL Bewacyzumab). Wartości średniej powierzchni ciała i średniej masy ciała w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 , uwzględnione w modelu ekonomicznym na podstawie wyników z badania KEYNOTE-826, opisano w Rozdz. 2.4). W ramach niniejszej analizy z uwagi na brak danych dla populacji polskiej przyjęto analogiczne wartości.

Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2023 uśredniając okres ostatniego dostępnego roku, tj. listopad 2022 - październik 2023 (DGL 2023). W przypadku bewacyzumabu brano pod uwagę dostępny, mniejszy z dwóch kosztów za mg, zakładając, że dotyczy on refundacji w ramach chemioterapii.

W modelu ekonomicznym uwzględniono średnią intensywność dawki z badania KEYNOTE-826 wynoszącą [REDACTED] odpowiednio dla paklitakselu, cisplatyny, karboplatyny i bewacyzumabu w ramieniu z pembrolizumabem oraz [REDACTED] odpowiednio dla paklitakselu, cisplatyny, karboplatyny i bewacyzumabu w ramieniu chemioterapii. Średnią intensywność dawki określono jako stosunek liczby rzeczywistych cykli leczenia do liczby spodziewanych cykli w badaniu KEYNOTE-826.

Czas leczenia poszczególnymi schematami oparto na przebiegach krzywych czasu leczenia (ToT) z badania Keynote-826 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). Zgodnie ze

wskazaniem ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu, autorzy założyli górne ograniczenie czasu stosowania schematów leczenia do 6 cykli w przypadku chemioterapii oraz 35 cykli dla bewacyzumabu (zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-826), przyjmując tożsame ograniczenie jak dla pembrolizumabu (por. Rozdz. 2.8.1.1).

2.8.1.3 Koszty podania

2.8.1.4 Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią

Podanie leku Keytruda® wraz z leczeniem skojarzonym w postaci chemioterapii będzie odbywać się w 1. dniu cyklu leczenia (21 dni) i rozliczane będzie w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 12.

Tab. 12. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 143/2023/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72

2.8.1.5 Koszty podania chemioterapii

W ramach oszacowania kosztu podania chemioterapii nie związanej z leczeniem w PL zdecydowano się uwzględnić „Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków”. Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład branych pod uwagę schematów chemioterapii są umieszczone w części A katalogu leków (Zarządzenie 165/2023/DGL ujedn). Zgodnie z opisanym dawkowaniem podanie każdego schematu chemioterapii odbywa się w ciągu jednego dnia. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 13.

Tab. 13. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 165/2023/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00

Tab. 14. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średnia intensywność dawki w ramieniu z pembrolizumabem [%]*	Średnia intensywność dawki w ramieniu chemioterapii [%]*	Maksymalna liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
paklitaksel	175 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	██████████	██████████	6	0,3379 zł	DGL 2023
cisplatyna	50 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	██████████	██████████	6	0,4782 zł	DGL 2023
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	██████████	██████████	6	0,2065 zł	DGL 2023
bewacyzumab	15 mg/kg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	██████████	██████████	35	1,7695 zł	DGL 2023

*KEYNOTE-826

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

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

[Redacted]

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

2.8.2 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnią się w zależności od stanu przed progresją i po progresji. Przed progresją wyróżniamy koszty monitorowania związane z leczeniem w ramach PL pembrolizumabu oraz koszty monitorowania poza programem w przypadku stosowania wyłącznie chemioterapii. Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnej linii leczenia, a częstość monitorowania będzie u nich taka sama jak przy leczeniu chemioterapią przed progresją, zaś część pacjentów nie będzie kwalifikować się do leczenia, a koszt związany z progresją będzie tożsamy z kosztem opieki terminalnej.

2.8.2.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

W modelu ekonomicznym założono, że koszty monitorowania chorych w nowym programie lekowym dla Keytruda® będą równe wartości średniej z wyceny rocznej diagnostyki i monitorowania leczenia w innych PL refundowanych dla preparatu Keytruda®. Oszacowania rocznego kosztu monitorowania przedstawiono w Tab. 18.

W sc. analizy wrażliwości zaprezentowano inny sposób oszacowania wyceny diagnostyki i monitorowania bazujący na średnim koszcie diagnostyki w pierwszym i kolejnym roku leczenia w PL B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”. W podobny sposób szacowano wycenę diagnostyki i monitorowania leczenia dla PL leczenia raka szyjki macicy bewacyzumabem (AOTMiT 147/2020). Oszacowanie zaprezentowano w Tab. 19.

Oprócz kosztów diagnostyki w PL w ramach kosztów monitorowania leczenia oszacowano także koszt kwalifikacji do PL, uwzględniający między innymi wykonanie badań pod kątem ekspresji PD-L1. Koszt kwalifikacji zamieszczono w Tab. 20.

Tab. 18. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Keytruda® (Zarządzenie 143/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000114	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	3 579,50
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00
5.08.08.0000131	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu lub alpelisybu lub talazoparybu lub tukatynibu lub pembrolizumabu	3 218,00
5.08.08.0000016	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem nerki	3 199,00
5.08.08.0000133	Diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi niwolumabem lub pembrolizumabem	2 956,00

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000186	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego pembrolizumabem	4 140,00
5.08.08.0000088	Diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem	3 656,96
Średnia		3 525,21

Tab. 19. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Keytruda® dla scenariusza analizy wrażliwości (Zarządzenie 143/2023/DGL ujedn.)

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000117	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej - olaparyb (1 rok terapii), niraparyb (1 rok terapii)	4 282,40
5.08.08.0000118	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej - 2 i kolejne lata terapii olaparybem lub niraparybem	2 748,40
Średnia		3 515,40

Tab. 20. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie nr 143/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł] †
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

† 1 punkt = 1 zł

2.8.2.2 Ocena skuteczności leczenia chemioterapią

Monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (por. Tab. 21). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Ponieważ monitorowanie skuteczności leczenia w PL odbywa się nie rzadziej niż co 9 tygodni, w trakcie trwania leczenia chemioterapią założono średnią częstość monitorowania (z zakresu 1 x miesiąc - 1 x 3 miesiące). Oszacowanie przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 21. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 165/2023/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40

Tab. 22. Monitorowanie skuteczności leczenia chemioterapią - koszt roczny.

Kod	Częstość monitorowania	Koszt roczny [zł]
5.08.05.0000008	Monitorowanie 1 x miesiąc	3 244,80 zł
5.08.05.0000008	Monitorowanie 1 x 3 miesiące	1 081,60 zł
Średni koszt		2 163,20 zł

2.8.2.3 Monitorowanie po zakończeniu leczenia

W modelu ekonomicznym założono, że po zakończeniu leczenia w PL lub wyłącznie chemioterapii pacjentki będą monitorowane z częstością maksymalną dla monitorowania chemioterapii, tj. raz na 3 miesiące. Założono, że będą to wizyty u onkologa lub ginekologa. Podobną metodykę przyjęto w analizie monitorowania po zakończeniu leczenia w zastosowaniu bewacyzumabu we wnioskowanym programie lekowym (AOTMiT 147/2020). Wycenę świadczenia obejmującego koszt takiej wizyty zamieszczono w Tab. 23.

Tab. 23. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.30.00.0000012	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00

2.8.2.4 Monitorowanie leczenia po progresji

Koszty monitorowania leczenia po progresji zostały oszacowane w ramach kosztów zastosowania kolejnej linii leczenia. U pacjentek, które nie kwalifikowałyby się do kolejnego leczenia nie doliczono dodatkowych kosztów, a monitorowanie utożsamiano z kosztami opieki terminalnej.

