

Analiza Ekonomiczna

KEYTRUDA (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę MSD Polska Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili innego konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 21 maja 2024 r.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA EKONOMICZNA	10
1 Cel analizy.....	11
2 Problem decyzyjny	11
2.1 Populacja	11
2.2 Oceniana interwencja.....	12
2.3 Komparatory.....	13
2.4 Efekty zdrowotne.....	14
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Keytruda i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
4 Metodyka analizy ekonomicznej	18
4.1 Strategia analityczna.....	18
4.2 Perspektywa analizy.....	19
4.3 Schemat obliczeń w modelu i czas do zakończenia leczenia	19
4.4 Długość cyklu modelu	21
4.5 Horyzont czasowy.....	21
4.6 Dyskontowanie	22
4.7 Ocena kosztów.....	22
4.7.1 Ceny jednostkowe leków.....	23
4.7.2 Dawkowanie leków	23
4.7.3 Koszty podania leków.....	24
4.7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	25
4.7.5 Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia	27
5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	27
5.1 Analiza podstawowa	27
5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	28
6 Walidacja modelu.....	29
6.1.1 Walidacja wewnętrzna	29
6.1.2 Walidacja konwergencji	30
6.1.3 Walidacja zewnętrzna	30
7 Wyniki analizy podstawowej	30

7.1	Analiza minimalizacji kosztów (CMA).....	30
7.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	30
7.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	32
7.2	Wyniki analizy progowej	33
8	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)	34
8.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	34
8.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	36
9	Obliczenia wynikające z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.....	39
10	Ograniczenia analizy	40
11	Dyskusja	41
12	Wnioski końcowe	43
13	Załączniki.....	44
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	44
13.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	44
13.2.1	Metodyka.....	44
13.2.1.1	Cel.....	44
13.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	44
13.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	45
13.2.3	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	46
13.2.4	Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA	48
13.3	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	52
13.4	Dane z przetargów na dostawy leków z 2024 r.	54
	Spis Tabel	55
	Spis Wykresów	56
	Piśmiennictwo	57

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja oceny technologii medycznych i taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CH	Cena hurtowa
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CPS	łączny wynik pozytywny (z ang. <i>Combined positive score</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament gospodarki lekami
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. <i>Deficient Mismatch Repair</i>)
DOS	Dostarlimab
EC	Rak endometrium (z ang. <i>Endometrial Cancer</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MSI-H	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability-High</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy fundusz zdrowia
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death receptor-1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PD-L2	Ligand receptora programowanej śmierci 2 (z ang. <i>programmed death-ligand 2</i>)
PEMBRO	Pembrolizumab
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i>)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

PLD	<i>pegylated liposomal doxorubicin</i>
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i>)
Q3W	schemat dawkowania co 3 tygodnie
Q6W	schemat dawkowania co 6 tygodni
QALY	Wskaźnik stanu zdrowia pacjenta, wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>Quality-adjusted life year</i>)
RDI	rzeczywista intensywność dawkowania (z ang. <i>relative dose intensive</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
ToT	Czas leczenia (z ang. <i>Time on Treatment</i>)
TTTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time to treatment discontinuation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii, w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Analiza została wykonana na zlecenie firmy MSD Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu Keytruda przeprowadzono z wykorzystaniem modelu obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji i dobór komparatora oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Keytruda ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorosłe chore na nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H lub z dMMR.

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Keytruda, zawierający pembrolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą stosowania produktu leczniczego Keytruda w schemacie 200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Jako komparator dla leku Keytruda przyjęto immunoterapię dostarlimabem, finansowaną ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego B.148. Dostarlimab stosowany jest w infuzji dożylnej w schemacie 500 mg co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1 000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach, z analogicznymi jak dla pembrolizumabu kryteriami zakończenia leczenia.

Ze względu na brak dowodów na różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). W ramach analizy uwzględniono koszty nabycia leków, a także koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu. W modelu przyjęto horyzont 2 letni (24 miesiące).

Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Keytruda otrzymano od Zleceniodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją produktu Keytruda obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równolegle w dwóch

wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Cenę efektywną dostarlimabu oszacowano na podstawie aktualnego na dzień złożenia wniosku obwieszczenia MZ i odnalezionych najnowszych danych przetargowych.

Wyceny jednostkowe świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego w związku z podaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem leczenia zaczerpnięto z aktualnego zarządzenia NFZ.

W analizie modelowano czas leczenia na podstawie krzywej Kaplan'a-Meier'a dla pembrolizumabu z badania *KEYNOTE-158*, do której dopasowano modele parametryczne standardowo stosowane w analizach przeprowadzanych dla chorób nowotworowych: log-logistyczny, wykładniczy, Weibull'a, Gompertz'a i log-normalny. Na podstawie kryteriów AIC i BIC oraz oceny wizualnej dopasowania jako najlepszy wybór uznano krzywą log-logistyczną, która odniesiono do obu ramion analizy.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono jako porównanie całkowitego kosztu terapii ocenianą interwencją oraz komparatorem, w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMIT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023).

Wyniki

Analiza z uwzględnieniem RSS

W wariancie podstawowym analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), średni całkowity koszt leczenia chorych na raka endometrium oszacowano na [REDACTED] (pembrolizumab) i 514,7 tys. zł (dostarlimab) w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Keytruda [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Największą zmianę względem analizy podstawowej uzyskano w wariancie nieuwzględniającym krzywej czasu leczenia TTTD (obniżenie kosztu inkrementalnego względem analizy podstawowej [REDACTED]) oraz w wariantach zakładających obniżenie ceny dostarlimabu o 20% i 30% (wzrost kosztu inkrementalnego kolejno o [REDACTED] i [REDACTED]).

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariancie podstawowym analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), koszt leczenia produktem Keytruda jest [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Analiza wrażliwości

Poza wariantem zakładającym przyjęcie RDI w obu ramionach analizy na poziomie 90%, w którym inkrementalny koszt [REDACTED], monoterapia pembrolizumabem [REDACTED] od leczenia dostarlimabem. Największy wzrost wydatków względem analizy podstawowej odnotowano w wariantcie zakładającym obniżenie ceny dostarlimabu o 30% ([REDACTED]).

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzieloną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną produktu leczniczego Keytruda.

Analiza progowa

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Keytruda [REDACTED] chorych na raka endometrium z MSI-H lub dMMR

w porównaniu z dostarlimabem (koszt pembrolizumabu [REDACTED]).

W przypadku wariantu bez uwzględnienia RSS, koszt leczenia produktem Keytruda [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Objęcie refundacją pembrolizumabu w monoterapii nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium pozwoli na zwiększenie dostępu do skuteczniejszych form terapii w ramach leczenia celowanego. Szansą na leczenie dla chorych z cechą MSI-H/dMMR są zwłaszcza immunoterapie, gdyż u tych chorych odnotowuje się jednocześnie zwiększoną ekspresję receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) oraz jego liganda, PD-L1, zarówno na komórkach nowotworowych, jak i limfocytach naciekających. Poszerzenie programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” o pembrolizumab dla pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z cechą MSI-H/ dMMR znacząco poszerzyłoby możliwości zastosowania skutecznego i bezpiecznego leczenia ukierunkowanego dedykowanego tej grupie chorych.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) w monoterapii, w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w ramach programu lekowego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy MSD Polska Sp. z o. o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda, 4 ml a. 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,

w ramach programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Keytruda 2024*.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Keytruda 2024*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Keytruda ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Keytruda ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią chore na nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H, z ang. *microsatellite instability high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR, z ang. *mismatch repair deficient*).

Rozważana populacja docelowa zawiera się w zakresie wskazań klinicznych, w których zarejestrowany jest pembrolizumab na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Keytruda*).

Zgodnie z proponowanym programem lekowym, główne kryteria kwalifikowania pacjentek z rakiem endometrium do leczenia pembrolizumabem w monoterapii obejmują:

- potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium \geq IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;
- niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii (w przypadku pembrolizumabu)
- wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę;
- zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability high*, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu;
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii;
- wiek 18 lat i powyżej;
- stan sprawności 0-1 według skali ECOG;

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Keytruda 2024*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Keytruda, zawierający pembrolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza (*ChPL Keytruda*).

Preparat Keytruda występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej. Jedna fiołka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii (*ChPL Keytruda*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Keytruda 2024*).

Rozważana populacja zawiera się w populacji włączonej do badania klinicznego *KEYNOTE-158* (opis badania zob. *AKL Keytruda 2024*), w której oceniano efektywność leczenia pembrolizumabem pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi (w tym chore z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium). Chore na raka endometrium otrzymywały leczenie pembrolizumabem w monoterapii w schemacie 200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, przez 35 cykli (około 2 lata) lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Dawkowanie to jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego Keytruda – zgodnie z ChPL, zalecana dawka pembrolizumabu 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*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (*AOTMiT 2016*).

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Keytruda 2024*) za komparator właściwy dla wnioskowanej terapii lekiem Keytruda uznano **dostarlimab**, aktualnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do *MZ 11/12/2023*) u pacjentek z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq IIIB) rakiem endometrium

o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę, ze zidentyfikowaną obecnością dMMR lub MSI-H.

Dostarlimab (produkt leczniczy Jemperli), tak jak pembrolizumab, jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1). Jedna fiolka z 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 500 mg dostarlimabu. Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg dostarlimabu (*ChPL Jemperli*).

Dostarlimab jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1 000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach. Podawanie dostarlimabu należy kontynuować według zalecanego schematu do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (*ChPL Jemperli*).

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Keytruda 2024*).

2.4 Efekty zdrowotne

Z uwagi na charakter przyjętej techniki analitycznej (analiza minimalizacji kosztów; szczegółowe omówienie w Rozdziale 4.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając – w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną (*AKL Keytruda 2024*) – brak różnic w efektywności klinicznej pembrolizumabu oraz dostarlimabu.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Keytruda i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Keytruda jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach następujących programów lekowych (*MZ 18/03/2024*):

- „B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18 – C20)”, w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

- „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)” oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia):
 - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 \geq 50% – pembrolizumab w monoterapii,
 - rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $<$ 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
 - rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $<$ 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną;
- „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC), we wskazaniach:
 - leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu,
 - leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC);
- „B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” w ramach leczenia adiuwantowego chorych na raka nerki;
- „B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, we wskazaniu płaskonabłonkowy rak jamy ustnej, gardła lub krtani (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32):
 - Leczenie pembrolizumabem dorosłych pacjentów z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi:
 - a) ekspresja CPS \geq 1 – pembrolizumab w monoterapii w przypadku wolnej progresji oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem,
 - b) ekspresja CPS \geq 1 – pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w przypadku dynamicznej progresji lub nasilonych dolegliwości i objawów zależnych od nowotworu (możliwość uzyskania szybszej odpowiedzi indukowanej przez chemioterapię);

- „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, we wskazaniach:
 - zaawansowany płaskonabłonkowy rak przełyku (ESCC): leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PDL-1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia),
 - zaawansowany gruczolakorak przełyku (EAC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (AEG): leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia);
- „B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, we wskazaniu leczenia czerniaka skóry lub błony śluzowej w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV lub leczenia uzupełniającego czerniaka skóry lub błon śluzowych;
- „B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53), we wskazaniu leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Produkt leczniczy Keytruda 25 mg/ml umieszczony jest w grupie limitowej „1143.0, Pembrolizumab”. Obecne warunki finansowania pembrolizumabu w ramach wymienionych powyżej programów lekowych podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Keytruda (MZ 18/03/2024).

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 [^]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
-------------	------------------	---------------------	---------------------	------------------------------	---	--------------------	---------------------------

Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	13 039,48 zł	14 082,64 zł	14 927,60 zł	14 927,60 zł	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.; <8>B.159.	bezpłatny	0 zł
--	--------------	--------------	--------------	--------------	--	-----------	------

[^] termin wejścia w życie decyzji: <1><6>2023-03-01/<2><7>2023-01-01/<5>2022-09-01/<3>2023-07-01/<4>2023-09-01/<5>2024-04-01

Zgodnie z wnioskiem stanowiącym przedmiot niniejszej analizy, wnioskowane jest rozszerzenie wskazań, w których pembrolizumab jest objęty refundacją, o wskazanie do leczenia nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w ramach programu lekowego.

