

Pembrolizumab (Keytruda[®]) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka urotelialnego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Komparatory	7
1.3 Populacja	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	7
1.5 Perspektywa.....	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	8
1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka	10
1.8 Ustalenie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy	12
2.1 Ogólna charakterystyka.....	12
2.2 Opis modelu.....	12
2.3 Parametry wejściowe modelu	13
2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów.....	13
2.3.2 Modelowane parametry skuteczności klinicznej	13
2.3.3 Zdarzenia niepożądane	26
2.4 Użyteczności	27
2.4.1 Użyteczności w zależności od czasu do zgonu.....	27
2.4.2 Użyteczności według stanów zdrowia	28
2.4.3 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	29
2.5 Koszty	30
2.5.1 Koszty leków	30
2.5.2 Koszt podania leków	31
2.5.3 Koszt diagnostyki i monitorowania terapii.....	32
2.5.4 Kolejna linia terapii.....	34
2.5.5 Koszty zdarzeń niepożądanych	35
2.5.6 Koszty opieki paliatywnej	38
2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego	39
2.7 Zakres analizy wrażliwości.....	42
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	42
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	44
2.8 Walidacja modelu	45
3 Wyniki	47
3.1 Analiza podstawowa	47

3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	48
3.2.1	Scenariusz A.....	48
3.2.2	Scenariusz B.....	49
3.2.3	Scenariusz C.....	51
3.2.4	Scenariusz D.....	54
3.2.5	Scenariusz E.....	55
3.2.6	Scenariusz F.....	56
3.2.7	Podsumowanie	58
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	58
4	Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej.....	61
5	Ograniczenia	62
6	Dyskusja.....	64
7	Wnioski końcowe	67
8	Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych	68
8.1	Metodyka przeglądu.....	68
8.2	Wyniki przeglądu	70
8.3	Omówienie włączonych badań i wnioski	73
8.3.1	Sarfaty 2018	73
8.3.2	Srivastava 2020	74
8.3.3	Slater 2020	75
8.3.4	Raport HTA – SMC 2018	77
8.3.5	Raport HTA – CADTH 2018	77
8.3.6	Raport HTA – NCPE 2019	78
8.3.7	Raport HTA – NICE 2021.....	79
8.4	Podsumowanie	80
9	Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności.....	81
9.1	Metodyka przeglądu.....	81
9.2	Wyniki przeglądu	82
9.3	Podsumowanie	84
10	Aneks 3. Ceny wg Obwieszczenia wrzesień 2024 oraz udziały w rynku wg Raportu refundacyjnego 2024	85
11	Aneks 4. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych.....	87
12	Aneks 5. Parametry modyfikowane w analizach wrażliwości.....	88
	Spis rysunków.....	89
	Spis tabel	90
	Bibliografia	92

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
APD	analiza problemu decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSA	średnia powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DSU	organ doradczy National Institute for Health and Care Excellence (ang. <i>Decision Support Unit</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPCW	metoda wagi odwrotnego prawdopodobieństwa cenzurowania (ang. <i>Inverse Probability of Censoring Weights</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	krzywa Kaplana-Maiera
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life-years gained</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
RPSFT	model zachowujący rangę czasu do wystąpienia zdarzenia (ang. <i>Rank Preserving Structural Failure Time</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSM	modelowanie techniką podzielonego czasu (ang. <i>partitioned survival model</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
ToT	czas trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)
TSE	metoda dwustopniowa korekty wyników (ang. <i>Two-Stage Estimation</i>)
UC	rak urotelialny (ang. <i>urotelial cancer</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach istniejącego programu lekowego pt. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Keytruda® w następującej prezentacji: Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126.

Jako komparatory wybrano chemioterapię (w tym: paklitaksel oraz docetaksel). Dobór komparatorów oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego i zbudowanego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, tablic trwania życia oraz kosztów jednostkowych. Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, pembrolizumab wykazuje istotną statystycznie przewagę nad chemioterapią w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną (przeżycie całkowite), w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz kosztów-efektywności, w której miarą efektu były zyskane lata życia.

Z uwagi na charakter choroby w analizie przyjęto horyzont 20 lat, co według danych dotyczących przeżycia we wnioskowanym wskazaniu, odzwierciedla horyzont dożywności.

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) tożsamą z perspektywą wspólną tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent).

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia i z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

Przyjęto finansowanie leku w całości przez Narodowy Fundusz Zdrowia, przy braku dopłaty pacjenta.

Wyniki

Pacjenci stosujący pembrolizumab uzyskują średnio [redacted], z uwzględnieniem rocznej, rekomendowanej stopy dyskontowej. W przypadku pacjentów stosujących chemioterapię, wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] (z uwzględnieniem rocznej, rekomendowanej stopy dyskontowej).

Inkrementalny współczynnik koszty-efekty (ICER) dla pembrolizumabu vs. chemioterapia, w wersji uwzględniającej RSS, jest równy [redacted], zaś inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR) jest równy [redacted]. Tym samym obie wartości ICUR i ICER uzyskane w wariantcie uwzględniającym RSS znajdują się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY). Wynik ten dodatkowo potwierdzono w analizie wrażliwości:

- w scenariuszowej analizie wrażliwości wykazano, że niezależnie od przyjętego scenariusza, wynik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności w wariantcie z RSS;

- w probabilistycznej analizie wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo, że wynik w wariancie z RSS będzie znajdował się powyżej progu opłacalności jest niemal zerowe.

Podsumowanie i wnioski

W badaniu KEYNOTE-045 wykazano, że czas przeżycia jest istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów stosujących pembrolizumab w porównaniu do komparatora, co w modelu ekonomicznym przekłada się na szacowany wzrost QALY. Wyższe koszty dla pembrolizumabu związane są głównie z kosztem leku.

W niniejszej analizie wykazano, że leczenie pembrolizumabem (Keytruda®) jest droższe od chemioterapii, ale wiąże się z przyrostem QALY, co zostało potwierdzone w wynikach jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. Wyniki analizy w wariancie uwzględniającym RSS wykazały, że wnioskowana terapia jest opcją kosztowo-efektywną dla ustalonego w Polsce progu opłacalności (tj. 217 641 PLN/QALY).