2.8.3 Kolejna linia leczenia

Część pacjentów po zakończeniu pierwszej linii leczenia otrzymuje w 2. linii leczenia chemioterapię (głównie monoterapię). W badaniu KEYNOTE-826 dane o typach i odsetkach poszczególnych terapii odnotowano dla mniej niż 32% chorych, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia. [REDACTED]

W ramach scenariusza analizy wrażliwości wykorzystano natomiast wyniki z badania KEYNOTE-826 określające procentowe udziały poszczególnych substancji czynnych stosowanych w kolejnej linii leczenia. Wyniki z badania KEYNOTE-826 zestawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

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

2.8.4 Koszty kolejnej linii leczenia

[REDACTED]

W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wariant, który określał udział procentowy poszczególnych substancji czynnych na podstawie wyników z badania KEYNOTE-826 (Monk 2023, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). Oszacowania udziałów zestawiono w [REDACTED].

Czas leczenia czterech monoterapii z badania KEYNOTE-826 (tj. bewacyzumab, karboplatyna, cisplatyna, gemcytabina) oszacowano biorąc pod uwagę czas stosowania w badaniu. Dla pozostałych monoterapii określano czas leczenia bazując na zapisach charakterystyk produktów leczniczych lub wzięto pod uwagę założenie o najkrótszym czasie trwania z badania KEYNOTE-826, tj. dla gemcytabiny.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

Tab. 29. Oszacowanie kosztów substancji czynnych stosowanych w monoterapiach w kolejnej linii leczenia.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
bewacyzumab	15 mg/kg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	1,7695 zł	DGL 2023
cisplatyna	50 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,4782 zł	DGL 2023
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,2065 zł	DGL 2023
gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	2 x na 3 tyg. (1. i 8. dzień)	0,0459 zł	DGL 2023
paklitaksel	175 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,3379 zł	DGL 2023
topotekan	0,75 mg/m ²	dożylnie	3 x na 3 tyg. (1., 2. i 3. dzień)	62,7819 zł	DGL 2023
winorelbina	30 mg/m ²	dożylnie	raz w tygodniu	2,0393 zł	DGL 2023
cemiplimab	350 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	56,1606 zł	Obwieszczenie MZ

2.8.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii lekiem Keytruda® stosowanym w leczeniu skojarzonym oraz samej chemioterapii odnotowane w badaniu KEYNOTE-826. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które w badaniu KEYNOTE-826 występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion badania w subpopulacji chorych z CPS \geq 1 (Monk 2023, por. ████████). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2022) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 30).

Tab. 30. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	8 702,87 zł
Zmniejszona liczba neutrofilii	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	8 702,87 zł
Nadciśnienie	Hospitalizacja w ramach JGP E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	2 259,68 zł
Trombocytopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	8 702,87 zł
Gorączka neutropeniczna	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	8 702,87 zł
Zmniejszona liczba płytek krwi	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Zmniejszona liczba białych krwinek	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Infekcja dróg moczowych	Hospitalizacja w ramach JGP L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych	2 312,45 zł

2.8.6 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 31) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2020 roku (Hospicjum 2020). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz taryfikacji świadczeń wg AOTMiT (Tab. 32).

Tab. 31. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2020	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2020 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	59 567	818	73	89%	4 101,87
Opieka stacjonarna	7 455	257	29	11%	9 940,04
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					4 751,26

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia

Tab. 32. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 45/2023/DSOZ ujedn.).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktu	Koszt [zł]
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	6,10 zł	342,76
5.15.00.0000149	Osobodzień w hospicjum domowym	osobodzień	1,00 zł	56,19

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

W analizie podstawowej źródłem danych o użytecznościach stanów zdrowia było badanie KEYNOTE-826, którego wyniki zostały zaimplementowane przez autorów modelu ekonomicznego. W badaniu KEYNOTE-826 oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) za pomocą generycznego kwestionariusza EQ-5D-5L. Wyniki tego kwestionariusza zostały następnie zmapowane do wyników EQ-5D-3L i na tej podstawie oszacowano użyteczności stanów zdrowia wykorzystując znany zestaw użyteczności (ang. *value set*) dla populacji brytyjskiej (van Hout 2012).

W badaniu KEYNOTE-826 w ciągu pierwszych 14 cykli leczenia pomiaru jakości życia dokonywano w pierwszym dniu cyklu. Następnie, po 14 cyklach dane zbierano co drugi cykl, pod koniec leczenia lub podczas obserwacji w ramach analizy bezpieczeństwa. Analizę statystyczną użyteczności przeprowadzono dla całej populacji; pacjentów analizowano w grupie terapeutycznej przydzielonej podczas randomizacji. Analizowana populacja dotyczyła pacjentów, którzy otrzymali dane leczenie i wypełnili co najmniej jeden kwestionariusz. Cała subpopulacja badania z CPS ≥ 1 składała się z 520 pacjentów i 7 228 dokonanych pomiarów EQ-5D.

W celu zastosowania w analizie użyteczności - kosztów, wyniki oceny jakości życia i użyteczności analizowano w ramach dwóch podejść: według statusu progresji i według czasu do zgonu.

W ramach analizy opartej o status progresji użyteczność była związana z wystąpieniem stanu progresji (przed i po progresji). Istnieje jednak ograniczenie tej analizy z uwagi na fakt, że dane o użytecznościach po progresji były zbierane rzadziej. W badaniu dane dla stanu po progresji są ograniczone, ponieważ uwzględniają tylko pomiar dokonany tuż po wystąpieniu progresji i pomijają kolejne, stopniowe pogorszenie się stanu zdrowia pacjenta, tym samym przeceniając wartość tego stanu.

W ramach drugiego podejścia z kolei zaimplementowano użyteczności w oparciu o rozkład pacjentów według różnych kategorii czasu do zgonu (tj. < 30, 30 - 90, 90 - 180, 180 - 360, ≥ 360 dni do zgonu). Podejście takie zostało opracowane przez Batty'ego i Hatswella i odzwierciedla ono spadek jakości życia pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym nowotworem w miarę zbliżania się do śmierci (Batty 2011, Hatswell 2014). Podejście to wykorzystuje do oceny więcej wyników i potencjalnie zapewnia lepsze dopasowanie do rzeczywistej oceny jakości życia w danym stanie zdrowia. Ograniczenie tej metody dotyczy tego, że użyteczności będą zależały od przeżycia całkowitego, a część danych powyżej 360 dni od dnia odcięcia danych o przeżyciu nie będą brane pod uwagę ze względu na niepewny czas do zgonu.

W modelu ekonomicznym uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3-go stopnia.

W scenariuszu podstawowym uwzględniono wyniki analizy użyteczności przeprowadzone dla subpopulacji z CPS ≥ 1. Dla każdego z dwóch opisanych wyżej podejść dopasowano kilka modeli, a następnie w oparciu o wyniki parametrów dopasowania wybrano najbardziej odpowiednie estymacje zmieniających się użyteczności. Wyniki z wybranych modeli przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Wyniki parametrów dopasowanych modeli do przebiegów użyteczności.

Rodzaj analizy	Parametry modeli	Estymacja	SE	P-value
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wykorzystane w analizie wartości użyteczności przedstawiono w Tab. 34. Użyteczności te zostały następnie dostosowane do wieku w oparciu o tablice trwania życia i algorytm opracowany przez Ara i Brazier (Ara 2010).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego poszukiwano użyteczności dla wnioskowanej populacji docelowej, zależnych od stanu progresji, aby móc je zastosować w modelu. Nie odnaleziono jednak badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tab. 34. Wyniki użyteczności wykorzystane z modelu ekonomicznym.

Rodzaj analizy	Stan zdrowia lub czas do zgonu	CPS \geq 1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 35).