**Keytruda
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Keytruda obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), [REDACTED]

Wnioskowane warunki refundacji leku Keytruda podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 2. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Keytruda.

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Keytruda
Substancja czynna	pembrolizumab
Dawka	25 mg/ml
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka a 4 ml (100 mg pembrolizumabu)
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDACTED]
Cena hurtowa ²⁾	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto ³⁾	[REDACTED]
Grupa limitowa	Obecnie istniejąca grupa limitowa „1143.0, Pembrolizumab”
Podstawa limitu w grupie	tak
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]
Poziom odpłatności	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł

[REDACTED]

1) Wnioskowana cena hurtowa pomniejszona o marżę hurtową naliczoną od ceny zbytu netto;

2) Wnioskowana cena hurtowa;

3) Cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8% od ceny hurtowej);

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Keytruda 2024*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (*AKL Keytruda 2024*).

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Keytruda wykonano za pomocą kalkulatora obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Kalkulator ten stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Analiza ekonomiczna spełnia polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*).

Zgodnie z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej, skuteczność oraz bezpieczeństwo pembrolizumabu i dostarlimabu są do siebie zbliżone. W związku z niniejszą argumentacją, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu Keytruda względem dostarlimabu uznano **analizę minimalizacji kosztów** (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). W ramach przyjętej techniki uwzględniono koszty związane z terapią w ramach programu lekowego (koszty leków, podania, badania genetycznego oraz diagnostyki i monitorowania leczenia).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Keytruda, dla której koszty porównywanej interwencji są równe.

Ze względu na brak badań klinicznych, dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad technologiami opcjonalnymi w rozważanym wskazaniu należy uznać, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym, w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach dotyczących metodyki niniejszej analizy.

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023) oraz wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono z perspektywy **podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (PPP), uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na brak wykazanych różnic w skuteczności produktu leczniczego Keytruda względem dostarlimabu, w analizie nie rozważano perspektywy społecznej.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii EC (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

4.3 Schemat obliczeń w modelu i czas do zakończenia leczenia

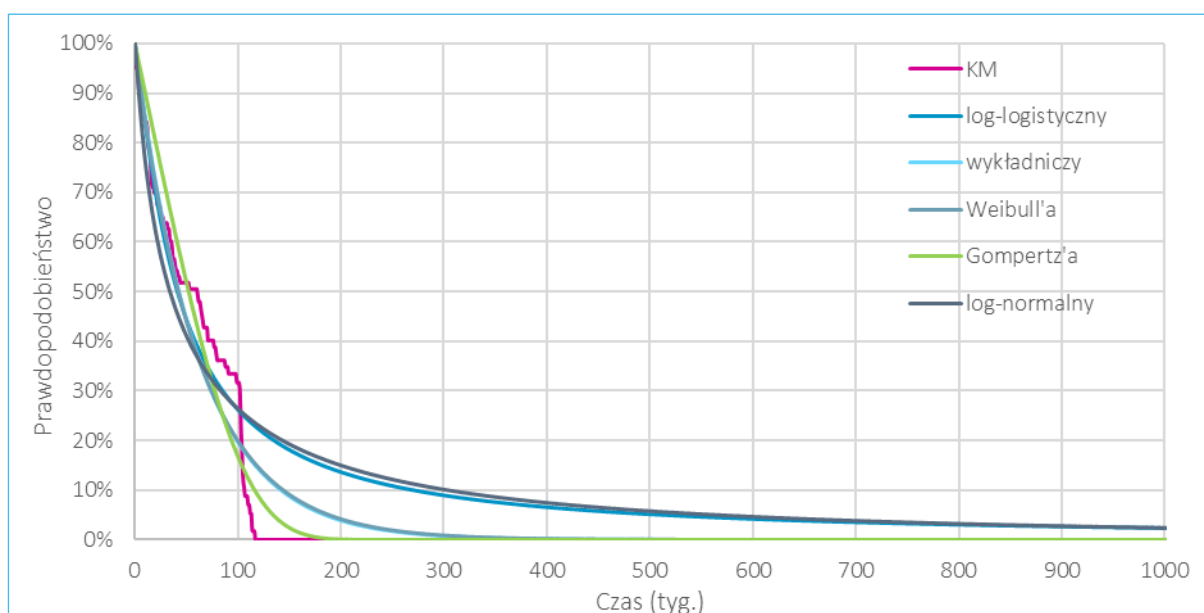
Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel. Przeprowadzono obliczenia kosztów leczenia biologicznego (pembrolizumab, dostarlimab) w tygodniowych cyklach obliczeniowych, w przyjętym horyzoncie czasowym. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów

ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie nawrotowego lub zaawansowanego EC, z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz komparatora.

W celu dokładnego oszacowania kosztów ponoszonych w związku z leczeniem raka endometrium, w obliczeniach odniesiono się do czasu leczenia pacjentów w badaniu *KN-158* (data odcięcia danych 15 października 2021 r.) w kohorcie pacjentek z rakiem endometrium.

Do krzywych Kaplan'a-Meier'a dopasowano modele parametryczne standardowo stosowane w modelowaniu przeżycia i czasu leczenia w chorobach nowotworowych: wykładniczy, Weibull'a, Gompertz'a, log-logistyczny i log-normalny. Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowane krzywe.

Wykres 1. Modele parametryczne dopasowane do krzywej Kaplan'a-Meier'a dla PEMBRO.



Kolejna tabela prezentuje ocenę dopasowania modeli parametrycznych według kryterium dopasowania Akaike (AIC) oraz według kryterium Bayesowskiego (BIC), a także medianę i średni czas leczenia dopasowanych krzywych.

Tabela 3. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie ToT pacjentów leczonych pembrolizumabem z powodu raka endometrium.

Model parametryczny	AIC	BIC	Mediana ToT [tyg.]	Średnia ToT [tyg.]
wykładniczy	353,7	355,4	42	62
Weibull'a	353,1	356,5	42	62
log-normalny	366,2	369,7	34	128
log-logistyczny	361,7	365,2	41	128

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Model parametryczny	AIC	BIC	Mediana ToT [tyg.]	Średnia ToT [tyg.]
Gompertz'a	355,3	358,7	52	59

Bazując wyłącznie na ocenie kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem cechuje się model wykładniczy, jednakże na podstawie wizualnej oceny dopasowania jako najlepszy model uznano model **log-logistyczny**.

Ze względu na niewykazanie różnic między porównywanymi interwencjami (zob. *AKL Keytruda 2024*), w celu zachowania spójności w obliczeniach w obu ramionach analizy, przyjęty model parametryczny odniesiono również do obliczeń w ramieniu dostarlimabu. Nieodnaleziono przy tym szczegółowych danych dotyczących czasu trwania leczenia dostarlimabem.

Całkowity średni koszt przypadający na jednego leczonego pacjenta obliczano jako sumę (po tygodniowych cyklach w 2-letnim horyzoncie czasowym) iloczynów kosztu leczenia w jednym cyklu oraz odsetka pacjentów pozostających na terapii do określonego cyklu (tygodnia).

4.4 Długość cyklu modelu

Kalkulacje kosztów terapii przeprowadzono w cyklach o długości 1 tygodnia. Ze względu na różny rytm stosowania immunoterapii w rozważanym wskazaniu – 3 lub 6 tyg. dla pembrolizumabu (*ChPL Keytruda*) oraz 3 tyg. w pierwszych 4 cyklach, a następnie 6 tyg. dla dostarlimabu (*ChPL Jemperli*), przyjęty cykl obliczeniowy umożliwił precyzyjną kalkulację kosztów immunoterapii w programie lekowym.

Ze względu na fakt, że oceniane interwencje są podawane w pierwszym dniu cyklu, w modelu nie stosowano korekty połowy cyklu dla kosztów leczenia w programie.

4.5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (*AOTMiT 2016*).

Ze względu na charakter analizy (analiza minimalizacji kosztów), w analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dodatkowo długość przyjętego horyzontu czasowego pozwoli na uwzględnienie całkowitych kosztów dostarlimabu, w przypadku którego schemat dawkowania ulega zmianie z 500 mg co 3 tygodnie na 1 000 mg co 6 tygodni począwszy od 5 cyklu terapii.

4.6 Dyskontowanie

Immunoterapia chorych z rakiem endometrium może być kontynuowana przez okres przekraczający 1 rok, w związku z czym w obliczeniach kosztów przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%, naliczaną od drugiego roku obliczeniowego.

4.7 Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych (koszty związane z leczeniem raka endometrium):

- koszty porównywanych interwencji (pembrolizumab, dostarlimab),
- koszty podania leków,
- koszty identyfikacji MSI-H/dMMR,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

W analizie pominięto koszty ponoszone po zakończeniu leczenia w programie, gdyż z uwagi na brak istotnych różnic w skuteczności porównywanych immunoterapii, koszty dalszego leczenia po progresji i opieki terminalnej nie będą stanowić kosztów różniących (zatem nie wpływają na wyniki inkrementalne). W ramach równolegle przeprowadzonej analizy klinicznej (*AKL Keytruda 2024*) nie wykazano różnic w bezpieczeństwie między porównywanymi komparatorami, z tego względu odstąpiono również od szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ, MZ i danych przetargowych:

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2024 r. (*MZ 18/03/2024*),
- platforma zakupowa dla podmiotów publicznych (*platformazakupowa.pl*).

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

4.7.1 Ceny jednostkowe leków

Ceny jednostkowe produktu leczniczego Keytruda z perspektywy płatnika publicznego przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3), tj. na poziomie limitu finansowania w grupie „1143.0, Pembrolizumab” (wariant bez uwzględnienia RSS) [REDACTED] – szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 4. Cena jednostkowa produktu leczniczego Keytruda, wariant z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (MZ 18/03/2024, dane od Wnioskodawcy).

Prezentacja	Cena za 1 mg, z uwzględnieniem RSS	Cena za 1 mg, bez uwzględnienia RSS
Keytruda 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[REDACTED]	149,28 zł

Ponieważ dostarlimab został objęty refundacją w leczeniu raka endometrium we wrześniu bieżącego roku (termin wejścia w życie decyzji 01.09.2023 r.; MZ 20/10/2023), cenę efektywną (jednostkową) produktu leczniczego Jemperli przyjęto na podstawie obowiązującego rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ 18/03/2024). Założenie to potwierdzają również odnalezione dane przetargowe dla dostarlimabu, w których cena jednostkowa leku jest identyczna z ceną zamieszczoną w obwieszczeniu MZ (zob. Załącznik 13.4).

Tabela 5. Cena jednostkowa produktu leczniczego Jemperli (MZ 18/03/2024).

Prezentacja	Cena za 1 mg
Jemperli 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, cena za 1 mg	55,35 zł

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji.

4.7.2 Dawkowanie leków

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania ocenianej interwencji oraz komparatora, oparte na charakterystykach produktów leczniczych (ChPL Keytruda, ChPL Jemperli) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatora.