Należy dodatkowo mieć na uwadze, że pomimo wzrostu wydatków refundacja wnioskowanego leku jest wskazana ze względu na podkreśloną na opublikowanej liście Top Ten Onko 2024 niezaspokojoną potrzebę zdrowotną wprowadzenia bezpiecznej i skutecznej terapii pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie uzyskali odpowiedzi po zastosowaniu w I linii terapii zawierającej pochodne platyny. Aktualnie pacjenci w tym stanie nie mają dostępu do żadnej terapii celowanej, z wyjątkiem suboptymalnej chemioterapii (finansowanej *off-label*). Po wprowadzeniu refundacji wnioskowanej technologii, pacjenci uzyskają dostęp do skutecznej terapii, która istotnie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia oraz czasu wolnego od progresji choroby.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego B.141.FM pt. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w leczeniu raka urotelialnego (UC, ang. *urothelial cancer*) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku:

- pembrolizumab w następującej prezentacji: Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, Numer GTIN 05901549325126.

1.2 Komparatory

Aktualnie w Polsce leczenie raka urotelialnego terapiami celowanymi jest gwarantowane w ramach programu lekowego B.141.FM. Obecnie finansowane w ramach tego programu są: awelumab, niwolumab oraz enfortumab wedotyny. Żaden z tych leków nie jest jednak stosowany w populacji pacjentów objętej wnioskiem. Analiza dodatkowych danych wykazała, że w populacji objętej wnioskiem obecnie stosowana jest chemioterapia, w ramach której najczęściej wykorzystuje się paklitaksel oraz docetaksel. Chemioterapia oparta o paklitaksel lub docetaksel będzie w niniejszym opracowaniu jedynym komparatorem.

Wybór komparatora szczegółowo opisano w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Keytruda 2024].

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym, miejscowo zaawansowanym, ale nie kwalifikującym się do leczenia radykalnego, lub z przerzutami.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel na zlecenie wnioskodawcy i dostosowanego do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, tablic trwania życia oraz kosztów jednostkowych, dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach. Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, pembrolizumab wykazuje istotną statystycznie przewagę nad chemioterapią w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną (przeżycie całkowite), w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). Uwzględniając fakt, że jakość życia u pacjentów onkologicznych jest obniżona, z uwagi na specyfikę

choroby oraz zgodnie z Wytycznymi HTA wykonano także analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Z tego względu perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako wyniki także dla perspektywy wspólnej.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie długości horyzontów czasowych przyjętych w analizach dotyczących raka urotelialnego opiniowanych przez AOTMiT oraz analizach zagranicznych agencji HTA sporządzonych dla pembrolizumabu. Uwzględniając założenia przyjęte w polskich wnioskach refundacyjnych oraz zróżnicowanie rokowania pacjentów z rakiem urotelialnym [rozdział 2.1.4, APD Keytruda 2024], w wariancie podstawowym niniejszej analizy zastosowano 20-letni horyzont czasowy. Mając jednak na uwadze fakt, że długość horyzontu czasowego może być parametrem znacząco wpływającym na wyniki analizy ekonomicznej, zdecydowano, że element ten będzie dodatkowo testowany w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej powinien umożliwiać „[...] odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie efektów zdrowotnych i kosztów, występujących między porównywanymi technologiami” [Rozporządzenie MZ 2023]. W związku z powyższym, niezasadne byłoby ograniczenie horyzontu czasowego do mediany *follow-up* w badaniach klinicznych, ponieważ istniałoby ryzyko pominięcia części ponoszonych kosztów i uzyskanych efektów zdrowotnych. Dodatkowo, jak pokazują dane przedstawione w rozdziale Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych, ekstrapolacja wyników badań klinicznych stanowi standard postępowania w analizach ekonomicznych.

Tab. 1. Zestawienie długości horyzontów czasowych.

Interwencja	Wskazanie	Horyzont czasowy	Źródło
AOTMiT			
Keytruda (pembrolizumab)	Rak urotelialny (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)	20 lat	AWA Keytruda 2019
Bavencio (awelumab)	Rak urotelialny (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)	20 lat	AWA Bavencio 2021
Opdivo (niwolumab)	Nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub	30 lat	AWA Opdivo 2018

	z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny		
Opdivo (niwolumab)	Rak urotelialny u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0	30 lat	AWA Opdivo 2023
Zagraniczne agencje HTA			
Keytruda (pembrolizumab)	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny u dorosłych, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię zawierającą platynę	35 lat	NICE 2019
Keytruda (pembrolizumab)	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny u dorosłych, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię zawierającą platynę	35 lat	NCPE 2019
Keytruda (pembrolizumab)	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii zawierającej platynę lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia neoadiuwantowej lub adiuwantowej chemioterapii zawierającej platynę	10 lat	CADTH 2018
Keytruda (pembrolizumab)	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny u dorosłych, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię zawierającą platynę	35 lat	SMC 2018

Szczegółowy opis rekomendacji refundacyjnych dla przytoczonych wniosków przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [APD Keytruda 2024].

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; SMC – Scottish Medicines Consortium

Zgodnie z Rozporządzeniem [Rozporządzenie MZ 2023] w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, jeżeli horyzont czasowy dla analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (z uwagi na dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych przeprowadzono także analizę wrażliwości).

1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

Na podstawie randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-045 w analizie klinicznej [AKL Keytruda 2024] wykazano statystycznie istotną przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią w zakresie czasu przeżycia całkowitego w badaniu z medianą czasu obserwacji wynoszącą 62,9 miesiąca: HR=0,71, 95% CI=(0,59; 0,86). Pozwala to stwierdzić niezachodzenie przesłanek art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2023].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [Obwieszczenie MZ] pembrolizumab jest obecnie finansowany w ramach ośmiu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego”,
- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.9 FM „Leczenie chorych na raka piersi”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki”,
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”
- B.58 „Leczenie chorych na raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”,
- B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” oraz
- B.159 „leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Pembrolizumab finansowany jest z urzędową ceną zbytu (UCZ) równą 14 082,64 PLN i stanowi odrębną grupę limitową „1143.0, Pembrolizumab”. W ramach programu objętego niniejszą analizą wnioskodawca wnioskuje o ustalenie UCZ na identycznym poziomie, tj. 14 082,64 PLN.