Tab. 35. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr	Założenie/Wartość	
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa	NFZ	
Horyzont analizy	50 lat (utożsamiany z horyzontem dożywotnim)	
Długość cyklu w modelu	7 dni (tydzień)	
Charakterystyka populacji (CPS \geq 1)		
Średni wiek (lata)	[REDACTED]	
Średni masa ciała (kg)	[REDACTED]	
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	[REDACTED]	
Parametry kliniczne		
Przeżycie wolne od progresji	Modele dwuczęściowe (z czasem odcięcia 37 tyg.): log-logistyczne	
Czas do wystąpienia progresji	Modele dwuczęściowe (z czasem odcięcia 37 tyg.): log-logistyczne	
Przeżycie po progresji	Modele jednoczęściowe: uogólnione gamma	
Przeżycie całkowite	Modele dwuczęściowe (z czasem odcięcia 40 tyg.): log-normalny	
Ryzyko zgonu	Tablice trwania życia (GUS 2022)	
Zdarzenia niepożądane	KEYNOTE-826 ([REDACTED])	
[REDACTED]	[REDACTED]	
Parametry kosztowe		
[REDACTED]	[REDACTED]	

Parametr	Założenie/Wartość
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty za mg chemioterapii	Tab. 14
Udział schematów leczenia	[REDAKTOWANE]
Koszt podania pembrolizumabu z chemioterapią	486,72 zł (Tab. 12)
Koszt podania samej chemioterapii	390,00 zł (Tab. 13)
Kwalifikacja do PL	338,00 zł (Tab. 20)
Koszt roczny diagnostyki i monitorowania w PL	3 525,21 zł (Tab. 18)
Koszt roczny monitorowanie skuteczności chemioterapii	2 163,20 zł (Tab. 22)
Monitorowanie po zakończeniu leczenia (koszt wizyty)	44,00 zł (Tab. 23)
Koszty kolejnej linii	[REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], Tab. 29
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tab. 30
Koszty opieki terminalnej	Tab. 31
Użyteczności	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 63 460 zł (GUS 2023). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 190 380 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki eksport” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

2.12 Analiza wrażliwości

Wykonano scenariuszową analizę wrażliwości. Wykonane scenariusze dotyczyły parametrów o największej niepewności. Opis wykonanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli poniżej (Tab. 36).

Tab. 36. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOT-MiT 2016).
Horyzont analizy	Dożywotni	20 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie czasowym.
Charakterystyka populacji	Charakterystyka oparta na subpopulacji z CPS \geq 1 badania KEYNOTE-826	Charakterystyka oparta na populacji ITT badania KEYNOTE-826	Sprawdzenie efektywności kosztowej dla populacji ogólnej badania KEYNOTE-826 bez uwzględniania specyficznej subpopulacji (zgodnej z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym).
Podejście do modelowania	Model bazujący na modelu Markova i prawdopodobieństwie przejść między stanami (STM)	Model bazujący na krzywych przeżycia (PSM)	Uwzględnienie innego sposobu modelowania, również stosowanego w modelach onkologicznych.
Udział procentowy schematów leczenia w ramionach modelu		Na podstawie wyników badania KEYNOTE-826	Uwzględnienie innego rozkładu procentowego schematów leczenia.
Udział substancji w kolejnej linii leczenia		Na podstawie wyników badania KEYNOTE-826	Uwzględnienie innego rozkładu procentowego substancji czynnych stosowanych w kolejnej linii leczenia.
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	Średni koszt na podstawie wyceny innych PL dla Keytruda®	Koszt na podstawie wyceny PL w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub otrzewnej	Uwzględnienie innego sposobu szacowania kosztów diagnostyki i monitorowania w PL
Implementacja użyteczności	Użyteczności wg czasu do zgonu	Użyteczności wg stanu progresji	Uwzględnienie różnych sposobów modelowania użyteczności

2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1000 powtórzeń. Górne i dolne zakresy ograniczeń wartości parametrów zostały obliczone z wykorzystaniem danych o rodzaju przypisanego rozkładu lub, jeśli nie oznaczono takowego, przedziały wartości parametru mieściły się w zakresie +/- 10% wartości średniej. Opis rozkładów przypisanych do parametrów zamieszczono w Tab. 37, a szczegółowe informacje zawarto w arkuszu „Parameters” modelu ekonomicznego.

Tab. 37. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry rozkładów (PFS, OS, TTP, PPS)	Normalny
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	Normalny
Użyteczności stanów zdrowia	Wielowymiarowy normalny, beta
Koszty (leków, podania, RDI)	Normalny

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

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

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono cztery publikacje oceniające efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy. Opis metodyki poszczególnych analiz zestawiono w Tab. 38, a podsumowanie wyników w Tab. 39.

Tab. 38. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie
NICE TA885	UK	bd	Model typu STM (ang. <i>State transition model</i>)	SoC rozumiane jako chemioterapia z dodatkiem lub bez bewacyzumabu	50 lat	3,5% (dla kosztów i wyników klinicznych)
CADTH 2023	Kanada	bd	Model typu STM (Semi-Markov model)	SoC rozumiane jako chemioterapia z dodatkiem lub bez bewacyzumabu	40 lat	1,5% (dla kosztów i wyników klinicznych)
Shi 2022	USA	bd	Model typu PSM (ang. <i>Partitioned survival model</i>)	SoC rozumiane jako chemioterapia z dodatkiem lub bez bewacyzumabu	30 lat	3,0% (dla kosztów i wyników klinicznych)
Barrington 2022	USA	bd	Nie sprecyzowano typu modelowania, wspomniano jedynie o modelu do analizy decyzyjnej	Chemioterapia z dodatkiem bewacyzumabu (CB)	Do czasu progresji	bd

bd: brak danych; CB: chemioterapia plus bewacyzumab

Agencja NICE wydała pozytywną, warunkową rekomendację dla zastosowania pembrolizumabu z chemioterapią z lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy w porównaniu ze standardową terapią tj. chemioterapią z lub bez bewacyzumabu w ramach finansowania przez *Cancer Drugs Fund*. Szczegółowe wyniki dotyczące zyskanego efektu zdrowotnego w postaci QALY oraz kosztów całkowitych nie zostały jednak udostępnione w dokumentacji wniosku. W analizie Komisji oceniającej uzyskano ICUR na poziomie £ 95 529/QALY, co w przeliczeniu wynosi ok. 493 tys. zł/QALY.

Kanadyjska agencja CADTH oceniła wniosek refundacyjny dla pembrolizumabu w raku szyjki macicy w 2023 r. Keytruda® otrzymała pozytywną, warunkową rekomendację agencji w tym wskazaniu. Analizę CUA ocenioną przez CADTH przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie i uzyskano wynik ICUR na poziomie ok. \$ 273 tys. (ok. 841 tys. zł/QALY).

Zarówno ocena agencji NICE, jak i CADTH, zwracają uwagę na modelowanie krzywych przeżycia do progresji i czasu do progresji, które mają znaczenie w kontekście wyniku uzyskanego efektu zdrowotnego. Z uwagi na niedojrzałość danych klinicznych parametr ten obciążony jest niepewnością. Obie agencje zwracają jednak uwagę, że uzyskanie bardziej dojrzałych wyników klinicznych może przyczynić się do zniwelowania niepewności w zakresie modelowania przeżycia do progresji oraz przeżycia całkowitego, a tym samym przyczyni się do bardziej wiarygodnego oszacowania efektywności kosztowej. Różnice w parametrach modelowania względem niniejszej analizy nie pozwalają na bezpośrednie porównanie obu wyników.

Analiza Shi 2022 przeprowadzona w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 w 30-letnim horyzoncie czasowym prowadziła do wyniku ICUR na poziomie ok. \$ 253 tys. (ok. 1,025 mln zł/QALY).

W analizie Barrington 2022 porównywano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu z chemioterapią z lub bez bewacyzumabu (CP i CPB) z efektywnością kosztową chemioterapii z bewacyzumabem. W Tab. 39 przytoczono wyniki analizy zaprezentowane dla danych z subpopulacji badania KEYNOTE-826 z CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 1 . Wyniki pokazują, że zastosowanie pembrolizumabu z chemioterapią jest efektywne kosztowo względem zastosowania chemioterapii z bewacyzumabem (przy WTP równym \$ 100 000/QALY). Z kolei w porównaniu pembrolizumabu z chemioterapią i bewacyzumabem względem zastosowania chemioterapii z bewacyzumabem, CPB będzie efektywne kosztowo jeśli koszt na cykl pembrolizumabu zmniejszyłby się z \$ 12 080 na \$ 4 644.