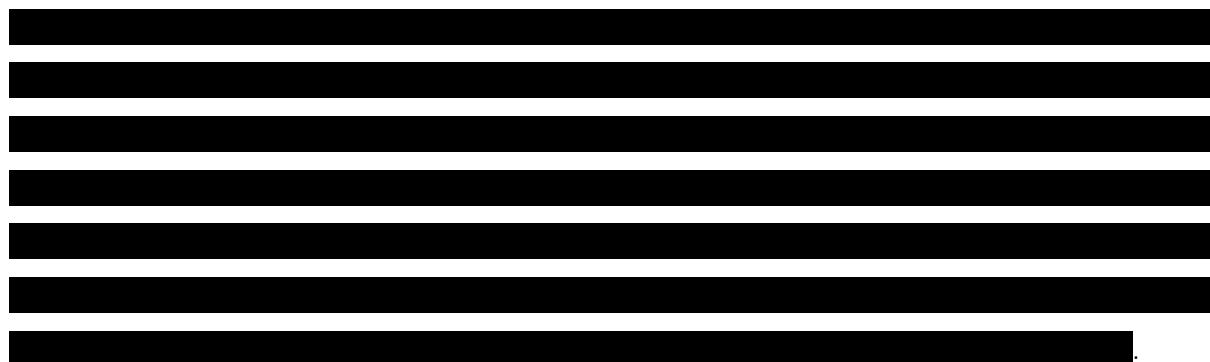
Substancja czynna	Dawkowanie	
	Dawka leku podawana w cyklu	Długość cyklu immunoterapii
pembrolizumab	200 mg	21 dni
	400 mg	42 dni
dostarlimab	500 mg przez pierwsze 4 cykle [^]	21 dni
	1 000 mg od 5. cyklu [^]	42 dni

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

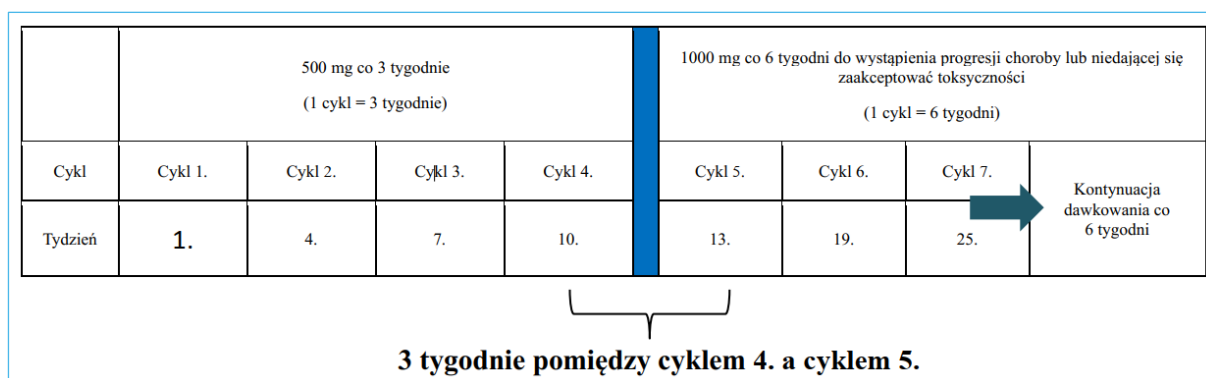
^ 3 tygodnie pomiędzy cyklem 4. a cyklem 5.

Zgodnie z *ChPL Keytruda*, jak i wnioskowanym programem lekowym, pembrolizumab w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium może być podawany w dwóch alternatywnych schematach leczenia: w dawce 200 mg (2 fiołki x 100 mg) co 3 tygodnie (21 dni) lub w dawce 400 mg (4 fiołki x 100 mg) co 6 tygodni (42 dni), w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia.



Dostarlimab w leczeniu raka endometrium zalecany jest do podawania w infuzji dożyłnej w następującym schemacie: 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1 000 mg co 6 tygodni (*ChPL Jemperli*) – schemat podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 2. Schemat dawkowania u pacjentek leczonych dostarlimabem (*ChPL Jemperli*).



Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o planowe dawkowanie leków, tj. bez uwzględnienia ewentualnego opóźnienia lub pominięcia dawki rozważanych terapii. Wpływ pominięcia dawek na wyniki analizy testowano w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości (zob. Rozdział 5.2).

4.7.3 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej zestawiono wartości punktowe oraz koszty świadczeń, w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT (*AOTMiT WT.543.7.2023*).

Tabela 7. Świadczenia związane z podaniem leku.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia	Źródło
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	108,16		177,38 zł	
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł*	798,22 zł	NFZ 7/2024/DGL

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,64 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (*AOTMiT WT.543.7.2023*, *AOTMiT 05/06/2023*).

Zarówno pembrolizumab jak i dostarlimab podawane są w infuzji dożylniej. W związku z tym, koszt cyklu podania terapii odnośnie ocenianej interwencji oraz komparatora przyjęto na poziomie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego, której koszt po uwzględnieniu aktualnej średniej ceny punktu rozliczeniowego wynosi 798,22 zł (zał. 1 do *NFZ 7/2024/DGL*, *AOTMiT WT.543.7.2023*). Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczono w każdym dniu podawania leków w cyklu, tj. w pierwszym dniu każdego cyklu immunoterapii.

4.7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki, zarówno w trakcie leczenia pembrolizumabem jak i dostarlimabem składają się badanie identyfikacji MSI-H/dMMR, wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie.

Na podstawie analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Jemperli (*AWA Jemperli 2023*) przyjęto koszt badania genetycznego na poziomie kosztu świadczenia 5.53.01.0005003 „Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” oraz koszt dwóch hospitalizacji pacjenta. Szczegółowe oszacowanie kosztów testowania pacjentów przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Oszacowanie kosztów identyfikacji MSI-H/dMMR.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia	Źródło
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434	1,72 zł	4 186,48 zł	NFZ 37/2024/DSOZ

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł	798,22 zł	NFZ 7/2024/DGL
Całkowity koszt identyfikacji MSI-H/dMMR			5 782,92 zł	Na podstawie AWA Jamperli 2023

Koszt badania genetycznego oszacowano na 5 782,92 zł. Został on naliczony jednorazowo w pierwszym cyklu obliczeniowym w obu ramionach analizy.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego (zob. *APD Keytruda 2024*) monitorowanie leczenia pembrolizumabem poprzez wykonywanie odpowiednich badań diagnostycznych powinno odbywać się co 3 lub co 6 tygodni (tzn. przed każdym podaniem, w zależności od wybranego schematu podawania) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące, natomiast monitorowanie leczenia dostarlimabem powinno się wykonywać co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące (zał. B.148. do *MZ 11/12/2023*).

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia preparatem Keytruda jest analogiczny do zakresu diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia raka endometrium (zał. B.148. do *MZ 11/12/2023*).

W związku z tym, kwotę ryczałtu za diagnostykę w pierwszym oraz kolejnych latach leczenia w programie przyjęto na poziomie wyceny aktualnych świadczeń (zał. 2 do *NFZ 7/2024/DGL*) – szczegóły w tabeli poniżej. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT (*AOTMiT WT.543.7.2023*).

Tabela 9. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka endometrium (zał. 2 do *NFZ 7/2024/DGL, AOTMiT WT.543.7.2023*).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Cena punktu rozliczeniowego	Ryczałt roczny (zł)
5.08.08.0000225	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 1 rok terapii	3 302,8		5 416,59 zł
5.08.08.0000226	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 2 i kolejny rok terapii	1 622,4	1,64 zł	2 660,74 zł
Koszty łącznie (bez dyskontowania)				8 026,16 zł
Koszty łącznie (z uwzględnieniem dyskontowania)				7 901,89 zł

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych przyjęto, że ryczałt roczny podczas leczenia raka endometrium jest rozliczany proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjentek w programie, co wynika z faktu, że leczenie w programie nie jest z góry limitowane i może przekraczać okres 1 roku.

**Keytruda
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Koszt diagnostyki w modelu naliczono w przedziałach tygodniowych w przyjętym horyzoncie czasowym (5 416,59 zł/52 tyg. = 104,17 zł/tydz. oraz 2 660,74 zł/52 tyg. = 51,17 zł) w okresie pozostawania chorych na terapii (czas całkowity leczenia do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności wyznaczony na podstawie krzywej czasu leczenia).

Omawiane założenia są wspólne dla obu schematów leczenia porównywanych w modelu.

4.7.5 Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leczenia w przeliczeniu na 3-tygodniowe cykle stosowania pembrolizumabu i dostarlimabu, z uwzględnieniem kosztów podania leków oraz diagnostyki ujętych w programie lekowym w leczeniu raka endometrium.

Tabela 10. Zestawienie kosztów terapii nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR w przeliczeniu na cykl immunoterapii (z RSS).

Kategoria kosztu/parametr	Pembrolizumab				Dostarlimab		
	Q3W		Q6W		500 mg/3 tyg.	1 000 mg/6 tyg.	
Okres	Rok1	Rok 2+	Rok1	Rok 2+	Cykl 1-4	Cykl 5+ (Rok 1)*	Rok 2+
Immunoterapia	████████	████████	████████	████████	27 674 zł	55 349 zł	55 349 zł
Podanie leków w programie	798 zł	798 zł	798 zł	798 zł	798 zł	798 zł	798 zł
Diagnostyka w programie	313 zł	154 zł	625 zł	154 zł	313 zł	625 zł	307 zł
łącznie	████████	████████	████████	████████	28 785 zł	56 772 zł	56 454 zł
Koszt badania genetycznego**	5 783 zł		5 783 zł		5 783 zł		

* przerwa między cyklem 4. a 5. wynosi 3 tygodnie

** koszt naliczany jednorazowo w pierwszym cyklu obliczeniowym

5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

5.1 Analiza podstawowa

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Tabela 11. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry globalne		
Perspektywa analizy (Rozdział 4.2)	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy (Rozdział 4.5)	2 lata (24 miesiące)	Założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu obliczeniowego modelu (Rozdział 4.4)	1 tydzień (7 dni)	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów (Rozdział 4.6)	5%	AOTMiT 2016
Parametry kosztowe		
Keytruda 25 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, cena za 1 mg	Z RSS: ██████████ Bez RSS: 149,28 zł/mg	MZ 18/03/2024, dane od Wnioskodawcy
Koszty podania pembrolizumabu i dostarlimabu	798,22 zł /cykl immunoterapii	NFZ 7/2024/DGL, AOTMiT WT.543.7.2023
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	5 782,92 zł	NFZ 7/2024/DGL, NFZ 142/2023/DSOZ, AOTMiT WT.543.7.2023
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	Rok 1: 5 416,59 zł Rok 2: 2 660,74 zł	NFZ 7/2024/DGL, AOTMiT WT.543.7.2023
Zużycie zasobów		
Schemat dawkowania pembrolizumabu (Rozdział 2.2)	<ul style="list-style-type: none"> 200 mg co 21 dni (3 tyg.) 400 mg co 42 dni (6 tyg.) 	ChPL Keytruda
Schemat dawkowania dostarlimabu (Rozdział 2.3)	500 mg co 3 tyg. przez pierwsze 4 cykle [^] , następnie 1 000 mg co 6 tyg.)	ChPL Jemperli
Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia pembrolizumabem	██████████ ██████████	████████████████████
Krzywa czasu leczenia TTTD	model log-logistyczny	założenie własne

5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty zamieszczone w poniższej tabeli. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2024 r. (MZ 24/10/2023), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej.

Tabela 12. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
1	Dyskontowanie kosztów	tak (5%)	nie (0%)	AOTMiT 2016
2		tak (5%)	tak (6%)	

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
3	Rozliczenie podania leków w programie lekowym	798,22 zł	177,38 zł	podanie leków w programie lekowym w ramach wizyty ambulatoryjnej
4	RDI	PEMBRO: 100% DOS: 100%	PEMBRO: 90% DOS: 90%	założenie własne uwzględniające pominięcie dawek leków w trakcie leczenia
5	Udziały schematów leczenia PEMBRO	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6		[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	Krzywa leczenia TTTD	model log-logistyczny	model Gompertza	krzywa o najkrótszym średnim czasie leczenia
8			model wykładniczy	model najlepiej dopasowany wg kryteriów AIC/BIC
9	Cena dostarlimabu	55,35 zł/mg	44,28 zł/mg	założenie własne zakładające obniżenie ceny dostarlimabu o 20%
10			38,74 zł/mg	założenie własne zakładające obniżenie ceny dostarlimabu o 30%
11	Ceny punktów rozliczeniowych	Ceny punktów aktualne na 2023 r., oszacowane na podstawie AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023	wzrost o 10%	założenie własne zakładające wzrost wyceny punktów rozliczeniowych
12	Krzywa czasu leczenia TTTD	Uwzględnij krzywą TTTD w analizie	Nieuwzględnienie krzywej TTTD w analizie	dawkowanie leków zgodnie z ChPL Keytruda i ChPL Jemperli

6 Walidacja modelu

6.1.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości (załącznik do analizy ekonomicznej, zob. Rozdział 13.3),
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,

- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

6.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leczenia pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR. W wyniku przeglądu odnaleziono 3 badania ekonomiczne oraz 3 analizy HTA, spełniające kryteria włączenia – wyniki opisano szczegółowo w Załączniku 13.2.

6.1.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów bez oceny wyników zdrowotnych), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.