Jednocześnie, aby przedstawione analizy odpowiadały realiom ekonomicznym, wykorzystano efektywny koszt opakowania uwzględniający mechanizm dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Keytruda®, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Tab. 3. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS.

Zawartość opakowania	
Keytruda®, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml	

1.8 Ustalenie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY) [Komunikat Prezesa AOTMiT 2024].

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy w ramach analizy wrażliwości. Przyjęto, że obecność lub nie RSS nie ma wpływu na cenę progową. Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności.

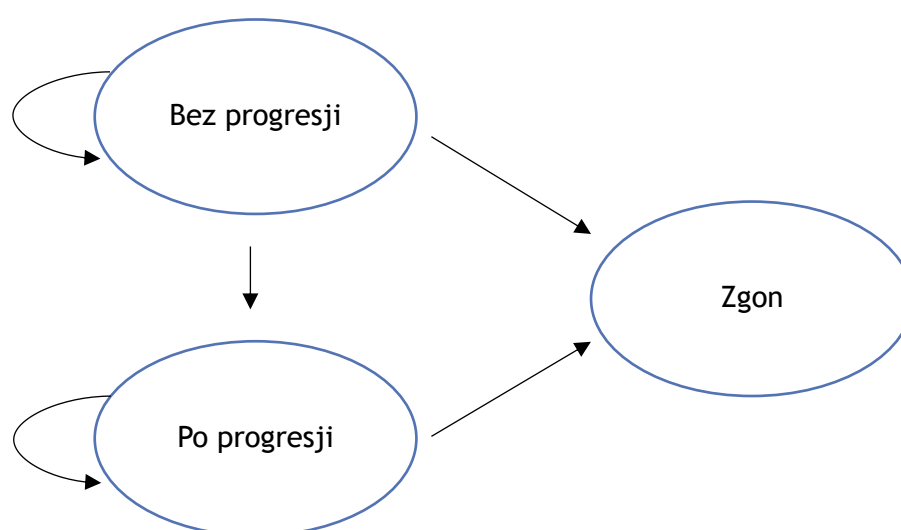
2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, polskich danych dot. trwania życia oraz kosztów jednostkowych. W adaptacji modelu uwzględniono specyficzny dla Polski sposób naliczania kosztów podania oraz monitorowania pacjentów. Ponadto dodano koszty diagnostyki, nieuwzględnione w modelu oryginalnym, oraz kalkulator ceny progowej (zgodnie z Rozporządzeniem MZ 2023).

2.2 Opis modelu

Model oparto na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*) powszechnie stosowanej w analizach opłacalności kosztowej w ramach oceny terapii onkologicznych. W modelu uwzględniono trzy, wzajemnie wykluczające się stany zdrowia oraz dopuszczalne przejścia między nimi: (I) bez progresji; (II) po progresji; (III) zgon. Na Rys. 1 przedstawiono uproszczony schemat modelu.



Rys. 1. Schemat modelu

W modelu zakłada się, że pacjenci przechodzą między tymi trzema stanami zdrowia, przy czym „zgon” jest stanem pochłaniającym. W przypadku podejścia PSM przemieszczanie się między stanami zdrowia nie jest jawnie modelowane, natomiast modelowany jest rozkład pacjentów we wszystkich stanach zdrowia w każdym cyklu, określony przez krzywe przeżycia: krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), krzywe przeżycia po progresji i krzywe przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) za-

czerpnięte z badania KEYNOTE-045 dla terapii pembrolizumabem oraz komparatora: chemioterapii. Udział pacjentów żyjących w stanie „po progresji” w każdym cyklu oszacowano jako różnicę między krzywą OS i krzywą PFS.

Model wykorzystuje tygodniowe cykle z uwzględnieniem korekty połowy cyklu. Długość cyklu wydaje się adekwatna, uwzględniając wygodę modelowania przy jednoczesnej możliwości dokładnego oszacowania kosztów leczenia; na przykład, jeśli leczenie pierwszego rzutu stosowane jest zgodnie z harmonogramem raz na trzy tygodnie, to jego koszty były odpowiednio zliczane w modelu w odstępach trzytygodniowych, począwszy od tygodnia 0.

W drodze wyjątku korekta połowy cyklu nie została zastosowana do składników kosztów poniesionych na początku cyklu, w tym kosztów podania leków i kosztów diagnostyki i monitorowania (koszty powtarzające się od tygodnia 0) oraz kosztów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (jednorazowy koszt w tygodniu 0).

Przy pomocy modelu obliczono oczekiwane koszty i skuteczność kliniczną (w tym lata życia (LY, ang. *life years*) i lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*)) dla każdej uwzględnionej w niniejszej analizie terapii UC, a także inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz ICUR dla wnioskowanej terapii w porównaniu z chemioterapią.

2.3 Parametry wejściowe modelu

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego KEYNOTE-045 [KEYNOTE-045]. Jest to wielośrodkowe, randomizowane badanie trzeciej fazy oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii stosowanej u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których stosowano wcześniej terapię opartą o pochodne platyny.

2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów

Wiek, masa ciała oraz powierzchnia ciała populacji wejściowej oparto na charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-045 (por. Tab. 4). Niniejsze parametry (w szczególności powierzchnia ciała) wpływają na przebieg leczenia w modelu w sposób opisany w rozdziale 2.5.1.2.

Tab. 4. Charakterystyka wejściowa pacjentów.

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek, lata	65,5	KEYNOTE-045
Masa ciała, kg (SD)	73,68 (17,23)	
Powierzchnia ciała (SD)	1,85 (0,25)	

SD – odchylenie standardowe.

2.3.2 Modelowane parametry skuteczności klinicznej

W oryginalnym modelu Wnioskodawcy, wykorzystanym na potrzeby niniejszej analizy, uwzględniono modelowane parametry skuteczności klinicznej: czas przyjmowania terapii (ToT, ang. *time on treatment*), PFS oraz OS. Czas pozostawania w stanie *po progresji* był

szacowany jako różnica pomiędzy PFS oraz OS. Do modelowania krzywych dla powyższych parametrów wykorzystano dane na poziomie pacjenta z badania KEYNOTE-045.