Opisanych powyżej wyników analiz Shi 2022 i Barrington 2022 nie da się w sposób bezpośredni porównać z wynikami niniejszej analizy. W publikacji Barrington 2022 porównywano się z chemioterapią z bewacyzumabem oraz rozdzielono zastosowanie chemioterapii i pembrolizumabu z lub bez bewacyzumabu. Z kolei analiza Shi 2022 odnosi się do kosztów leków z perspektywy płatnika w USA oraz nie korzysta z bezpośrednich danych pacjentów z badania KEYNOTE-826, jak ma to miejsce w niniejszej analizie.

Tab. 39. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	ICUR (zł*/QALY)
NICE TA885	Płatnika	£ 95 529 (492 557 zł/QALY)
CADTH 2023	Płatnika	\$ 272 958 (841 120 zł/QALY)
Shi 2022	Płatnika	\$ 253 322 (1 025 473 zł/QALY)

Kod publikacji	Perspektywa analizy	ICUR (zł*/QALY)
Barrington 2022	Płatnika	\$ 63,666 (257 726 zł/QALY)
		**\$ 234,500 (949 279 zł/QALY)
* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 4,0481 zł, 1 CAD = 3,0815, 1 GBP = 5,1561) w dniu 28.06.2023 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego https://nbp.pl/ ;		

CP: pembrolizumab plus chemioterapia; CPB: pembrolizumab plus chemioterapia plus bewacyzumab;
**Jeśli koszt pembrolizumabu na cykl zmalałby z \$ 12 080 na \$ 4 644 wówczas ICUR CPB względem CP byłby mniejszy niż \$ 100 000/QALY i tym samym efektywny kosztowo.

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych prognozujących parametry kliniczne (por. Rozdz. 2.7).

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

[Redacted content]

[REDACTED]

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

Pembrolizumab (Keytruda®) w 1. linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy
– analiza ekonomiczna

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

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

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[Redacted content]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

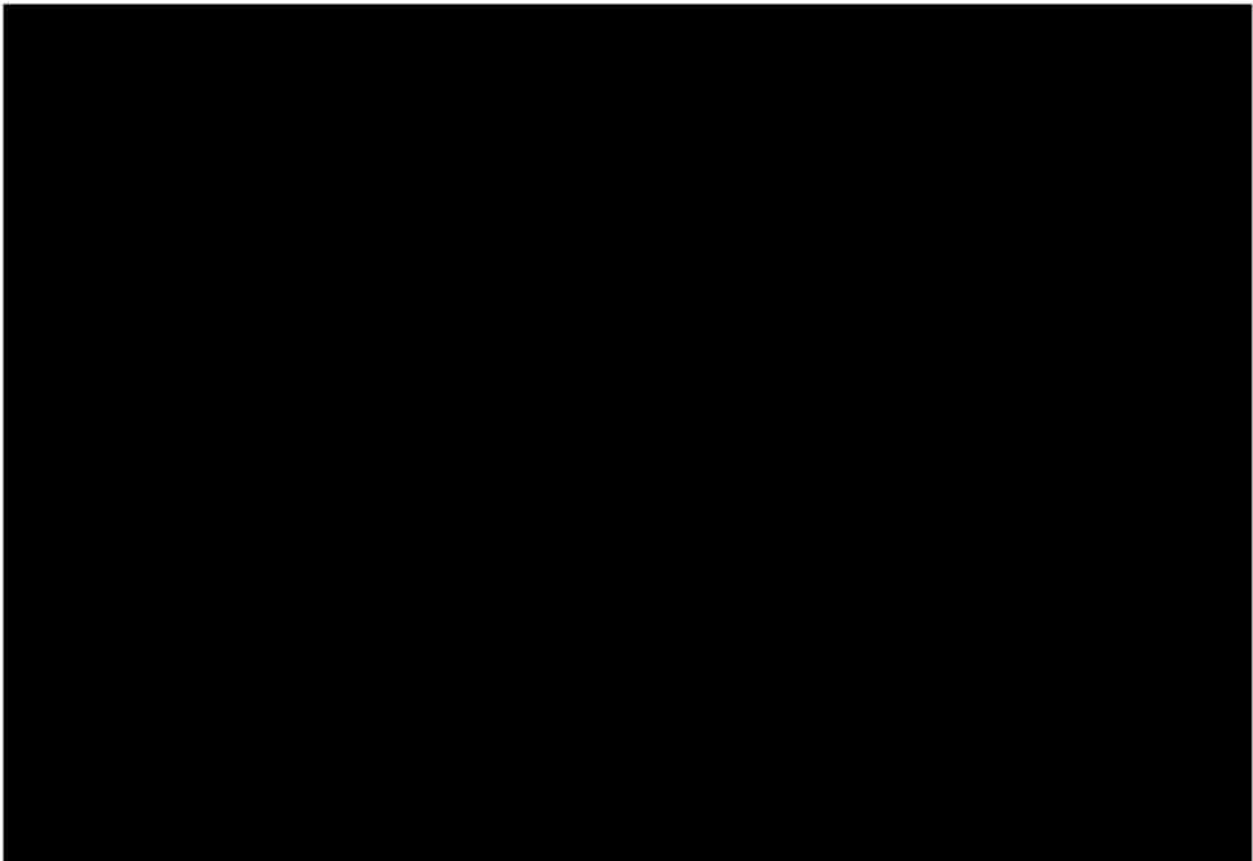
Wyniki analizy probabilistycznej (Tab. 46) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii oceniono na [REDACTED]

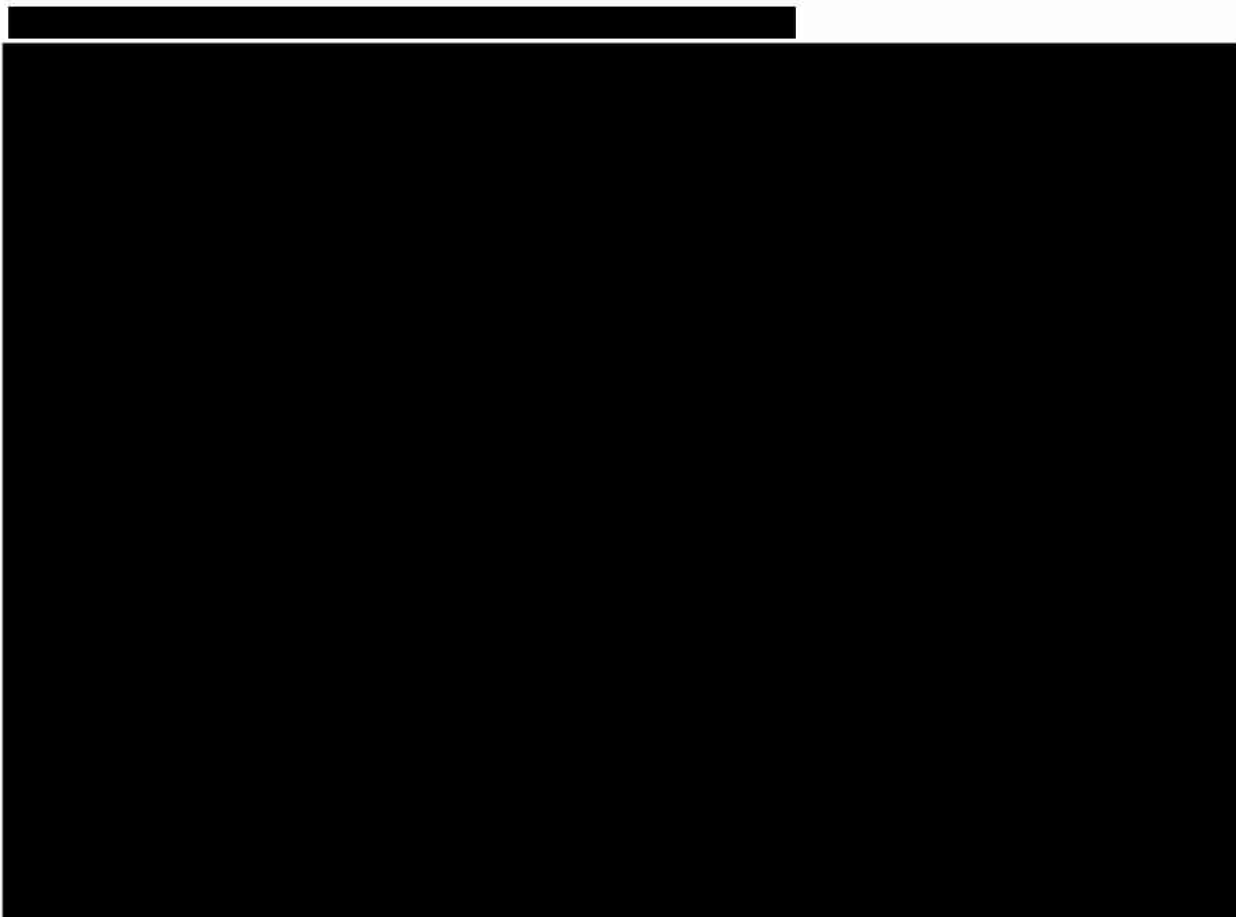
[REDACTED] Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na [REDACTED] i [REDACTED].