7 Wyniki analizy podstawowej

7.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

7.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) i dostarlimabu, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Keytruda, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Analiza minimalizacji kosztów, pembrolizumab vs dostarlimab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	PEMBRO	DOS	Ink. PEMBRO vs. DOS
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	■	5 783 zł	■
Koszt leku Keytruda	■	0 zł	■
Koszt leku Jemperli	■	495 755 zł	■

Keytruda
(pembrolizumab)

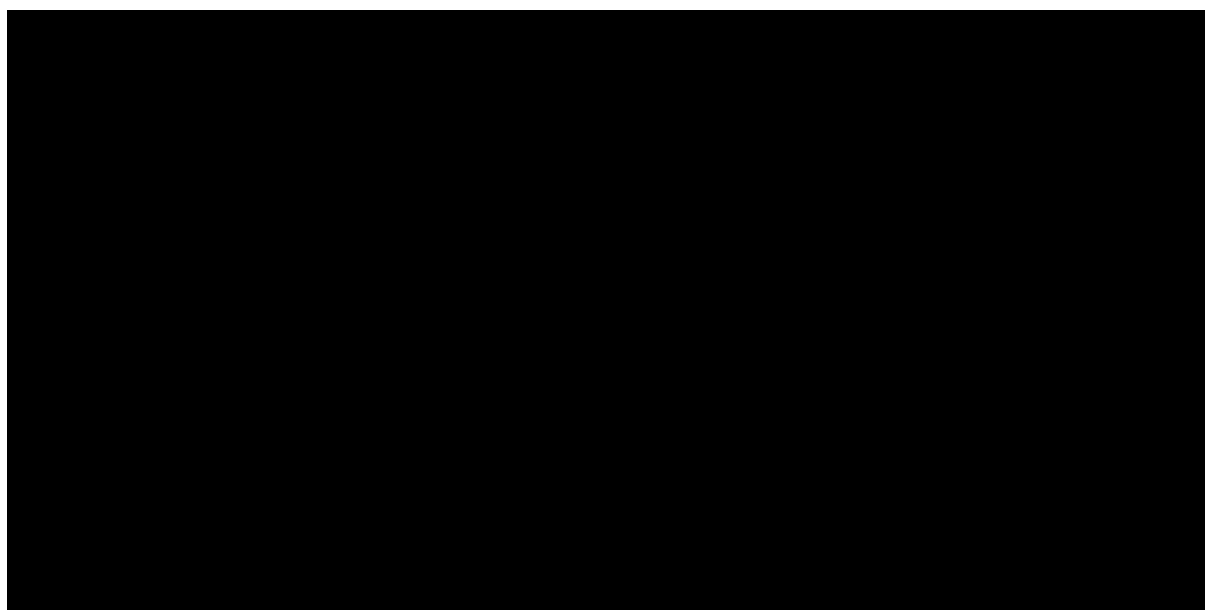
w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Kategoria kosztu	PEMBRO	DOS	Ink. PEMBRO vs. DOS
Koszty podania leków	████████	8 633 zł	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania	████████	4 493 zł	████
łącznie	████████	████████	████████

Średni dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR oszacowano na ██████████ (pembrolizumab) i 514,7 tys. zł (dostarlimab) w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Keytruda jest ██████████ w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Wyniki analizy zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, pembrolizumab vs dostarlimab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.



Koszty immunoterapii (pembrolizumab, dostarlimab) stanowiły główną różniącą składową kosztów. Przy uwzględnieniu jednakowych kosztów jednorazowego podania leku zarówno dla produktu Keytruda jak i dostarlimabu (na poziomie kosztu hospitalizacji jednodniowej), średni całkowity koszt podania pembrolizumabu był ██████████. Wynika to z przyjętych założeń dotyczących dawkowania leków. Zgodnie ██████████ ██████████. Z kolei dostarlimab dawkowany jest w cyklach 1-4 co 3 tygodnie, po czym częstotliwość dawkowania ulega zmianie na co 6 tygodni. Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR oraz diagnostyki i monitorowania były kosztami nieróżniącymi.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

7.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) i dostarlimabu, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Keytruda, przedstawiono w poniższej tabeli.

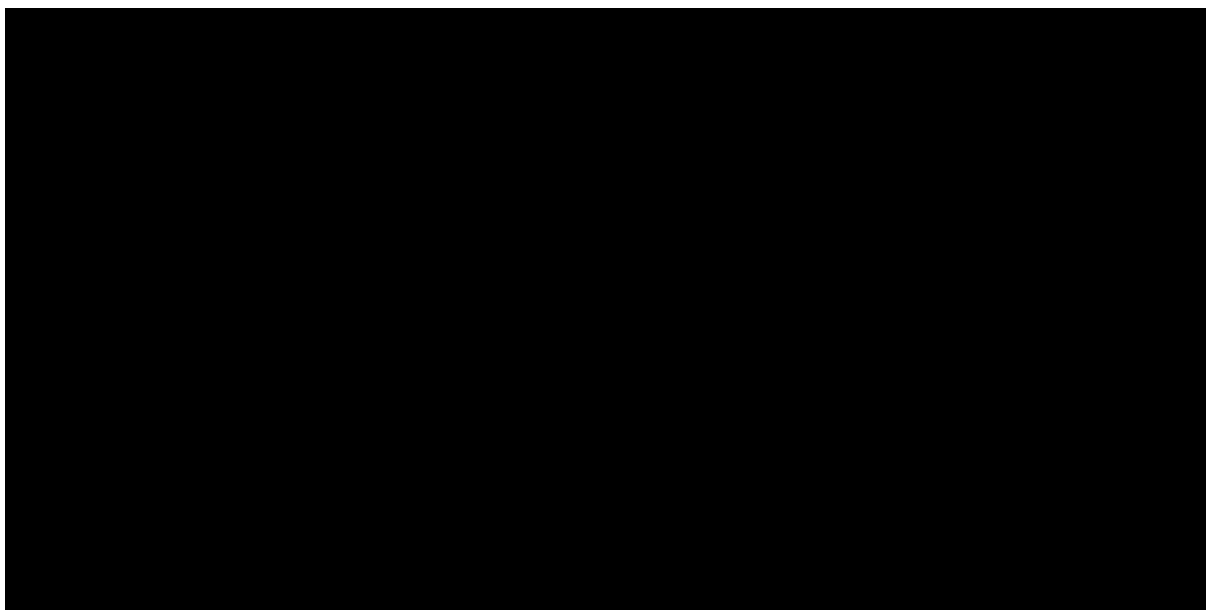
Tabela 14. Analiza minimalizacji kosztów, pembrolizumab vs dostarlimab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	PEMBRO	DOS	Ink. PEMBRO vs. DOS
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	████████	5 783 zł	██
Koszt leku Keytruda	████████	0 zł	████████
Koszty Jemperli	██	495 755 zł	████████
Koszty podania leków	████████	8 633 zł	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania	████████	4 493 zł	██
łącznie	████████	514 664 zł	████████

Średni dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR oszacowano na ██████████ (pembrolizumab) i 514,7 tys. zł (dostarlimab) w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Keytruda jest ██████████ w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Wyniki analizy zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, pembrolizumab vs dostarlimab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.



Analogicznie do wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka koszty immunoterapii (pembrolizumab, dostarlimab) stanowiły główną różnicą składową kosztów. Pozostałe koszty, poza kosztami związanymi z podaniem leków nie wpływają na inkrementalny wynik analizy (koszty nieróżniące).

7.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Keytruda 25 mg/ml tak, aby koszt terapii pembrolizumabem był równy kosztowi terapii komparatorem (inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynoszący 0 zł).



Tabela 15. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Keytruda, analiza podstawowa.

Produkt leczniczy	Progowa CZN	Progowa CH	Progowa CHB
Keytruda 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji			

Progowa cena zbytu netto leku Keytruda w analizie podstawowej wynosi [REDACTED] Progową cenę hurtową brutto oszacowano na [REDACTED].

8 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 12 wariantów obliczeniowych, w których zmieniono wartość jednego z parametrów modelu, celem sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy. Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 5.2.

8.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) oraz dostarlimabu w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości, pembrolizumab vs dostarlimab, z uwzględnieniem RSS.

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
		PEMBRO	w tym Keytruda	DOS			
0	Analiza podstawowa			514 664 zł			
1	Brak dyskontowania kosztów			522 638 zł			
2	Stopa dyskonta kosztów równa 6%			513 160 zł			
3	Podanie leków w programie lekowym w trybie ambulatoryjnym			507 950 zł			
4	Rzeczywista intensywność dawkowania PEMBRO i DOS równa 90%			514 664 zł			
5	Udział schematu PEMBRO Q3W równy 100%			514 664 zł			
6	Udział schematu PEMBRO Q6W równy 50%			514 664 zł			

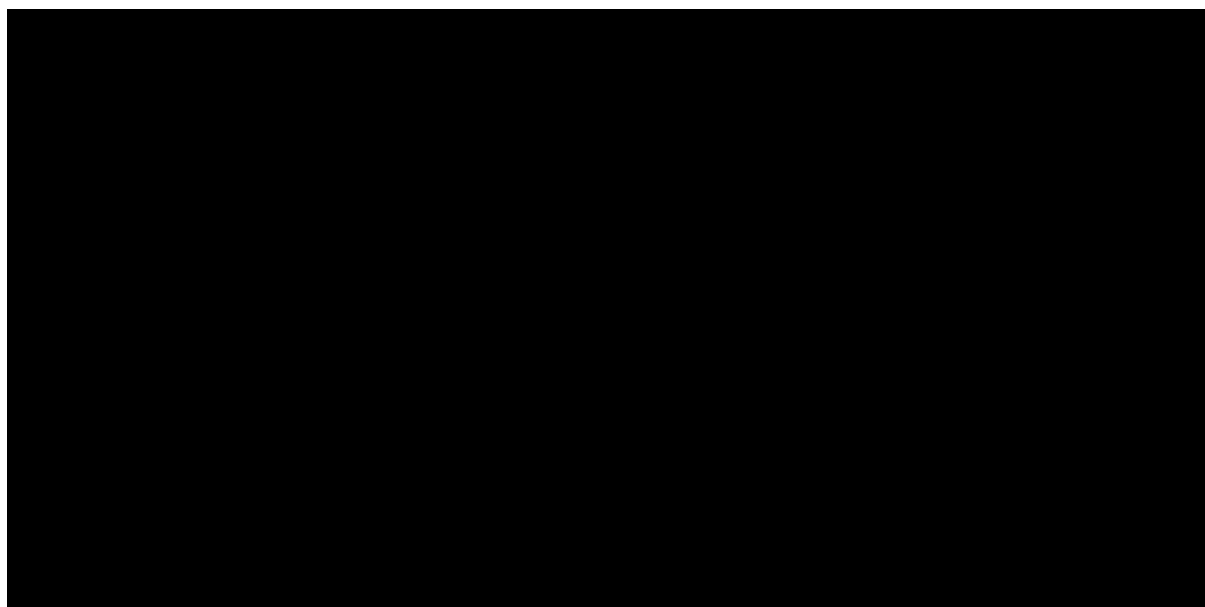
Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
		PEMBRO	w tym Keytruda	DOS			
7	Przyjęcie modelu wykładniczego do modelowania TTTD	████████	████████	545 391 zł	████████	████████	████████
8	Przyjęcie modelu Gompertz'a do modelowania TTTD	████████	████████	502 391 zł	████████	████████	████████
9	Obniżenie ceny dostarłmabu o 20%	████████	████████	415 513 zł	████████	████████	████████
10	Obniżenie ceny dostarłmabu o 30%	████████	████████	365 938 zł	████████	████████	████████
11	Wzrost wyceny punktów rozliczeniowych o 10%	████████	████████	516 555 zł	████████	████████	████████
12	Nieuwzględnienie krzywej czasu leczenia TTTD	████████	████████	1 002 011 zł	████████	████████	████████

Wykres 5 i Wykres 6 obrazują kolejno inkrementalne wyniki przedstawionej analizy wrażliwości oraz zmianę kosztów inkrementalnych analizy wrażliwości w poszczególnych wariantach względem wariantu podstawowego.