Krzywe parametryczne uzyskano przez dopasowanie różnych modeli parametrycznych do danych przedstawionych na krzywych Kaplana-Maiera (KM) w badaniu. W modelowaniu krzywych przeżycia kierowano się Wytycznymi DSU (*Decision Support Unit*) *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Jeżeli założenie o proporcjonalności ryzyk nie zostało potwierdzone, budowano indywidualne modele dla każdego z ramion badania,. Testowano modele parametryczne: Weibulla, eksponencjalny (wykładniczy), log-normalny, log-logistyczny, Gompertza oraz rozkład gamma.

Krzywe zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz kryterium informacyjne Bayesowskie (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*) połączone z inspekcją wizualną (porównującą modele do krzywej KM). W ostatecznym wyborze najbardziej pasującej krzywej przeżycia kierowano się również jej wiarygodnością kliniczną.

W oszacowaniu czasu spędzonego przez pacjentów w poszczególnych stanach modelu wykorzystano obszar pod krzywymi (ang. *area under the curves*) PFS i OS. Do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu wykorzystano dane dotyczące długości trwania życia dla polskiej populacji w podziale na wiek i płeć (dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS)) [GUS 2023].

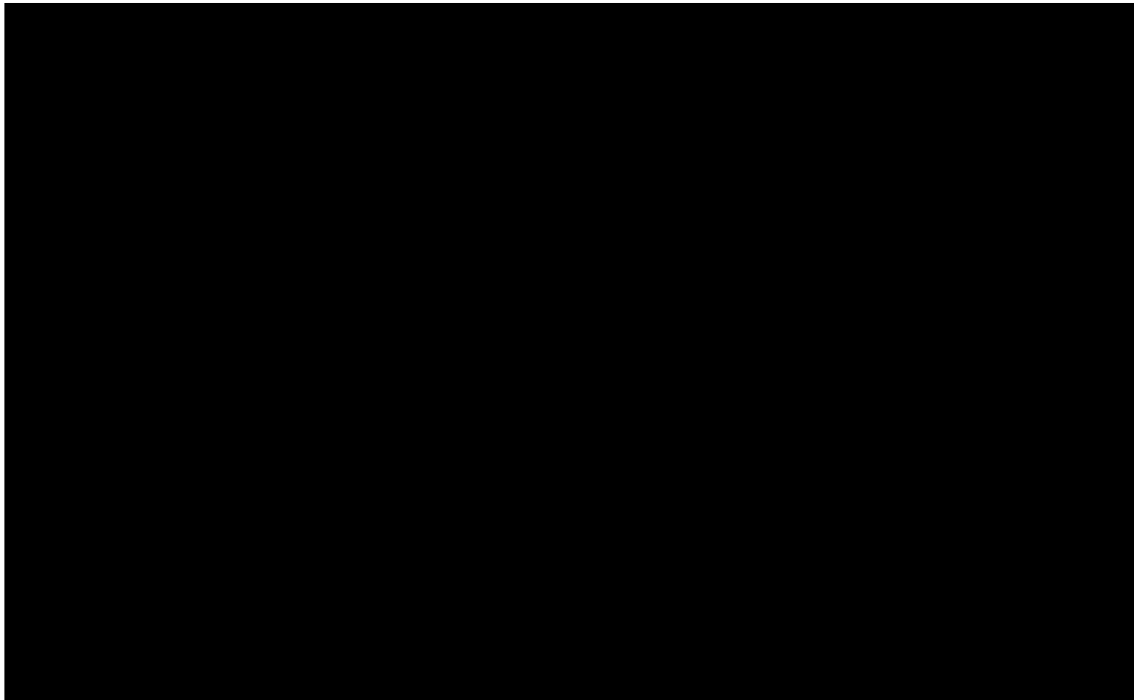
2.3.2.1 Czas stosowania terapii (ToT)

Leczenie porównywanymi interwencjami w badaniu KN045 pacjenci otrzymywali do momentu stwierdzenia progresji (zgodnie z kryteriami RECIST), wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, decyzji lekarza o zakończeniu leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu a dodatkowo w przypadku pembrolizumabu przez maksymalnie 2 lata. Niektórzy pacjenci, w stabilnym stanie klinicznym, na podstawie decyzji badacza kontynuowali leczenie pembrolizumabem po progresji. Biorąc pod uwagę powyższe oraz kryteria zakończenia leczenia w zaproponowanym programie lekowym, bardziej adekwatne dla oszacowania kosztów leczenia jest określenie odrębnie czasu trwania leczenia na podstawie krzywych ToT.

W badaniu KN045 maksymalny czas trwania terapii pembrolizumabem wynosił dwa lata, jednak nie zostało to odzwierciedlone w projekcie programu lekowego oraz ChPL pembrolizumabu. Krzywe Kaplana-Meiera ToT osiągnęły pełną dojrzałość w badaniu KN045. Ze względu na ograniczenie czasu terapii w ramieniu PEMB, około 105 tygodnia następuje gwałtowny spadek krzywej. Wobec tego, pomimo pełnej dojrzałości krzywej Kaplana-Meiera, większą zgodność z praktyką kliniczną zapewnią dopasowane krzywe parametryczne umożliwiające analizę dowolnie długiego czasu trwania leczenia. Wybór najlepiej dopasowanej krzywej oparto na kryteriach informacyjnych AIC i BIC oraz inspekcji wizualnej. [REDACTED]

[REDACTED]

Wykorzystaną oraz inne badane krzywe przedstawiono na Rys. 2.