[REDACTED]

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

[REDACTED]





4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (szczególnie PFS, TTP, OS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie KEYNOTE-826). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Ekstrapolacji dokonano jednak z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. W scenariuszu podstawowym analizy ponadto wybrano taki sposób modelowania (STM), który ograniczałby niepewność związaną z zastosowaniem i tym samym ekstrapolacją niedojrzałych wyników przeżycia całkowitego (OS).

Kolejnym ograniczeniem analizy ekonomicznej może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach chemioterapii oraz leczeniem w kolejnych liniach leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Niepewność odnośnie udziału procentowego poszczególnych schematów leczenia zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

Innym ograniczeniem analizy wydaje się być wycena kosztu diagnostyki i monitorowania choroby w ramach programu lekowego. Obecnie nie jest znana wycena diagnostyki i monitorowania w zaproponowanym PL, dlatego koszt ten szacowano w oparciu o średnią wycenę diagnostyki z innych PL, w których Keytruda® jest refundowana, a które zawierają zbliżoną charakterystykę monitorowania choroby. Niepewność takiego oszacowania zaadresowano w ramach sc. analizy wrażliwości, w którym wzięto pod uwagę wycenę kosztu diagnostyki i monitorowania w PL dla raka jajnika, raka jajowodu lub otrzewnej.

5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią porównano z efektywnością kosztową zastosowania samej chemioterapii.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano dwa możliwe sposoby modelowania kohortowego: 1) bazujący na modelowaniu z krzywych przeżycia (PSM) i 2) bazujący na modelu Markova i prawdopodobieństwie przejść między stanami (STM). W ramach scenariusza podstawowego analizy przyjęto modelowanie STM. Standardowy dla onkologii model Markova określa prawdopodobieństwa przejść między trzema stanami zdrowia: przed progresją, po progresji, zgon. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty leków, koszty podania, monitorowania leczenia, działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności według różnych kategorii czasu do zgonu.

Analizę przeprowadzono dla 50-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć. Horyzont utożsamiany z dożywoć jest właściwy z uwagi na przewlekły charakter choroby, a także wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Wyniki przedstawiono łącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak współpłacenia przez pacjentów za leki, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest SoC rozumiane jako stosowanie chemioterapii: paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Wytyczne kliniczne w I linii leczenia przetrwałego, nawracającego lub przerzutowego raka szyjki macicy rekomendują stosowanie kombinacji chemioterapii opartej na związkach platyny ± bewacyzumab. Najczęściej wymieniane schematy leczenia obejmują kombinacje chemioterapii cisplatyna/karboplatyna plus paklitaksel (APD 2023). [REDACTED]

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową (1. linia leczenia). Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania KEYNOTE-826 i wykorzystano dane dla subpopulacji, u której CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (Monk 2023, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Badanie KEYNOTE-826 jest randomizowanym badaniem III fazy, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy (Monk 2023). Badanie KEYNOTE-826

było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu tj. krzywych PFS, TTP, PPS, OS, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami w modelu. Czas leczenia szacowano z kolei na podstawie przebiegów krzywych ToT. Do wyznaczenia parametrów klinicznych wykorzystano dane z badania KEYNOTE-826 dla subpopulacji z CPS \geq 1. Z uwagi na niedojrzałość danych klinicznych ekstrapolowano przebiegi krzywych w ramach horyzontu analizy. Do ekstrapolacji PFS, TTP, OS wykorzystano modele dwuczęściowe, w których część danych pochodziła bezpośrednio z badania, a dalszy ciąg przebiegu krzywej modelowano dopasowanym rozkładem. Do ekstrapolacji PPS wykorzystano model jednocząściowy. Analiza podstawowa uwzględniała zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się w badaniu KEYNOTE-826 z częstotliwością co najmniej 5%.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy. [REDACTED]

[REDACTED] Niepewność związaną z oceną kosztów diagnostyki i monitorowania choroby w PL oraz oceną kosztów chemioterapii zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-826. Użyteczności w modelu zaimplementowano według różnych kategorii czasu do zgonu (tj. < 30, 30 - 90, 90 - 180, 180 - 360, \geq 360 dni do zgonu). Podejście to wykorzystuje do oceny więcej wyników niż w przypadku podejścia zależnego od stanu z/bez progresji i umożliwia zapewnienie lepszego dopasowania do rzeczywistej oceny jakości stanu zdrowia. W modelu uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych co najmniej 3-go stopnia. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy. Odnaleziono 4 publikacje (NICE TA885, CADTH 2023, Shi 2022, Barrington 2022). Wyników odnalezionych analiz nie da się jednak bezpośrednio porównać z wynikami niniejszej analizy z uwagi na różniące parametry modelowania, dane kliniczne (nie korzystano w nich z bezpośrednich danych pacjentów z badania KEYNOTE-826) czy niewłaściwy komparator.

[REDACTED]

[Redacted text block]

6 Wnioski

Zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , i którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią ogólnoustrojową, wiąże się z istotnym, dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowymi wydatkami w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. [REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna dla zastosowania preparatu Keytruda® zapewni chorym dostęp do skutecznej i innowacyjnej terapii w leczeniu raka szyjki macicy w Polsce.

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji docelowej:

- MEDLINE (PubMed): do 06.06.2023;
- EMBASE: do 06.06.2023.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji ochrony technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez dwóch badaczy (■■■■■■■■■■), a następnie sprawdzona przez trzeciego (■■■■■■■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjne strategie (Tab. 47 i Tab. 48). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez trzy osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełnione o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji pracy Ryc. 23.

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	Analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	Pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1
<i>Rodzaj interwencji:</i>	Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią
<i>Ograniczenia językowe:</i>	Angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 4 publikacje zawierających analizy ekonomiczne pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu raka szyjki macicy (Tab. 50). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 49.

Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 06.06.2023.