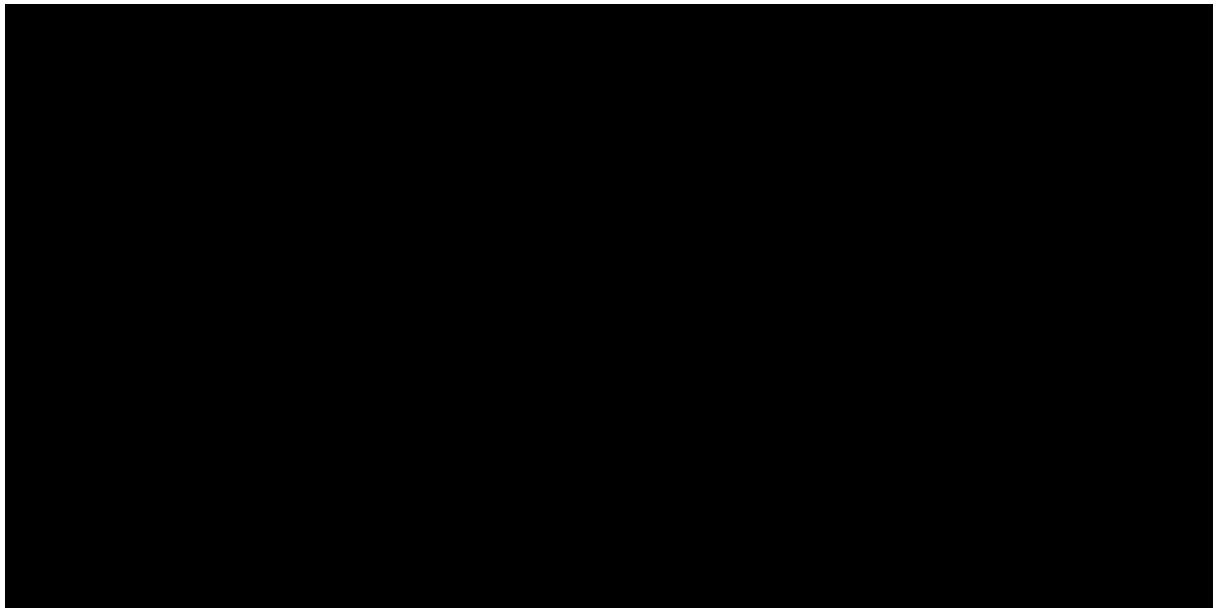
Wykres 5. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant z RSS.



Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Wykres 6. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – z uwzględnieniem RSS.



Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariantcie AW leczenie z zastosowaniem pembrolizumabu było [] opcją immunoterapii nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H lub dMMR w porównaniu z dostarlimabem. Największą zmianę wyników inkrementalnych odnotowano przy nieuwzględnieniu krzywej czasu leczenia w obu ramionach analizy ([]), oraz w wariantach zakładających obniżenie ceny dostarlimabu o 20% i 30% ([]). W pozostałych wariantach zmiana nie przekraczała 10%.

8.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) oraz dostarlimabu w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości, pembrolizumab vs dostarlimab, bez uwzględnienia RSS.

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
		PEMBRO	w tym Keytruda	DOS			
0	Analiza podstawowa	[]	[]	514 664 zł	[]	[]	[]
1	Brak dyskontowania kosztów	[]	[]	522 638 zł	[]	[]	[]

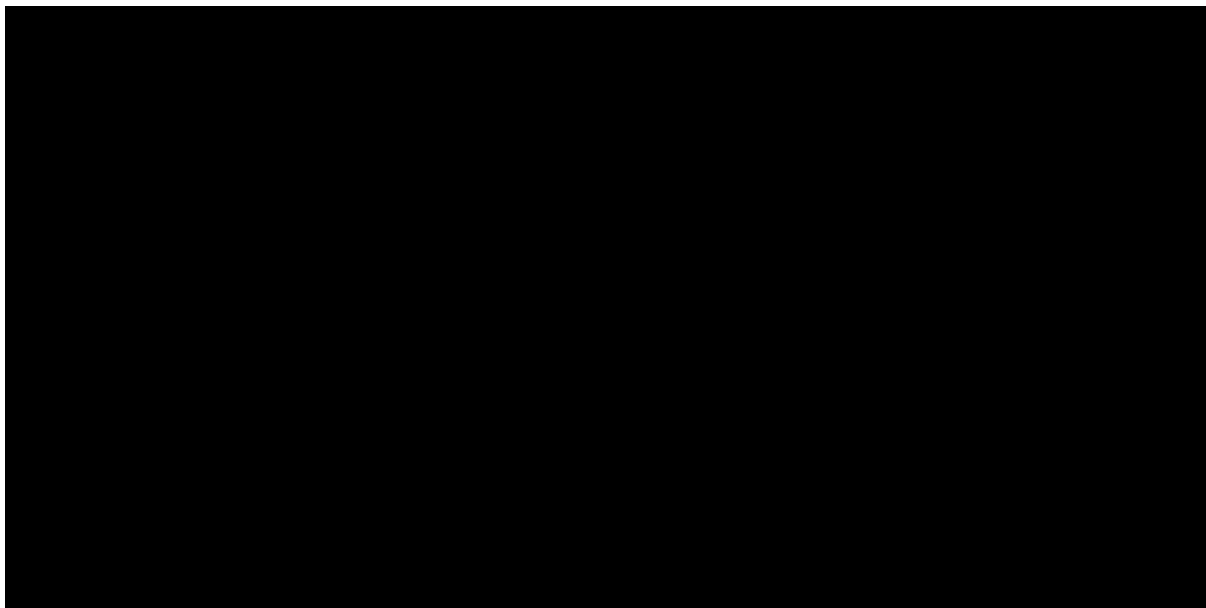
Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

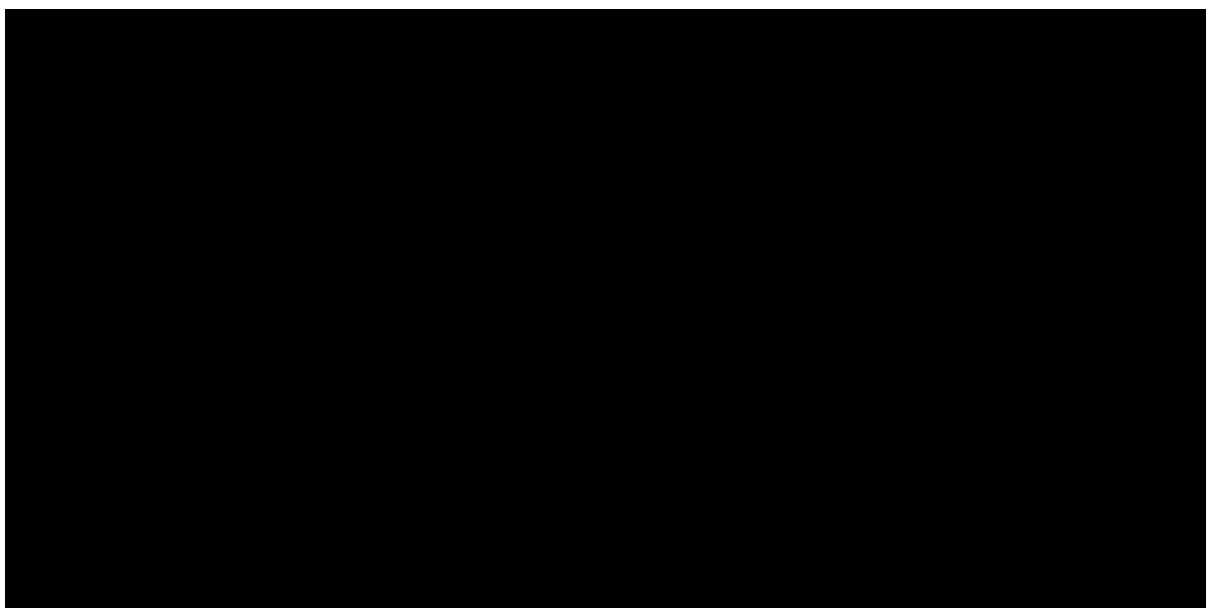
Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
		PEMBRO	w tym Keytruda	DOS			
2	Stopa dyskonta kosztów równa 6%	████████	████████	513 160 zł	████████	████████	████████
3	Podanie leków w programie lekowym w trybie ambulatoryjnym	████████	████████	507 950 zł	████████	████████	████████
4	Rzeczywista intensywność dawkowania PEMBRO i DOS równa 90%	████████	████████	514 664 zł	████████	████████	████████
5	Udział schematu PEMBRO Q3W równy 100%	████████	████████	514 664 zł	████████	████████	████████
6	Udział schematu PEMBRO Q6W równy 50%	████████	████████	514 664 zł	████████	████████	████████
7	Przyjęcie modelu wykładniczego do modelowania TTTD	████████	████████	545 391 zł	████████	████████	████████
8	Przyjęcie modelu Gompertz'a do modelowania TTTD	████████	████████	502 391 zł	████████	████████	████████
9	Obniżenie ceny dostarczenia o 20%	████████	████████	415 513 zł	████████	████████	████████
10	Obniżenie ceny dostarczenia o 30%	████████	████████	365 938 zł	████████	████████	████████
11	Wzrost wyceny punktów rozliczeniowych o 10%	████████	████████	516 555 zł	████████	████████	████████
12	Nieuwzględnienie krzywej czasu leczenia TTTD	████████	████████	1 002 011 zł	████████	████████	████████

Na poniższych wykresach (Wykres 7, Wykres 8) przedstawiono inkrementalne wyniki analizy wrażliwości oraz zmianę kosztów inkrementalnych w poszczególnych wariantach względem wariantu podstawowego.

Wykres 7. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant bez RSS.



Wykres 8. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – bez uwzględnienia RSS.



Analogicznie do wyników analizy wrażliwości przeprowadzonych dla wariantu z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka największą zmianę wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowego uzyskano po obniżeniu ceny jednostkowej dostarlimabu o 30% ([REDACTED]) oraz o 20%. Znaczną różnicę uzyskano również przy uwzględnieniu RDI w obu ramionach na poziomie 90% ([REDACTED]), w którym terapia pembrolizumabem jest [REDACTED] od leczenia dostarlimabem oraz w wariancie nieuwzględniającym krzywej

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

czasu leczenia TTTD ([REDACTED]). W pozostałych wariantach zmiana nie przekraczała [REDACTED].

9 Obliczenia wynikające z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w § 5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023); zob. tabela poniżej.

Tabela 18. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Punkt Rozporządzenia (§5. ust. 6.)	Obliczenia	Komentarz								
1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	[REDACTED]	Patrz: Tabela 13								
2) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich użycia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	<p>Oszacowanie liczby lat życia skorygowanych o jakość:</p> <ul style="list-style-type: none"> horyzont czasowy dla kosztów i efektów: 2 lata; przeżycie 1 pacjenta (zdyskontowane – 3,5% w 2 roku): 1,97 roku; użyteczność: 0,817; <table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>QALY</th> <th>Koszty</th> <th>współczynnik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DOS</td> <td>1,607 QALY</td> <td>514 664 zł</td> <td>320 283</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> terapia z najkorzystniejszym współczynnikiem koszty/efekty: dostarlimab. 	Schemat	QALY	Koszty	współczynnik	DOS	1,607 QALY	514 664 zł	320 283	Użyteczność dla pacjentów z EC na podstawie publikacji <i>Thurgar 2021</i>
Schemat	QALY	Koszty	współczynnik							
DOS	1,607 QALY	514 664 zł	320 283							
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	<p>Cena zbytu netto PEMBRO wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keytruda 4 ml. a 25 mg/ml: [REDACTED] 	Obliczono na podstawie ceny progowej brutto, odejmując podatek VAT w wysokości 8% i marżę w wysokości 6%								

Oszacowana w związku z zachodzeniem okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji cena zbytu netto leku Keytruda jest tożsama z ceną progową wyznaczoną w ramach analizy podstawowej (CMA) względem dostarlimabu (zob. Rozdział 7.2), co wynika z jednakowego efektu zdrowotnego porównywanych technologii.

10 Ograniczenia analizy

Schemat dawkowania pembrolizumabu

W obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Keytruda uwzględniono możliwość zastosowania schematu dawkowania pembrolizumabu 200 mg co 3 tygodnie (Q3W) oraz 400 mg co 6 tygodni (Q6W). W badaniu rejestracyjnym dla pembrolizumabu w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium nie stosowano schematu Q6W, który jest również możliwy do stosowania w terapii produktem leczniczym Keytruda. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo zmiany udziałów schematów PEMBRO generują przede wszystkim różnicę pomiędzy analizowanymi terapiami w kosztach ponoszonych z powodu podania leków, nie powodując znaczących zmian w kosztach leku czy też w wydatkach związanych z monitorowaniem stanu pacjentów i kosztach badań genetycznych.