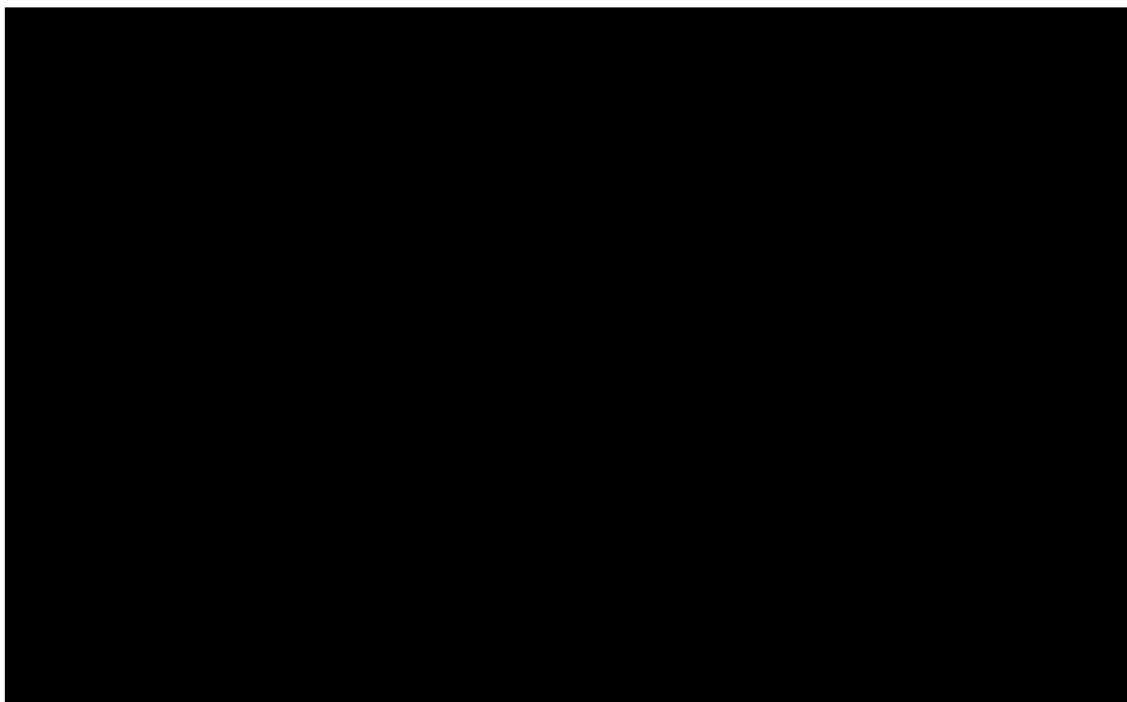


Rys. 2. Krzywa Kaplana-Maiera oraz dopasowane krzywe parametryczne dla czasu stosowania pembrolizumabu.

Tab. 5. Kryteria AIC i BIC oraz odsetki kontynuacji leczenia – krzywa ToT, ramię pembrolizumabu.

Krzywa parametryczna	AIC	BIC	Odsetek kontynuacji leczenia po 104 tyg.	Odsetek kontynuacji leczenia po 260 tyg.	Odsetek kontynuacji leczenia po 520 tyg.	Odsetek kontynuacji leczenia po 780 tyg.	Odsetek kontynuacji leczenia po 1040 tyg.
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Podobnie jak w przypadku pembrolizumabu, dla paklitakselu oraz docetakselu dopasowano funkcje parametryczne do krzywej KM dotyczącej czasu stosowania terapii. [REDACTED]



Rys. 3. Funkcje parametryczne dopasowane dla czasu przyjmowania chemioterapii (paklitaksel+docetaksel).

Tab. 6. Kryteria AIC i BIC – krzywa ToT, ramię chemioterapii (paklitaksel+docetaksel).

Krzywa parametryczna	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.3.2.2 Przeżycie bez progresji

W scenariuszu podstawowym modelu wykorzystano podejście dwufazowe (podzielono okres, w którym korzystano z danych PFS na dwa mniejsze): okres do „momentu odcięcia”, w którym korzystano z danych KM badania, oraz modelowany okres od „momentu odcięcia”. „Moment odcięcia” określono na podstawie inspekcji wizualnej wykresów oraz danych literaturowych. Badano kilka możliwych momentów odcięcia: tydzień 9, 15, 21 oraz 27, wynikających z harmonogramu wizyt monitorujących w badaniu KEYNOTE-045.



Rys. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS).

Analiza krzywej KM dla PFS (por. Rys. 4) wykazała znaczący spadek PFS do tygodnia 15. Może to być związane z przeprowadzonymi badaniami radiograficznymi po 9. i 15. tygodniu terapii. [REDACTED]

Założenie proporcjonalności ryzyk badano za pomocą testu reszt Schoenfelda. Istotny statystycznie wynik testu ($p < 0,005$) przemawia za odrzuceniem założenia proporcjonalności. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym, przeprowadzono ekstrapolację dwufazową opartą o modele parametryczne, niezależnie dla pembrolizumabu oraz grupy kontrolnej.



Rys. 5. Wykres skumulowanego ryzyka – przeżycie wolne od progresji.



Rys. 6. Wykres reszt Schoenfelda – przeżycie wolne od progresji.

W wyborze krzywych parametrycznych kierowano się wartościami kryteriów AIC i BIC. W przypadku braku spójności między wartościami kryteriów, decydujące było wizualne dopasowanie modeli do przebiegu krzywej KM. [REDACTED]

[REDACTED]



Rys. 7. Krzywa Kaplana-Meiera z badania oraz inne krzywe parametryczne opisujące rozkład ryzyka PFS w ramieniu pembrolizumabu.

Tab. 7. Kryteria AIC i BIC – krzywa PFS, ramię pembrolizumabu.

Krzywa parametryczna	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Rys. 8. Krzywa Kaplana-Meiera z badania oraz inne krzywe parametryczne opisujące rozkład ryzyka PFS w ramieniu chemioterapii (paklitaksel+docetaksel).

Tab. 8. Kryteria AIC i BIC – krzywa PFS, ramię chemioterapii (paklitaksel+docetaksel).

Krzywa parametryczna	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.3.2.3 Przeżycie całkowite

Modelowanie krzywych przeżycia również oparto na dopasowaniu krzywej parametrycznej do danych z krzywej KM z badania. W oszacowaniach parametru OS wykorzystano również tablice trwania życia w populacji ogólnej w Polsce (wg danych GUS za rok 2023) [tablice życia GUS 2023]. W każdym cyklu porównywano śmiertelność wynikającą z tablic trwania życia oraz śmiertelność wynikającą z modelowanej krzywej OS, do oszacowań wybierano maksymalną wartość. Porównanie to przeprowadzono, aby upewnić się, że ryzyko przeżycia wynikające z modelowanej krzywej OS nie jest wyższe niż na to wskazują dane nt. śmiertelności w populacji ogólnej.