1.	„Uterine Cervical Neoplasms” [MeSH Terms]	84 913
2.	cervical [tw]	298 328
3.	cervix [tw]	73 046
4.	#2 OR #3	320 329
5.	cancer* [tw]	2 261 931

6.	neoplasm* [tw]	3 256 613
7.	carcinoma* [tw]	1 007 171
8.	#5 OR #6 OR #7	4 034 111
9.	#4 AND #8	149 942
10.	#1 OR #9	149 942
11.	"pembrolizumab" [Supplementary Concept]	3 818
12.	pembrolizumab [tw]	8 726
13.	Keytruda [tw]	124
14.	lambrolizumab [tw]	23
15.	"MK-3475" [tw]	58
16.	"MK 3475" [tw]	58
17.	"MK3475" [tw]	50
18.	"SCH-900475" [tw]	2
19.	"SCH 900475" [tw]	2
20.	"SCH900475" [tw]	0
21.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	8 757
22.	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 105
23.	„Quality of Life”[Mesh]	266 534
24.	„Value of Life”[Mesh]	5 806
25.	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	15 645
26.	„Models, Economic”[Mesh]	16 210
27.	„Markov Chains”[Mesh]	15 948
28.	„Monte Carlo Method”[Mesh]	32 152
29.	„Decision Trees”[Mesh]	12 280
30.	economic* [tw]	791 619
31.	cost* [tw]	884 163
32.	costing* [tw]	6 533
33.	costly [tw]	45 595
34.	costed [tw]	497
35.	price* [tw]	48 595
36.	pricing* [tw]	7 290
37.	pharmacoeconomic* [tw]	4 961
38.	„quality of life” [tw]	429 261
39.	qol* [tw]	52 256
40.	hrqol* [tw]	23 626
41.	“Quality adjusted life year*” [tw]	23 822
42.	qaly* [tw]	14 295
43.	cba [tw]	27 934
44.	cea [tw]	26 892

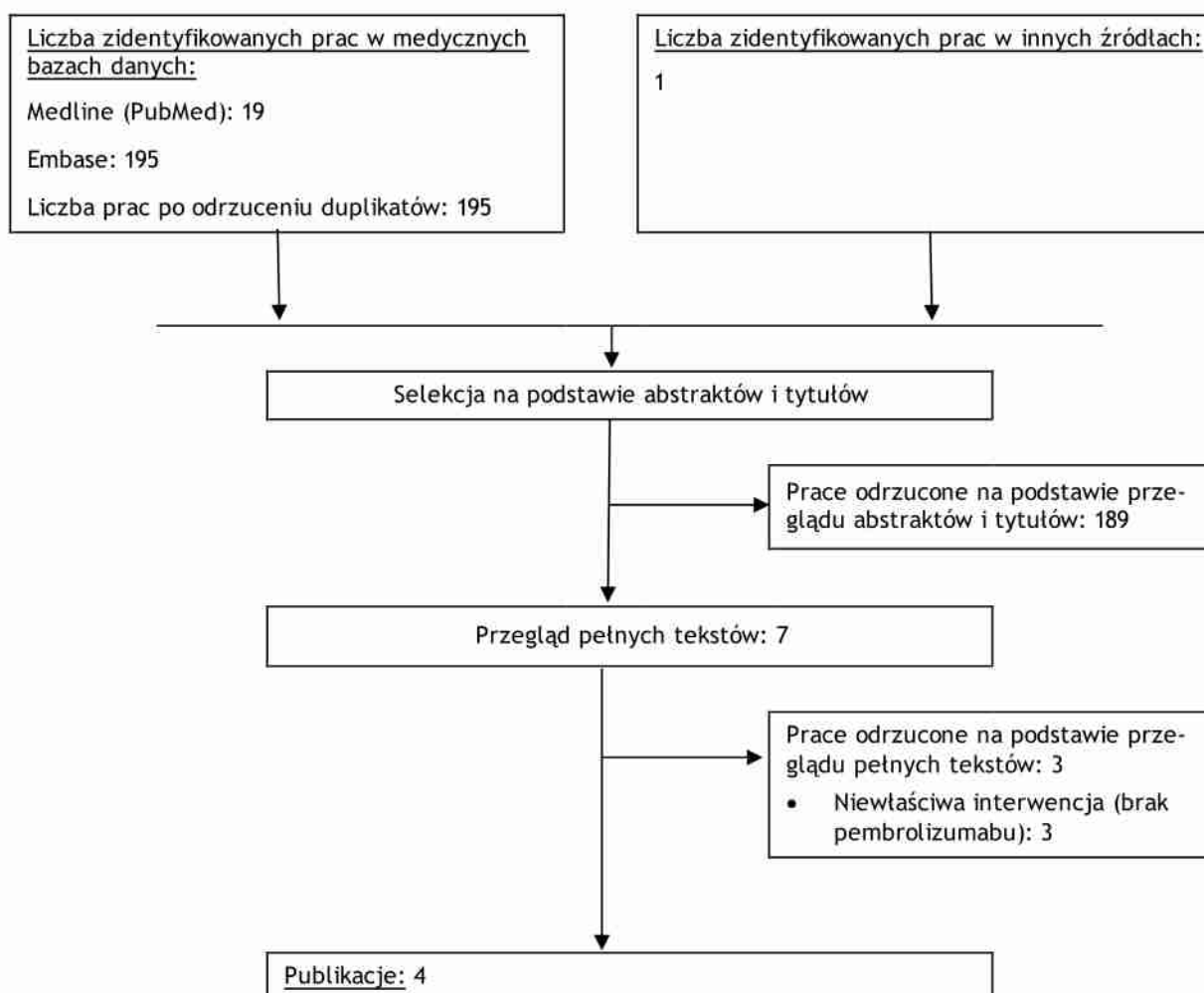
45.	cua [tw]	1 686
46.	utilit* [tw]	265 269
47.	markov* [tw]	36 085
48.	„monte carlo” [tw]	68 274
49.	„decision tree” [tw]	12 300
50.	„decision model” [tw]	2 247
51.	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #45 or #46 or #47 or #47 or #48 or #49 or #50	2 155 848
52.	#10 AND #21 AND #51	19

Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 06.06.2023.

1.	Cervical Cancer'/exp	119 310
2.	cervical:ab,kw,ti	348 764
3.	cervix:ab,kw,ti	68 404
4.	#2 OR #3	385 326
5.	cancer*:ab,kw,ti	3 214 293
6.	neoplasm*:ab,kw,ti	354 346
7.	carcinoma*:ab,kw,ti	1 059 182
8.	#5 OR #6 OR #7	3 943 321
9.	#4 AND #8	158 202
10.	#1 OR #9	190 347
11.	pembrolizumab'/exp	34 638
12.	pembrolizumab:ab,kw,ti	18 181
13.	Keytruda:ab,kw,ti	313
14.	lambrolizumab:ab,kw,ti	36
15.	MK-3475':ab,kw,ti	268
16.	MK 3475':ab,kw,ti	268
17.	MK3475':ab,kw,ti	275
18.	SCH-900475':ab,kw,ti	1
19.	SCH 900475':ab,kw,ti	1
20.	SCH900475':ab,kw,ti	0
21.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	36 212
22.	#10 AND #21	984
23.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	794 707
24.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	674 599
25.	value of life':ab,ti AND [embase]/lim	295
26.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	32 633
27.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	19 991
28.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	329 077
29.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	810 238

30.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	54 241
31.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 758
32.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	6 305
33.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	71 819
34.	quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	6 284
35.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	33 494
36.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	33 622
37.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	23 964
38.	cba':ab,ti AND [embase]/lim	12 526
39.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	35 896
40.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 448
41.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	310 777
42.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	28 669
43.	monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	40 981
44.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	191 459
45.	cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	90 385
46.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	8 292
47.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	2 584 476
48.	#22 AND #47	195

Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 49. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Klag N, Walter AC, Sheely KM, Manahan KJ, Geisler JP. Is the routine use of bevacizumab in the treatment of women with advanced or recurrent cancer of the cervix sustainable? Clinicoecon Outcomes Res. 2016 Jun 21;8:287-91.	Niewłaściwa interwencja (brak pembrolizumabu)
Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer - State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. Gynecol Oncol. 2018 Mar;148(3):609-621.	Niewłaściwa interwencja (brak pembrolizumabu)
Phippen NT, Leath CA 3rd, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: is it cost-effective? Gynecol Oncol. 2015 Jan;136(1):43-7.	Niewłaściwa interwencja (brak pembrolizumabu)

Tab. 50. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
CADTH 2023	Canadian Journal of Health Technologies Reimbursement Review. Pembrolizumab (Keytruda). Therapeutic area: Persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. March 2023, Volume 3, Issue 3.
NICE TA885	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer https://www.nice.org.uk/guidance/ta885 [dostęp: 17.06.2023].
Barrington 2022	Barrington DA, Riedinger C, Haight PJ, Tubbs C, Cohn DE. Pembrolizumab with or without bevacizumab for recurrent or metastatic cervical cancer: A cost-effectiveness analysis. <i>Gynecol Oncol.</i> 2022 Jun;165(3):500-505.
Shi 2022	Shi Y, Chen J, Shi B, Liu A. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab for treatment of US patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2022 Feb;164(2):379-385.