Oszacowanie ceny dostarlimabu

Cenę dostarlimabu przyjętą w obliczeniach oszacowano wykorzystując dane opublikowane w obwieszczeniu Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2024 r. (MZ 11/12/2023). Identyčną cenę za miligram substancji czynnej otrzymano wykorzystując dane przetargowe odnalezione na stronie www.platformazakupowa.pl, na podstawie których określono cenę za miligram leku równy 55,35 zł. Jednakowa cena może świadczyć o istnieniu instrumentu dzielenia ryzyka niepolegającego na obniżeniu ceny opakowań dostarlimabu (mechanizm rabatowy). Ponadto ze względu na krótki okres refundacji dostarlimabu w ramach programu lekowego B.148 obecnie brak jest alternatywnych źródeł umożliwiających obliczenie ceny jednostkowej dostarlimabu. Dlatego w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu obniżenia ceny dostarlimabu o 20% i 30%, co pozwala na ocenienie wpływu na wynik inkrementalny analizy uwzględnienia niższego kosztu rzeczywistego dostarlimabu niż oszacowany na podstawie dostępnych danych.

Czas leczenia immunoterapią

Kalkulacje przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy minimalizacji kosztów uwzględniają krzywą czasu leczenia TTTD estymowaną na podstawie krzywej Kaplan'a-Meier'a ToT (z ang. *Time on Treatment*) dla populacji kobiet z rakiem endometrium z badania KN-158. Model parametryczny stanowi jedynie

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

przybliżenie rzeczywistego czasu leczenia pacjentek, przez co może generować pewną niepewność obliczeń. Do estymowania krzywej TTTD wykorzystano modele parametryczne standardowo stosowane w analizach przeprowadzanych dla leków nowotworowych. Ponadto w celu zachowania spójności obliczeń przyjętą krzywą czasu leczenia odniesiono do obu ramion analizy, przez co czas leczenia w ramieniu pembrolizumabu jak i dostarlimabu nie stanowi parametru różniącego obie interwencje.

Rzeczywista intensywność dawkowania substancji czynnych

W trakcie trwania terapii danym lekiem może dojść do pominięcia dawki leku z przyczyn niezależnych czy też w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających pominięcia dawki leku. W analizie ekonomicznej przyjęto konserwatywnie, że podanie pembrolizumabu i dostarlimabu odbywa się zgodnie z planowanym dawkowaniem leków określonym w *ChPL Keytruda* i *ChPL Jemperli*, co może zawyżać wyniki analizy. Jednakże w trakcie przeszukiwania publikacji dotyczących porównywanych interwencji nie odnaleziono danych określających rzeczywiste dawkowanie obu interwencji w leczeniu raka endometrium. Z tego względu w ramach analizy deterministycznej przeprowadzono kalkulację dla wariantu zakładającego przyjęcie rzeczywistej intensywności dawkowania na poziomie 90% dla obu terapii.

11 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Aktualnie produkt leczniczy Keytruda jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych: B.4 „Leczenie chorych na 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 raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” oraz B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” (*MZ 11/12/2023*). Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Keytruda o leczenie pacjentek z rakiem endometrium w ramach istniejącego programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

W ramach programu lekowego B.148 pacjentki z rakiem endometrium mogą obecnie otrzymywać terapię dostarlimabem, dla którego kryteria włączenia do leczenia są zgodne z wnioskowanymi kryteriami dla terapii pembrolizumabem w ramach przedstawionego projektu programu lekowego, dlatego jako właściwy komparator dla PEMBRO uznano monoterapię dostarlimabem.

W związku z brakiem istotnych różnic w skuteczności klinicznej między pembrolizumabem i dostarlimabem (*AKL Keytruda 2024*), analizę ekonomiczną wykonano w formie analizy minimalizacji kosztów. Wykonana analiza uwzględnia najistotniejsze koszty ponoszone przez płatnika, tzn. koszty nabycia leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty identyfikacji obecności MSI-H/dMMR oraz koszty podania leków. Wycenę kosztów jednostkowych oparto o najnowsze dostępne publikowane dane przez NFZ, MZ, a także odnalezione postępowania przetargowe dotyczące realizacji dostaw leków do świadczeniodawców.

W analizie uwzględniono dawkowanie poszczególnych substancji czynnych zgodnie z kartami charakterystyki produktu leczniczego właściwego dla danej substancji. Dodatkowo do estymacji kosztów ponoszonych w trakcie terapii do obu ramion analizy zastosowano krzywą czasu leczenia dopasowaną do krzywej Kaplan'a-Meier'a dla czasu leczenia pembrolizumabem z badania *KN-158*. Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, uwzględniając rekomendowaną przez AOTMiT stopę dyskonta kosztów wynoszącą 5,0% rocznie. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w oszacowanych kosztach całkowitych. Dobór horyzontu czasowego, jak i przyjętej w analizie perspektywy oparto o wytyczne AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Głównym wynikiem analizy było porównanie kosztów terapii ocenianą interwencją i komparatorem, z wyszczególnieniem kosztów substancji czynnych. W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Keytruda, wnioskowana interwencja jest [REDACTED] od komparatora. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne, choć należy mieć na uwadze, iż ma ona ograniczony charakter ze względu na niewielką liczbę parametrów modelu, spośród których część ma wartość ściśle określoną wg taryfikatorów płatnika, dzięki czemu nie jest obciążona niepewnością oszacowania.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA. W ramach przeprowadzonego

przeszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne oraz 3 analizy agencji HTA, które spełniają przyjęte kryteria włączenia.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

Podsumowując, przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów ze względu na prostotę obliczeń i brak złożoności modelu obliczeniowego, pozwala w sposób przejrzysty na przedstawienie poziomu kosztów dostarlimabu stosowanego obecnie w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, a także jak na ich tle prezentują się przewidywane koszty leczenia pembrolizumabem.

12 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że terapia pembrolizumabem (produkt leczniczy Keytruda) jest interwencją [REDACTED] od aktualnie stosowanej w ramach programu lekowego B.148 terapii dostarlimabem w analogicznym wskazaniu. W wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka [REDACTED] różnica całkowitych kosztów leczenia w horyzoncie 24. miesięcy wynosi [REDACTED]

W przypadku wariantu bez uwzględnienia RSS, koszt leczenia produktem Keytruda [REDACTED] w stosunku do porównywanego komparatora. Należy jednak zaznaczyć, że wariant bez proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka rozważany jest ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia on jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią wniosku refundacyjnego, kształtującą cenę efektywną produktu leczniczego Keytruda.

Objęcie refundacją pembrolizumabu pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach programu lekowego, co w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentek z rakiem endometrium, co jest zgodne z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia – w ich ramach jednym z głównych celów polityki zdrowotnej jest zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (MZ 27/02/2018).

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOR]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, ocena jakości i ostateczna weryfikacja adaptacji raportu
[AUTOR]	przygotowanie modelu obliczeniowego, obliczenia, opis wyników, dyskusja
[AUTOR]	bieżące konsultacje
[AUTOR]	przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, opis wyników
[AUTOR]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu, weryfikacja adaptacji raportu,

13.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

13.2.1 Metodyka

13.2.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

13.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)
- Interwencja: pembrolizumab w monoterapii;
- Komparator: dostarlimab,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

13.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań przeprowadzono **13 maja 2024 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMIT 2016*, w bazach informacji medycznej, *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Keytruda w leczeniu EC – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	endometrium OR endometrial	99 255
#2	cancer OR carcinoma	5 166 305
#3	#1 AND #2	53 893
#4	pembrolizumab OR Keytruda	10 241
#5	#3 AND #4	251
#6	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 208 248
#7	#5 AND #6	31

Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Keytruda w leczeniu EC – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	endometrium OR endometrial	10 258
#2	cancer OR carcinoma	244 795
#3	#1 AND #2	3 484
#4	pembrolizumab OR Keytruda	3 272
#5	#3 AND #4	83

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

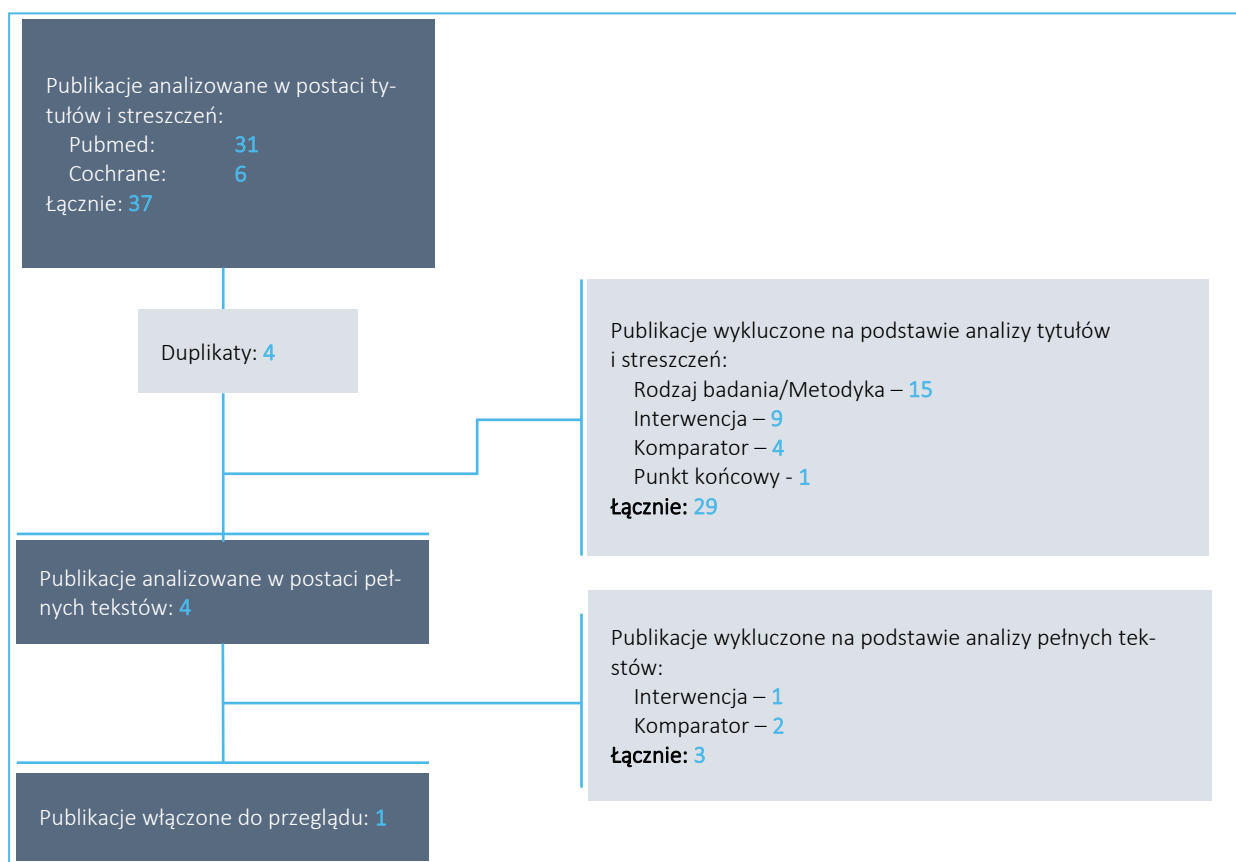
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#6	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	109 679
#7	#5 AND #6	6

13.2.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **37 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Keytruda.



Do analizy pełnych tekstów włączono 4 publikacje: *Benjamin 2024*, *Dioun 2023*, *Kim 2023* oraz *McCarthy 2024*.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

W analizie *Benjamin 2024* przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności terapii skojarzonej pembrolizumabem i lenwatynibem w porównaniu z chemioterapią (doksorubicyną lub paklitakselem) oraz terapii dostalimabem i CTH w porównaniu z placebo + CTH, w leczeniu raka endometrium. W analizie pominięto ocenę pembrolizumabu i dostalimabu w monoterapii ze względu na brak danych pozwalających na oszacowanie całkowitych kosztów nabycia tych leków. Wobec powyższego analiza *Benjamin 2024* została wykluczona z uwagi na brak poszukiwanej interwencji.