W tym przypadku również określono „moment odcięcia”, który dzielił okres, gdzie bezpośrednio wykorzystano dane KM z badania oraz okres, w którym wykorzystano dane z modelowanych krzywych.

2.3.2.3.1 Korekta wyników w wyniku włączania immunoterapii u pacjentów stosujących chemioterapię w grupie kontrolnej

W badaniu KEYNOTE-045 dopuszczono immunoterapię (lekami anty PD-1 lub PD-L1) jako kolejną linię leczenia dla pacjentów po progresji w ramieniu chemioterapii. Takie podejście można uzasadnić faktem braku innej (niż immunoterapia) skutecznej metody leczenia dla chorych po progresji na uprzedniej chemioterapii opartej o platyny, a następnie po progresji na chemioterapii opartej o taksany (oraz winfluninie). Ponieważ *cross-over* w grupie kontrolnej był możliwy dopiero po progresji, to nie wpływał on na uzyskiwane wyniki w zakresie PFS, jednak mógł istotnie oddziaływać na wyniki w zakresie OS. Zastosowanie terapii celowanej jako kolejnej linii leczenia mogło zawyżać uzyskiwane wyniki zdrowotne w zakresie całkowitego przeżycia w grupie kontrolnej. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oraz zapisami programu lekowego, zastosowanie pembrolizumabu po dwukrotnej progresji nie będzie jednak możliwe, stąd konieczne staje się wprowadzenie korekty uzyskiwanych wyników OS w grupie kontrolnej.

Dla ramienia grupy kontrolnej zaprojektowano skorygowaną metodę oszacowań, w której wprowadzono modyfikację obliczeń ze względu na możliwy błąd próby przez podanie immunoterapii w ramieniu chemioterapii (17,2% pacjentów otrzymało immunoterapię po przerwaniu chemioterapii).

Korektę wyników przeprowadzono w oparciu o uproszczone podejście dwuetapowe (TSE, ang. *Two-Stage Estimation*). Metoda TSE wykorzystywana jest w celu korekty wyników uzyskanych po określonym punkcie czasowym związanym z chorobą, stanowiącym tzw. wtórny punkt odniesienia. W niniejszej analizie punktem tym jest zmiana terapii związana z progresją w grupie kontrolnej. Pierwszy etap korekty polega na porównaniu czasów przeżycia pacjentów z grupy kontrolnej, którzy po wtórnym punkcie odniesienia przeszli na immunoterapię z czasami przeżycia u pacjentów z grupy kontrolnej, u których nie nastąpił *cross-over*. W tym celu stosowany jest model parametrycznego przyspieszonego czasu niepowodzenia (AFT; ang. *accelerated failure time*), za pomocą którego szacuje się efekt leczenia związany ze zmianą terapii (określany jako $e^{-\psi}$) stanowiący mnożnik oczekiwanego czasu przeżycia. W drugim etapie korekty, współczynnik określający efekt leczenia wykorzystywany jest w celu oszacowania kontrfaktycznych czasów przeżycia (U_i) zgodnie z formułą:

$$U_i = T_{A_i} + e^{\psi} T_{B_i}$$

gdzie: T_{A_i} – czas trwania leczenia do momentu zmiany terapii, T_{B_i} – czas trwania leczenia od momentu zmiany leczenia do śmierci.

Zastosowanie przytoczonej powyżej formuły, w przypadku wydłużenia przeżycia w wyniku zmiany terapii, spowoduje, że kontrfaktyczne czasy przeżycia będą krótsze niż obserwowane czasy przeżycia. [Latimer 2019].

Krzywe OS z korektą i bez korekty błędu ze względu na przechodzenie pomiędzy grupami (*cross-over*) pokazano na Rys. 9.



Rys. 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w ramieniu chemioterapii (wersje z korektą i bez).

2.3.2.3.2 Krzywe parametryczne opisujące OS

Poniżej zaprezentowano krzywe OS sporządzone na podstawie danych z badania KEYNOTE-045 dla ramienia pembrolizumabu oraz chemioterapii.



Rys. 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS z badania KEYNOTE-045.

Zarówno w przypadku ramienia pembrolizumabu, jak i ramienia chemioterapii, między 32. a 42. tygodniem badania, zaobserwować można zmianę nachylenia krzywej względem osi odciętych. W związku z tym, wykorzystanie modeli parametrycznych w całym horyzoncie obserwacji mogłoby prowadzić do wprowadzenia błędu i niewłaściwego oszacowania efektów leczenia. Zastosowano zatem podejście dwufazowe do dopasowania krzywych parametrycznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym, przeprowadzono ekstrapolację dwufazową opartą o modele parametryczne, niezależnie dla pembrolizumabu oraz grupy kontrolnej.



Rys. 11. Wykres skumulowanego ryzyka – przeżycie całkowite.



Rys. 12. Wykres reszt Schoenfelda – przeżycie całkowite.

W pierwszej fazie wykorzystano dane KM z badania, a następnie dopasowano różne modele parametryczne do pozostałego okresu na krzywej KM (por. Rys. 13 i Rys. 14). W wyborze krzywych parametrycznych kierowano się wartościami kryteriów AIC i BIC. W przypadku braku spójności między wartościami kryteriów, decydujące było wizualne dopasowanie modeli do przebiegu krzywej KM. [REDACTED]



Rys. 13. Krzywa Kaplana-Meiera z badania oraz dopasowane krzywe parametryczne dla ramienia pembrolizumabu.

Tab. 9. Kryteria AIC i BIC – krzywa OS, ramię pembrolizumabu.

Krzywa parametryczna	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Rys. 14. Krzywa Kaplana-Meiera z badania oraz dopasowane krzywe parametryczne dla ramienia chemioterapii (paklitaksel+docetaksel).

Tab. 10. Kryteria AIC i BIC – krzywa OS, ramię chemioterapii (paklitaksel+docetaksel).