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 27.06.2023;

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (█). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 51). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 24).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

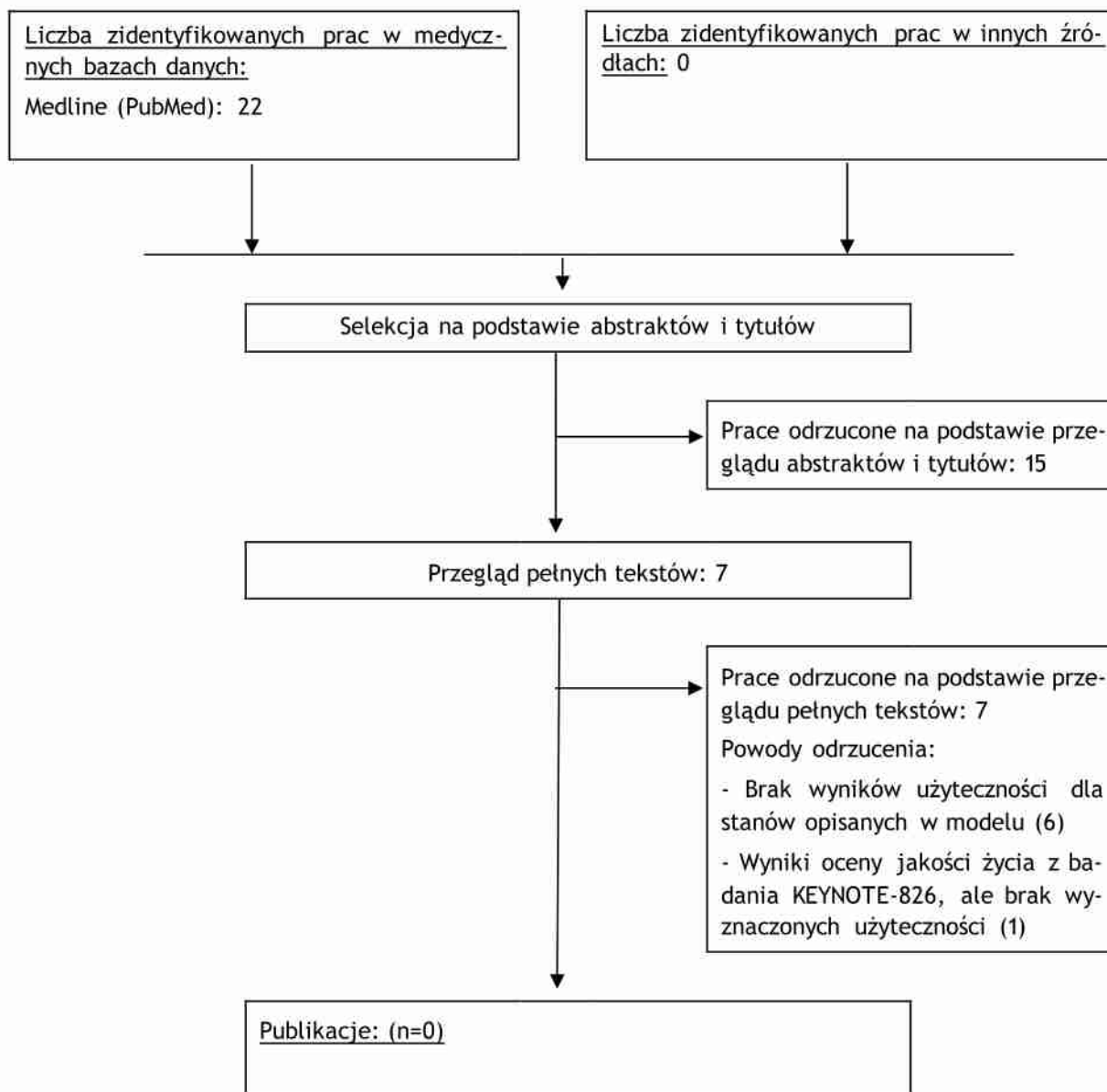
<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	Pacjenci z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy z ekspresją PD-L1 z CPS \geq 1
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających podane kryteria włączenia. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 52.

Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 27.06.2023.

1.	„Uterine Cervical Neoplasms” [MeSH Terms]	85 052
2.	cervical [tw]	299 000
3.	cervix [tw]	73 127
4.	#2 OR #3	321 028
5.	cancer* [tw]	2 270 368
6.	neoplasm* [tw]	3 264 074
7.	carcinoma* [tw]	1 009 666
8.	#5 OR #6 OR #7	4 044 972
9.	#4 AND #8	150 288
10.	#1 OR #9	150 288
11.	EQ 5D [tw]	12 357
12.	EQ5D [tw]	9 285
13.	EuroQoL [tw]	8 145
14.	EQ-5D-3L [tw]	1 662
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14	16 484
16.	#10 AND #15	62
17.	(#10 AND #15) Filters: from 2018 - 2023	22

Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 52. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Monk BJ, Tewari KS, Dubot C. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Apr;24(4):392-402.	Publikacja zawiera wyniki oceny jakości życia z badania KEYNOTE-826, nie zawiera jednak dokładnych oszacowań użyteczności związanych z opisywanymi w modelu stanami zdrowia.
Kucnerowicz K, Pietrzak A, Cholewiński W, Martenka P, Marszałek A, Burchardt E, Strzesak E. The quality-adjusted life-years in the oncological patients' health-related quality of life. <i>Sci Rep.</i> 2022 Aug 9;12(1):13562.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Park J, Kim Y, Kim J, Kang S, Kim K, Kim JH, Moon HS, Lee EJ, Hur SY, Kim Y. Health-Related Quality of Life of Patients with Cervical Cancer According to the Duration of Treatment and Cancer Progression. <i>Asian Pac J Cancer Prev.</i> 2022 Jun 1;23(6):1945-1950.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu. Brak istotności statystycznej w wynikach zależnych od czasu od diagnozy w subpopulacji z nawracającym rakiem szyjki macicy.
Shah R, Nwankwo C, Kwon Y, Corman SL. Economic and Humanistic Burden of Cervical Cancer in the United States: Results from a Nationally Representative Survey. <i>J Womens Health (Larchmt).</i> 2020 Jun;29(6):799-805.	Brak wyników użyteczności dla wszystkich stanów opisanych w modelu.
Yani G, Chauhan AS, Rai B, Ghoshal S, Srinivasan R, Prinja S. Health-related quality of life among cervical cancer patients in India. <i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2020 Dec;30(12):1887-1892.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu. Brak istotności statystycznej w wynikach jakości życia zależnej od stopnia zaawansowania nowotworu.
Zhao M, Pu X, Yan YJ, Zhang S, Long X, Luo L, Li Z. The quality of life in women with cervical cancer and precancerous lesions of Han and ethnic minorities in Southwest China. <i>BMC Cancer.</i> 2021 Oct 16;21(1):1110.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu. Brak istotności statystycznej w wynikach jakości życia zależnej od stopnia zaawansowania nowotworu.
Katanyoo K, Thavorncharoensap M, Chaikledkaew U, Riewpaiboon A. A comparison of six approaches for measuring utility values among patients with locally advanced cervical cancer. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2022 Jan;22(1):107-117.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.