Publikacja *Kim 2023* zawiera wyniki analizy kosztów-użyteczności terapii pembrolizumabem + CTH oraz dostalimabem + CTH, porównywanych z leczeniem chemioterapią chorych na raka endometrium. Pracę wykluczono z dalszej analizy z uwagi na brak porównania PEMBRO z predefiniowanym komparatorem.

Podobnie w analizie *McCarthy 2024*, przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności leczenia pembrolizumabem w porównaniu z terapią standardową leczonych wcześniej pacjentek chorych na raka endometrium z MSI-H/dMMR. Pracę wykluczono z dalszej analizy z uwagi na brak porównania PEMBRO z predefiniowanym komparatorem.

Ostatecznie w wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania włączono 1 publikację w postaci pełnego tekstu, która spełniała zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych: *Dioun 2023*. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej, oceniającej opłacalność stosowania leczenia pembrolizumabem w monoterapii chorych z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium.

Tabela 21. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu zaawansowanego EC.

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki analizy podstawowej
<i>Dioun 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Stany Zjednoczone ▪ Populacja: chore z postępującym/nawrotnym EC z dMMR, u których nastąpiła progresja po chemioterapii 1L ▪ Sposób modelowania: model Markowa ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: społeczna, koszty w \$ ▪ Horyzont: 2-letni ▪ Dyskontowanie: 3% ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>Oaknin 2020¹</i>, <i>Marabelle 2020²</i>, <i>O'Malley 2020³</i>, <i>Makker 2013⁴</i> ▪ Źródło użyteczności: analizy <i>Havrilesky 2009⁵</i>, <i>Subramaniam 2019⁶</i>, <i>Yabroff 2008⁷</i> ▪ Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY 	DOS, PEMBRO, PLD ⁸²	<p>PEMBRO vs DOS/PLD⁸</p> <p><u>ICUR: zdominowany (rozszerzona dominacja)</u></p>

- 1 Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody Dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncologia*. 2020;6(11):1766–72. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2020.4515>;
 - 2 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>;
 - 3 O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, de Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2022;40(7):752–61. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01874>;
 - 4 Makker V, Hensley ML, Zhou Q, Iasonos A, Aghajanian A. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial SloanKettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(5):929–34. <https://doi.org/10.1097/JGCO.0B013E3182915C20>;
 - 5 Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, et al. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol*. 2009;113(2):216–20. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.12.026>;
 - 6 Subramaniam A, Einerson BD, Blanchard CT, Erickson BK, Szychowski J, Leath CA III, et al. The cost-effectiveness of opportunistic salpingectomy versus standard tubal ligation at the time of cesarean delivery for ovarian cancer risk reduction. *Gynecol Oncol*. 2019;152(1):127–32. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.009>;
 - 7 Yabroff KR, Lamont EB, Mariotto A, Warren JL, Topor M, Meekins A, et al. Cost of care for elderly cancer patients in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(9):630–41. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn103>;
 - 8 autorzy analizy przedstawili wyniki zbiorcze dla porównywanych terapii: dostarlimabu, pembrolizumabu, i doksorubicyny. Pembrolizumab został zdominowany przez uśredniony komparator zbiorczy (dostarlimab i doksorubicynę; autorzy nie podali wartości wag przyjętych dla średniej wartości kosztów i efektów PEMBRO i PLD);
- BEVA – bewacyzumab;
 DOS – dostarlimab;
 PEMBRO – pembrolizumab;
 PLD – *pegylated liposomal doxorubicin*.

W dokumencie *Dioun 2023* przedstawiono wyniki zbiorcze dla porównania dostarlimabu, pembrolizumabu, i doksorubicyny. W rezultacie analizy pembrolizumab został zdominowany przez uśredniony komparator zbiorczy (tj. dostarlimab i doksorubicynę).

13.2.4 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA

Dodatkowo 14 maja 2024 roku wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu KEYTRUDA w monoterapii, w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w ramach programu lekowego, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Keytruda 2024*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Oceny ekonomiczne leku KEYTRUDA odnaleziono na stronach kanadyjskiej agencji *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH 2023)*, brytyjskiej *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2023)*, australijskiej agencji *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2023)* oraz szkockiej agencji *Scottish Medicines Consortium (SMC 2024)*. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących metodyki oraz wyników analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Kanada ▪ Populacja: chore z nieoperacyjnym lub przerzutowym EC z dMMR lub MSI-H, u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu, u których brak zadowalających monoterapii alternatywnych ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: płatnika, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywotni (20 lat) ▪ Dyskontowanie: 1,5% ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>KEYNOTE-158</i>¹, <i>KEYNOTE-775</i>² ▪ Źródło użyteczności: badanie <i>KEYNOTE-158</i>¹ ▪ Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY 	PEMBRO vs TPC ³	<p><u>ICUR: 39 879 \$/QALY</u></p> <p>Δkoszty: 154 373 \$</p> <p>ΔQALY: 3,87</p> <p>ΔLY: 6,04</p>
NICE 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Wielka Brytania ▪ Populacja: chore z zaawansowanym lub nawrotowym EC z dMMR lub MSI-H, u których nastąpiła progresja w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu opartym na platynie, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA, CEA ▪ Perspektywa: płatnika, koszty w £ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3,5% ▪ Źródło danych klinicznych: badania <i>KEYNOTE-158</i> ▪ Źródło użyteczności: badanie <i>KEYNOTE-158</i> ▪ Próg opłacalności: 30 000 £/QALY 	PEMBRO vs SoC ³	<u>ICUR: 15 014 £/QALY</u>

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
PBAC 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Australia ▪ Populacja: chore z zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym EC z dMMR, u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: bd. ▪ Horyzont: 10-letni ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Źródło danych klinicznych: badania KEYNOTE-158, KEYNOTE-775 ▪ Źródło użyteczności: badania KEYNOTE-158, KEYNOTE-775 ▪ Próg opłacalności: od 75 000 \$/QALY do < 95 000 \$/QALY 	PEMBRO vs CTH ³ , PEMBRO vs DOS	ICUR: wynik od 155 000 \$/QALY do < 255 000 \$/QALY ⁴
SMC 2024	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Szkocja ▪ Populacja: chore z zaawansowanym lub przerzutowym EC z dMMR/MSI-H, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia zawierającego platynę, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii⁵ ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: bd. ▪ Horyzont: dożywotni (40 lat) ▪ Dyskontowanie: bd. ▪ Źródło danych klinicznych: badanie KEYNOTE-158 ▪ Źródło użyteczności: badanie KEYNOTE-158 ▪ Próg opłacalności: bd. 	PEMBRO vs komparator ważony ⁶	Pembrolizumab jest terapią dominującą; NHB: 1,53

1 MSD Polska S, Dohme C. A clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) evaluating predictive biomarkers in subjects with advanced solid tumors (KEYNOTE 158). P158V02MK3475. 2018;

2 Makker V, Colombo N, Casado Herraéz A, et al. Randomized phase 3 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer: subgroup analysis of patients with DNA mismatch repair-deficient tumors [abstract]. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(Suppl 4):A1-A2; Makker V, Colombo N, Casado Herraéz A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med. 2022;386(5):437-448;

3 leczenie paklitaksellem lub doksorubicyną;

4 w raporcie nie sprecyzowano którego z komparatorów dotyczy uzyskany wynik;

5 w raporcie oceniano skuteczność leczenia pembrolizumabem w populacji: chorych z mCRC z MSI-H/dMMR po wcześniejszej terapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie; chorych z zaawansowanym lub przerzutowym EC z dMMR/MSI-H, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia zawierającego platynę, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; chorych z nieoperacyjnym rakiem żołądka, rakiem jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych z MSI-H/dMMR, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po co najmniej jednym wcześniejszym leczeniu. Na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie dla rozważanej populacji docelowej chorych na raka endometrium;

6 w analizie przyjęto jeden uśredniony komparator, ważony udziałem poszczególnych terapii w praktyce klinicznej (tj. CTH [paklitaksel: 5%, doksorubicyna: 5%], pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem: 80%, dostarlimab: 10%).

Dominującą techniką analityczną była ocena kosztów-użyteczności. W każdej z analiz do oceny kosztów i wyników zdrowotnych wykorzystano model przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival*

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

model). W każdej z prac głównym źródłem danych klinicznych oraz użyteczności była próba kliniczna *KEYNOTE-158*, w której oceniano efektywność leczenia pembrolizumabem pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi (w tym chore z rakiem endometrium).

W analizie CADTH (*CADTH 2023*) przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności w oparciu o dane dostarczone przez Wnioskodawcę, na podstawie których oszacowano wartość wskaźnika ICUR na 39 879 \$/QALY w porównaniu z leczeniem paklitakselem lub doksorubicyną i nie przekraczał przyjętego progu opłacalności (50 000 \$/QALY). Jednakże specjaliści kanadyjscy uznali za niewłaściwe zastosowanie przyjętego w analizie modelowania (PSM) ze względu na fakt, że model ten powinien opierać się na dojrzałych danych OS. Zdaniem analityków CADTH, oszacowane przez wnioskodawcę wyniki QALY pacjentek po progresji choroby są niewiarygodne i nieoparte wynikami próby klinicznej. Dodatkowo wyniki dla chorych w ramieniu komparatora pozyskano z innego badania (*KEYNOTE-775*; próba kliniczna oceniająca terapię skojarzoną lenwatinibem i pembrolizumabem u chorych z rakiem endometrium), co stanowi ograniczenie analizy. Wobec powyższego, analitycy CADTH uznali porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu z wybranym komparatorem za wysoce niepewne i odstąpili od przeprowadzenia własnej analizy w oparciu o model dostarczony przez wnioskodawcę.

W dokumencie *NICE 2023* przedstawiono zbiorczą analizę kosztów-użyteczności dla pembrolizumabu w leczeniu chorych z zaawansowanymi, nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi z MSI-H: raka jelita grubego, raka endometrium, raka żołądka, raka jelita cienkiego lub raka dróg żółciowych. W powyższej tabeli przedstawiono wynik ICUR oszacowany w podgrupie chorych na raka endometrium, wynoszący 15 014 £/QALY (wynik nie przekraczał przyjętego w analizie progu opłacalności w wysokości 30 000 £/QALY).

W raporcie *PBAC 2023* przedstawiono wyniki dla pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatinibem w leczeniu chorych na EC z pMMR oraz dla pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu chorych na EC z dMMR. Zaznaczono, że w analizie wykonanej przez Wnioskodawcę nie oszacowano odrębnie kosztów terapii skojarzonej i monoterapii pembrolizumabem, tym samym nie przedstawiono odrębnych wyników dla pacjentek z pMMR i dMMR. W dokumencie odnaleziono wynik ICUR przedstawiony w zakresie od 155 000 \$/QALY do < 255 000 \$/QALY bez sprecyzowania, którego porównania dotyczą przedstawione wyniki. Wynik ten przekraczał przyjęty próg opłacalności (przyjęty w zakresie od 75 000 \$/QALY do < 95 000 \$/QALY).

W analizie *SMC 2024* przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dla pembrolizumabu w populacji: chorych z mCRC z MSI-H/dMMR, w tym pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym EC z

dMMR/MSI-H, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniej-szego leczenia zawierającego platynę, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radio-terapii. Analitycy przyjęli jeden uśredniony komparator, ważony udziałem poszczególnych terapii w praktyce klinicznej (tj. CTH [paklitaksel: 5%, doksorubicyna: 5%], pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem: 80%, dostarlimab: 10%). W analizie podstawowej wykazano dominację pembrolizumabu nad komparatorem ważonym w leczeniu chorych na raka endometrium. Korzyść zdrowotną netto (NHB) oszacowano na 1,53.