Krzywa parametryczna	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.3.3 Zdarzenia niepożądane

Zestaw zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu został oparty na częstości oraz ciężkości raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu KEYNOTE-045. W modelu uwzględniono poniższe działania niepożądane związane z podaniem leku:

- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , których częstość zdarzeń $\geq 2\%$ w ramieniu pembrolizumabu lub kontroli,
- biegunka stopnia ≥ 2 oraz
- gorączka neutropeniczna (dowolnego stopnia).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania terapii pembrolizumabem oraz chemioterapii zaczerpnięto z badania KEYNOTE-045.

W Tab. 11 przedstawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych w czasie stosowania poszczególnych terapii lekowych.

Koszty oraz dekrementy użyteczności każdego zdarzenia niepożądanego uwzględniono w modelu jednorazowo, na początku pierwszego cyklu. Pozostałe informacje dotyczące kosztów oraz dekrementu użyteczności zdarzeń niepożądanych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 2.4.3 i 2.5.5.

Tab. 11. Częstość występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych co najmniej 2. stopnia.

Rodzaj zdarzenia	Częstość zdarzeń niepożądanych	
	pembrolizumab	chemioterapia
anemia	0,75%	10,71%
astenia	0,38%	0,60%
biegunka (stopień ≥ 2)	4,14%	3,57%
gorączka neutropeniczna (dowolny stopień)	0,00%	5,36%
leukopenia	0,00%	7,74%
neutropenia	0,00%	15,48%
obwodowa neuropatia czuciowa	0,00%	3,57%
zmęczenie	1,13%	5,95%
zmniejszona ilość białych krwinek	0,38%	10,12%
zmniejszona ilości limfocytów	0,38%	4,17%
zmniejszona ilość neutrofilii	0,38%	23,21%

2.4 Użyteczności

Struktura modelu wymagała oszacowania użyteczności rozważanych stanów zdrowia. Jak opisano w przeglądzie użyteczności, na podstawie przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych dotyczących użyteczności zgodnych z analizowanym wskazaniem oraz stanami zdrowia. W związku z tym, wartości użyteczności przyjęto za autorami oryginalnego modelu, w którym parametryzację wykonano w oparciu o dane dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem wg kwestionariusza EQ-5D-3L zbieranego w badaniu KEYNOTE-045 oraz dane literaturowe dotyczące czerniaka [Hatswell 2014]. Z uwagi na większą liczbę sparametryzowanych stanów zdrowia, w analizie podstawowej wykorzystywane jest podejście oparte na czasie do zgonu. Z kolei w analizie wrażliwości testowany jest inny zestaw użyteczności – bazujący na stanach zdrowia – uzyskany zgodnie z algorytmem Shaw 2005.

2.4.1 Użyteczności w zależności od czasu do zgonu

W scenariuszu podstawowym założono, że użyteczności w każdym cyklu modelu są powiązane z różnymi kategoriami czasu do zgonu (tj. <30, 30-89, 90-179, 180-359, ≥ 360 dni do zgonu). Odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach czasu do zgonu był uzależniony od modelowanego OS dla poszczególnych terapii leczenia UC. Niniejsze podejście do definiowania stanów zdrowia na podstawie czasu do zgonu odzwierciedla spadek jakości życia chorych na raka w okresie przed zgonem. Mimo że takie podejście nie odzwierciedla zależności przyczynowo-skutkowych (to stan kliniczny wpływa na użyteczność stanu zdrowia i rokowanie), to nie jest to ograniczenie z punktu widzenia celu niniejszego opracowania, tj.

określenia liczby QALY w zależności od stosowanego leczenia. Niniejsze modelowanie obejmuje wskaźniki czasu do zgonu oraz obecność lub brak jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia, jak również efekty losowe na poziomie pacjenta uwzględniające korelację między powtarzаныmi pomiarami tego samego pacjenta.

W niniejszym wariantcie za autorami oryginalnego modelu wykorzystano użyteczności dla Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (z uwagi na brak dostatecznie szczegółowych danych umożliwiających zastosowanie polskich zestawów użyteczności).

W Tab. 12 przedstawiono wartości użyteczności wykorzystane w modelu.

Tab. 12. Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu.

Czas do zgonu, dni	Użyteczności	
	Wartość	95% CI
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

CI - przedział ufności;

2.4.2 Użyteczności według stanów zdrowia

W niniejszym podejściu, wykorzystanym w scenariuszowej analizie wrażliwości, użyteczności były powiązane ze statusem progresji choroby pacjenta (tj. choroba wolna od progresji vs. postępująca postać choroby). Dane nt. czasu do progresji, określonej wg kryteriów RECIST V1.1, pochodziły z badania KEYNOTE-045. Wyniki kwestionariusza EQ-5D zbierane przed momentem progresji były podstawą do oszacowania użyteczności stanu „wolny od progresji”. Wyniki kwestionariusza EQ-5D, z kolei zbierane na wizytach po progresji choroby były podstawą do oszacowania użyteczności stanu „po progresji”.

Do analizy scenariuszowej wykorzystano również wartości użyteczności dla stanów „aktywne leczenie” oraz „bez leczenia”, które dotyczyły dodatkowo stanu „bez progresji”. Wyniki kwestionariusza EQ-5D zbierane na wizycie, gdzie przerwano stosowanie leku oraz na dalszych wizytach dotyczących bezpieczeństwa w horyzoncie badania wykorzystano do oszacowania użyteczności stanu „bez leczenia” u pacjentów bez progresji. Pozostałe wyniki kwestionariusza uzyskane przed progresją zostały wykorzystane do sparametryzowania stanu „aktywne leczenie”.

W niniejszym wariantcie za autorami oryginalnego modelu wykorzystano użyteczności dla Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (z uwagi na brak dostatecznie szczegółowych danych umożliwiających zastosowanie polskich zestawów użyteczności) (por. Tab. 13).