7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie tablic trwania życia w 2022 roku (Tab. 53). Ze względu na fakt, że populację docelową stanowią kobiety, w Tab. 53 uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu wyłącznie dla kobiet.

Tab. 53. Tablice trwania życia (GUS 2022).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu Kobiety	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu Kobiety
0	0,00327	51	0,00262
1	0,00031	52	0,00289
2	0,00021	53	0,00321
3	0,00016	54	0,00355
4	0,00013	55	0,00392
5	0,00011	56	0,00433
6	0,00010	57	0,00479
7	0,00010	58	0,00530
8	0,00009	59	0,00588
9	0,00010	60	0,00654
10	0,00010	61	0,00727
11	0,00011	62	0,00807
12	0,00013	63	0,00891
13	0,00015	64	0,00981
14	0,00017	65	0,01076
15	0,00020	66	0,01177
16	0,00022	67	0,01286
17	0,00025	68	0,01407
18	0,00027	69	0,01542
19	0,00028	70	0,01693
20	0,00029	71	0,01862
21	0,00030	72	0,02053
22	0,00030	73	0,02266
23	0,00030	74	0,02503
24	0,00031	75	0,02768
25	0,00031	76	0,03067
26	0,00032	77	0,03403
27	0,00034	78	0,03786
28	0,00036	79	0,04230
29	0,00038	80	0,04750
30	0,00041	81	0,05358
31	0,00044	82	0,06073
32	0,00048	83	0,06910
33	0,00051	84	0,07870

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
	Kobiety		Kobiety
34	0,00056	85	0,08950
35	0,00060	86	0,10149
36	0,00065	87	0,11447
37	0,00071	88	0,12828
38	0,00077	89	0,14288
39	0,00083	90	0,15827
40	0,00091	91	0,17441
41	0,00098	92	0,19130
42	0,00107	93	0,20894
43	0,00118	94	0,22721
44	0,00130	95	0,24598
45	0,00143	96	0,26508
46	0,00158	97	0,28434
47	0,00175	98	0,30358
48	0,00193	99	0,32264
49	0,00214	100	0,34134
50	0,00236	-	

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 54 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / 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.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2023) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 11 grudnia 2023 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• 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;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 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 / Tabela
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> 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. 	Nie dotyczy
<p>§ 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.</p>	Rozdział 2.14
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 7.2
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do oszacowań; 	Rozdział 2.12
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 2.3
<p>§ 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.</p>	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2.
<p>§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none">wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego w sc. podstawowym: model Markowa (STM).....	12
Ryc. 2. Oznaczenia wszystkich możliwych przejść pomiędzy stanami w modelu STM.	13
Ryc. 3. Charakterystyka określania prawdopodobieństwa stanów zdrowia w modelu PSM.	14
.....	17
.....	18
.....	18
.....	19
.....	20
.....	20
.....	21
.....	21
.....	22
.....	22
.....	23
.....	24
.....	25
.....	25
.....	26
.....	27
.....	29
.....	59
.....	60
Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).....	70
Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	73

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.....	9
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie KEYNOTE-826, subpopulacja z CPS \geq 1, N=548 i populacja ITT, N=616).	11
Tab. 3. Równania dla oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami.	13
Tab. 4. Oszacowanie prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w modelu PSM.....	14
Tab. 5. Dane kliniczne uwzględniane w wybranych podejściach do modelowania.	16
Tab. 6. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu PFS z uwzględnieniem odcięcia dopasowania powyżej 37 tygodni (subpopulacja z CPS \geq 1).	18
Tab. 7. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu TTP z uwzględnieniem odcięcia dopasowania powyżej 37 tygodni (subpopulacja z CPS \geq 1).	20
Tab. 8. Wyniki dopasowania jednoczęściowych modeli parametrycznych do przebiegu PPS (subpopulacja z CPS \geq 1).....	23
Tab. 9. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu OS z uwzględnieniem odcięcia dopasowania powyżej 40 tygodni (subpopulacja z CPS \geq 1).....	25
.....	27
Tab. 11. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.	30
Tab. 12. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 143/2023/DGL ujedn.....	32
Tab. 13. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 165/2023/DGL ujedn.....	32
Tab. 14. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.....	33
.....	33
.....	33
.....	34
Tab. 18. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Keytruda® (Zarządzenie 143/2023/DGL ujedn.).....	35
Tab. 19. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL dla Keytruda® dla scenariusza analizy wrażliwości (Zarządzenie 143/2023/DGL ujedn.)	36
Tab. 20. Koszt kwalifikacji do PL (Zarządzenie nr 143/2023/DGL ujedn.).....	36
Tab. 21. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 165/2023/DGL ujedn.).....	36
Tab. 22. Monitorowanie skuteczności leczenia chemioterapią - koszt roczny.....	37

Tab. 23. Koszt wizyty kontrolnej po zakończeniu leczenia (Zarządzenie 103/2023/DSOZ ujedn.).....	37
.....	38
.....	38
.....	38
.....	39
.....	39
Tab. 29. Oszacowanie kosztów substancji czynnych stosowanych w monoterapiach w kolejnej linii leczenia.	41
Tab. 30. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022).....	42
Tab. 31. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).	43
Tab. 32. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 45/2023/DSOZ ujedn.)...	43
Tab. 33. Wyniki parametrów dopasowanych modeli do przebiegów użyteczności.	44
Tab. 34. Wyniki użyteczności wykorzystane z modelu ekonomicznego.	45
Tab. 35. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	45
Tab. 36. Scenariusze analizy wrażliwości.....	47
Tab. 37. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	48
Tab. 38. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.	49
Tab. 39. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.	50
.....	53
.....	54
.....	54
.....	56
.....	57
.....	58
.....	59
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 06.06.2023.	66
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 06.06.2023.	68
Tab. 49. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	70
Tab. 50. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	71

Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 27.06.2023.	72
Tab. 52. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	74
Tab. 53. Tablice trwania życia (GUS 2022).....	75
Tab. 54 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).	77

GUS 2022	Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2022 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html [dostęp: 04.01.2024].
GUS 2023	https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html [dostęp: 4.01.2024].
Hatswell 2014	Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, et al. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. <i>Health and quality of life outcomes</i> 2014;12(1):140.
Hospicjum 2020	Stowarzyszenie Hospicjum im. Św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2020. http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/05/Sprawozdanie-Merytoryczne-i-Finansowe-Hospicjum-2020.pdf [dostęp: 01.06.2023].
Monk 2023	Monk BJ, Colombo N, Tewari KS et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. <i>J Clin Oncol.</i> 2023;41(36):5505-5511. doi: 10.1200/JCO.23.00914. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37910822.
NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer. Version 1.2023. April 28, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf [dostęp: 10.05.2023].
NFZ 2022	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2022 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 04.01.2024].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 04.01.2024].
PTG 2015	Nowak-Markowitz E, Basta A, Kotarski J i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. <i>Ginekol Pol.</i> 2015, 86, 712-714.
PTGO 2021	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej. Rak szyjki macicy - rekomendacje w oparciu o Wytyczne ESGO-ESTRO-ESP dotyczące raka szyjki macicy.
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Mądry R, Kornafel J. Nowotwory kobiecego układu płciowego. Publikacja w dniu 01.03.2013.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Van Hout 2012	van Hout BJ, M F; Feng Y-S; Kohlmann T; Busschbach J; Golicki, D; Lloyd, A; Scalone, L; Kind, P; Pickard AS. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. <i>Value in Health</i> 2012;15(5):708-15.
Zarządzenie nr 45/2023/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 45/2023/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna

	i hospicyjna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1724/ [dostęp: 04.01.2024].
Zarządzenie nr 103/2023/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 103/2023/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1906/ [dostęp: 04.01.2024].
Zarządzenie nr 143/2023/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 143/2023/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2030/ [dostęp: 04.01.2024].
Zarządzenie nr 165/2023/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 165/2023/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2066/ [dostęp: 04.01.2024].