13.3 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 23. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Cena Keytruda z RSS = 0 zł/mg	'Parametry modelu'!H6	Wydatki na lek w ramieniu PEMBRO = 0 zł	Potwierdzenie
Cena Keytruda bez RSS = 0 zł/mg	'Parametry modelu'!H7	Wydatki na lek w ramieniu PEMBRO = 0 zł	Potwierdzenie
Zmiana procentowa ceny pozostałych substancji czynnych = -100%	_unitprice_percent	Ceny pozostałych substancji czynnych = 0zł	Potwierdzenie
Zmiana procentowa ceny pozostałych substancji czynnych = +100%	_unitprice_percent	Wzrost cen pozostałych substancji czynnych dwukrotnie	Potwierdzenie
Cena jednostkowa DOS = 0 zł/mg	'Parametry modelu'!H10	Wydatki na lek w ramieniu DOS = 0 zł	Potwierdzenie
Podanie leków w formie hospitalizacji = 0 zł	'Parametry modelu'!H24	Wydatki na podanie leków = 0zł	Potwierdzenie
Koszt badania genetycznego = 0 zł	'Parametry modelu'!H34	Wydatki na badanie genetyczne = 0zł	Potwierdzenie
RDI PEMBRO = 0%	'Parametry modelu'!B32	Wydatki na lek w ramieniu PEMBRO = 0 zł	Potwierdzenie
RDI DOS = 0%	'Parametry modelu'!B35	Wydatki na lek w ramieniu DOS = 0 zł	Potwierdzenie
Koszt diagnostyki, Rok 1 = 0 zł	'Parametry modelu'!H31	Obniżenie wydatków związanych z diagnostyką i monitorowaniem	Potwierdzenie
Koszt diagnostyki, Rok 2+ = 0 zł	'Parametry modelu'!H32	Obniżenie wydatków związanych z diagnostyką i monitorowaniem	Potwierdzenie
Horyzont czasowy = 0	'Analiza minimalizacji kosztów'!H4	Łączne koszty w ramieniu PEMBRO i DOS = 0zł	Potwierdzenie
	'Parametry modelu'!B22	Obniżenie łącznych kosztów w ramieniu PEMBRO	Potwierdzenie

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
	'Parametry modelu'!B25	Obniżenie łącznych kosztów w ramieniu PEMBRO	Potwierdzenie

**Keytruda
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

13.4 Dane z przetargów na dostawy leków z 2024 r.

Tabela 24. Dane z przetargów na dostawy leków z 2024 r. dla dostarlimabu (*platformazakupowa.pl*).

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot oferty.	Liczba jednostek	Jednostka	Wartość brutto	Cena brutto / jednostkę (1 op.)	Cena brutto / mg
dostarlimab	28/PN/2024 Dostawa leków-28/PN/2024	https://platformazakupowa.pl/transakcja/906768	10.04.2024	GSK Service	18	1 fiol. 10 ml a 50 mg	507 536 zł	28 196,45 zł	56,39 zł
dostarlimab	LA.261.4.2024 LA.261.4.2024 Sukcesywne dostawy leków refundowanych	https://platformazakupowa.pl/transakcja/903498	28.03.2024	GSK Service	3	1 fiol. 10 ml a 50 mg	83 023 zł	27 674,29 zł	55,35 zł
dostarlimab	IZP.2411.51.2024.JG Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Ap-teki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach IZP.2411.51.2024.JG	https://platformazakupowa.pl/transakcja/898924	08.04.2024	GSK Service	160	1 fiol. 10 ml a 50 mg	4 427 886 zł	27 674,29 zł	55,35 zł
dostarlimab	ZOZ.V.010/DZP/18/24 Dostawa leków w ramach programów lekowych uzupełnienie II	https://platformazakupowa.pl/transakcja/894625	08.03.2024	GSK Service	12	1 fiol. 10 ml a 50 mg	307 492 zł	25 624,34 zł	51,25 zł

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Spis Tabel

Tabela 1. Obecne warunki finansowania leku Keytruda (MZ 18/03/2024).....	16
Tabela 2. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Keytruda.	17
Tabela 3. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie ToT pacjentów leczonych pembrolizumabem z powodu raka endometrium.	20
Tabela 4. Cena jednostkowa produktu leczniczego Keytruda, wariant z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS (MZ 18/03/2024, dane od Wnioskodawcy).....	23
Tabela 5. Cena jednostkowa produktu leczniczego Jemperli (MZ 18/03/2024).....	23
Tabela 6. Dawkowanie ocenianej interwencji i komparatora.	23
Tabela 7. Świadczenia związane z podaniem leku.	25
Tabela 8. Oszacowanie kosztów identyfikacji MSI-H/dMMR.	25
Tabela 9. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka endometrium (zał. 2 do NFZ 7/2024/DGL, AOTMiT WT.543.7.2023).	26
Tabela 10. Zestawienie kosztów terapii nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR w przeliczeniu na cykl immunoterapii (z RSS).	27
Tabela 11. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.	28
Tabela 12. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.	28
Tabela 13. Analiza minimalizacji kosztów, pembrolizumab vs dostarlimab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	30
Tabela 14. Analiza minimalizacji kosztów, pembrolizumab vs dostarlimab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	32
Tabela 15. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Keytruda, analiza podstawowa.	34
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości, pembrolizumab vs dostarlimab, z uwzględnieniem RSS.	34
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości, pembrolizumab vs dostarlimab, bez uwzględnienia RSS.....	36
Tabela 18. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.....	39
Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Keytruda w leczeniu EC – <i>Pubmed</i>	45
Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Keytruda w leczeniu EC – <i>Cochrane Library</i>	45
Tabela 21. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu zaawansowanego EC.....	47
Tabela 22. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	49
Tabela 23. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.	52
Tabela 24. Dane z przetargów na dostawy leków z 2024 r. dla dostarlimabu (<i>platformazakupowa.pl</i>).	54

Spis Wykresów

Wykres 1. Modele parametryczne dopasowane do krzywej Kaplan’a-Meier’a dla PEMBRO.	20
Wykres 2. Schemat dawkowania u pacjentek leczonych dostarlimabem (<i>ChPL Jemperli</i>).....	24
Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, pembrolizumab vs dostarlimab; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	31
Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, pembrolizumab vs dostarlimab; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	33
Wykres 5. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant z RSS.	35
Wykres 6. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – z uwzględnieniem RSS.	36
Wykres 7. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant bez RSS.	38
Wykres 8. Zakres zmian wyników analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego – bez uwzględnienia RSS.	38
Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Keytruda.....	46

Piśmiennictwo

- AKL Keytruda 2024** Aestimo s.c. Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Analiza kliniczna. Kraków, 2024.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT WT.543.7.2023** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352). Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20Mz%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf. Data ostatniego dostępu: 27.11.2023 r.
- APD Keytruda 2024** Aestimo s.c. Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2024.
- AWA Jemperli 2023** Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 134/2022, nr OT.4231.72.2022, data ukończenia: 13.04.2023 r. Dostęp on-line: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/134/AWA/134_AWA_OT.4231.72.2022_Jemperli_BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.01.2024 r.
- AWA Tecentriq 2022** Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2022. Data ukończenia: 10.05.2022 r.
Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7693-28-2022-zlc>.
Data ostatniego dostępu: 06.12.2023 r.
- Barrington 2019** Barrington DA, Dilley SE, Smith HJ, Straughn JM J. Pembrolizumab in advanced recurrent endometrial cancer: A cost-effectiveness analysis. *Gynecol Oncol* 2019; 153(2):381-384
- Benjamin 2024** Benjamin DJ, Padula WV, Hsu RC. Cost effectiveness of immunotherapy combination therapies for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology Reports*. 2024;52:101351. doi:10.1016/j.gore.2024.101351
- CADTH 2023** CADTH Reimbursement Review. Keytruda for Adult patients with unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) endometrial cancer whose tumours have progressed following prior therapy and who have no satisfactory alternative treatment options, as monotherapy. Clinical, Pharmacoeconomic, and Stakeholder Input Combined Report. Last Updated : April 25, 2023. Dostęp online pod adresem: <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-8>. Data ostatniego dostępu: 05.12.2023 r.
- ChPL Jemperli** Charakterystyka produktu leczniczego Jemperli 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli>. Data ostatniego dostępu: 03.01.2024 r.
- ChPL Keytruda** Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>. Data ostatniego dostępu: 03.01.2024 r.

Dioun 2023	Dioun S, Chen L, Melamed A, et al. Dostarlimab for recurrent mismatch repair-deficient endometrial cancer: A cost-effectiveness study. <i>BJOG</i> . 2023;130(2):214-221. doi:10.1111/1471-0528.17338
Dizon 2009	Dizon DS, Blessing JA, McMeekin DS, Sharma SK, DiSilvestro P, Alvarez RD. (2009) Phase II Trial of Ixabepilone As Second-Line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. <i>JCO</i> 27(19):3104–3108.
Fracasso 2006	Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, Adler LM, Sorosky JI, Rose PG. (2006) Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecologic Oncology</i> 103(2):523–526.
Garcia 2008	Garcia AA, Blessing JA, Nolte S, Mannel RS. (2008) A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecologic Oncology</i> 111(1):22–26.
Green 2020	Green AK, Feinberg J, and Vicky Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. <i>American Society of Clinical Oncology Educational Book</i> 2020;40: 238-244
Kim 2023	Kim J, Lim J, Lee SW, et al. Immune checkpoint inhibitors with chemotherapy for primary advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: A cost-effectiveness analysis. <i>Gynecologic Oncology</i> . 2023;179:106-114. doi:10.1016/j.ygyno.2023.11.004
Maio 2022	Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. <i>Annals of Oncology</i> . 2022;33(9):929-938. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.519
McCarthy 2024	McCarthy G, Young K, Madin-Warburton M, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for previously treated MSI-H/dMMR solid tumours in the UK. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2024;27(1):279-291. doi:10.1080/13696998.2024.2311507
Miller 2002	Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, Waggoner SE. (2002) A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. <i>Gynecologic Oncology</i> 87(3):247–251.
Muggia 2002	Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. (2002) Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. <i>JCO</i> 20(9):2360–2364.
MZ 18/03/2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.
MZ 24/10/2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
MZ 27/02/2018	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych, Dz.U. 2018 poz. 469
NFZ 10/2024/DGL	Zarządzenie nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-102024dgl,7750.html Data ostatniego dostępu: 13.05.2024 r.
NFZ 37/2024/DSOZ	Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ z dnia 29.03.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyspecjalistyczne.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

- Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-372024dsoz,7763.html>
Data ostatniego dostępu: 13.05.2024 r.
- NFZ 7/2024/DGL** Zarządzenie nr 7/2024/DGL z dnia 24.01.2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-72024dgl,7748.html>
Data ostatniego dostępu: 13.05.2024 r.
- NICE 2023** Pembrolizumab for previously treated endometrial, biliary, colorectal, gastric or small intestine cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Technology appraisal guidance [TA914]. Published: 20 September 2023. Dostęp online pod asresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta914/history>. Data ostatniego dostępu: 05.12.2023 r.
- Oaknin 2022** Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, Sabatier R, O'Malley DM, Samouelian V, Boni V, Duska L, Ghamande S, Ghatage P, Kristeleit R, Leath C III, Guo W, Im E, Zildjian S, Han X, Duan T, Veneris J, Pothuri B. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003777. doi: 10.1136/jitc-2021-003777. PMID: 35064011; PMCID: PMC8785197.
- PBAC 2023** PBAC. PEMBROLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 100 mg in 4 mL, KEYTRUDA®. Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting with March 2023 Addendum. Dostępne online pod adresem <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/pembrolizumab-ec-psd-03-2022-03-2023.pdf>. Data ostatniego dostępu: 05.12.2023 r.
- Rowe 2020** Rowe MP, Eastlake L, Norris T, Farley T, Talbot T. 1821P A multicentre analysis of toxicity in 6 weekly vs 3 weekly pembrolizumab dosing. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1050-S1051. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1468
- SMC 2024** SMC. pembrolizumab concentrate for solution for infusion (Keytruda®). Merck Sharp & Dohme (UK) Limited. SMC2589. Published 15 January 2024. Dostęp online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-msi-hdmmr-full-smc2589/>. Data ostatniego dostępu: 14.05.2024 r.
- Thurgar 2021** Thurgar E, Gouldson M, Matthijsse S, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab compared with chemotherapy in the US for women with previously treated deficient mismatch repair or high microsatellite instability unresectable or metastatic endometrial cancer. *Journal of Medical Economics*. 2021;24(1):675-688. doi:10.1080/13696998.2021.1917140
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.