Tab. 13. Wartości użyteczności wykorzystane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Stan	Użyteczności		Źródło danych
	Wartość	95% CI	
██████████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████████	██████████

CI – przedział ufności;

Badania wskazują na to, że ekspozycja na leczenie (pacjenci leczeni vs. pacjenci nieleczeni) może mieć znaczący wpływ na wartości użyteczności. W oszacowaniach zdecydowano jednak nie uwzględniać tego rozbitcia ze względu na stosunkowo słabe dane dotyczące użyteczności w stanie bez leczenia (mało punktów monitorujących oraz niewielka subpopulacja pacjentów).

2.4.3 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Aby uwzględnić dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 , punkty w których pojawiały się te zdarzenia analizowano osobno od punktów, w których pacjenci nie doświadczali zdarzeń niepożądanych. Różnice w użyteczności z wizyt przed progresją, na których pacjenci nie doświadczali zdarzeń i wizyt, na których były one raportowane były wykorzystane do oszacowania średniego dekrementu użyteczności związanego z pojawieniem się zdarzenia niepożądanego.

Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględniano jako jednorazowy spadek QALY w pierwszym cyklu modelu. Dekrement użyteczności oszacowano w oparciu o te same modele co dany zestaw użyteczności (por. Tab. 14).

Średni czas trwania zdarzenia został zaczerpnięty z badania KEYNOTE-045 i wynosił 18,8 dni.

Tab. 14. Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.

Sposób analizy użyteczności	Dekrement użyteczności	
	Wartość	95% CI
zdarzenia niepożądane stopnia <3	██████	██████████
zdarzenia niepożądane stopnia 3-5	██████	██████████
różnica użyteczności		██████

CI – przedział ufności;

W scenariuszowej analizie wrażliwości dodatkowo badano wpływ utraty użyteczności z wiekiem pacjentów. W tym celu przygotowano dodatkowy zestaw użyteczności dla grup wiekowych w populacji ogólnej. Użyteczności te były wykorzystane jako dodatkowe wagi w grupach użyteczności uwzględnionych w modelu.

2.5 Koszty

W celu przedstawienia całkowitych kosztów leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z perspektywy płatnika publicznego w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych uwzględniono koszty podania leków w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi oraz koszty opieki paliatywnej.

2.5.1 Koszty leków

2.5.1.1 Koszt docetakselu

Docetaxel w analizowanym wskazaniu nie jest finansowany w ramach katalogu C chemioterapii Obwieszczenie MZ w rozpoznaniach opisanych kodami C65, C66, C67 i C68. W niniejszej analizie przyjęto zatem, że będzie on finansowany w ramach świadczeń jednorodnych grup pacjentów (JGP). Założono, że będzie to hospitalizacja 1-dniowa w ramach świadczenia L08 „Nowotwory nerek i dróg moczowych” [Zarządzenie 37/2024/DSOZ]. W ramach powyższej wizyty szpitalnej uwzględniane będą łączne koszty podania, preparatu oraz koszty monitorowania pojedynczego podania docetakselu. Uwzględnioną wartość przedstawiono w Tab. 15. Wycenę punktową świadczenia wymnożono przez współczynnik korygujący na podstawie Zarządzenia 52/2023 ZLC.

Dla docetakselu, jako że jest refundowany w ramach grup JGP, nie brano pod uwagę cen efektywnych.

Tab. 15. Koszt docetakselu.

Uwzględniona wartość	Wycena świadczenia	Źródło	Współczynnik korygujący	Koszt
Łączny koszt preparatu, podania oraz monitorowania	2600 pkt	Wartość hospitalizacji 1-dniowej dla procedury L08 (5.51.01.0011008) wg Zarządzenia 37/2024/DSOZ	1,74 wg Zarządzenia 52/2023 ZLC	4524 PLN

2.5.1.2 Koszt paklitakselu

Średnią efektywną cenę za 1 mg paklitakselu ustalono na podstawie najnowszych danych DGL [Komunikat DGL].

Średni koszt jednej dawki substancji oszacowano wykorzystując cenę efektywną za mg, średnią dawkę leku oraz średnią powierzchnię ciała (BSA, ang. *body surface area*). Konserwatywnie przyjęto, że fiołka niewykorzystana w całości u jednego pacjenta była wykorzystana u kolejnego.

Średnią dawkę leku przyjęto na podstawie badań klinicznych. W badaniu Vaughn 2002 paklitaxel był podawany w dawce 80 mg/m². Charakterystykę pacjentów, w szczególności BSA wykorzystano z badania KEYNOTE-045, wg którego średnie BSA włączonego pacjenta wynosiło 1,85 m² (por. Tab. 16).

Tab. 16. Koszt paklitakselu.

Przyjęte założenie	Źródło	Oszacowany koszt – paklitaksel
Średni koszt efektywny za 1 mg	Komunikat DGL	0,38 PLN/mg
Średnia dawka leku	Vaughn 2002	80 mg/m ²
Średnie BSA	KEYNOTE-045	1,85 m ²
Oszacowany średni koszt za pojedynczą dawkę		56,24 PLN

2.5.2 Koszt podania leków

W przypadku terapii pembrolizumabem podawanym we wlewie dożylnym, przyjęto, że podanie leku odbywa się w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Koszty związane z podaniem pembrolizumabu wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [175/2023/DGL]. W odpowiedzi na pismo o sygnaturze OT.423.1.77.2024.AKP.2 z dnia 9 grudnia 2024 roku, w ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym podanie pembrolizumabu będzie realizowane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (5.08.07.0000003) – rozdział 2.7.1.6.

W przypadku paklitakselu, koszt podania oszacowano na podstawie danych DGL dotyczących chemioterapii [Zarządzenie 10/2024/DGL]. Ze względu na zapis obecny w ChPL Paclitaxel: „Ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii.”, przyjęto, że podanie tego leku nastąpi w ramach hospitalizacji, a zatem w ramach świadczenia: „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”. Wycenę punktu przeprowadzono w oparciu o dane dla odpowiednich procedur z Informatora Świadczeń JGP.

Przyjęto, że pembrolizumab i docetaksel będą podawane raz na 3 tygodnie, natomiast paklitaksel co tydzień.

Tab. 17. Koszty podania leków.

Substancja terapeutyczna	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
pembrolizumab	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,64	177,38
paklitaksel	hospitalizacja jednego dnia związana z poda-	5.08.05.0000175	390,00	1,64	639,60

	niem leku z czę- ści A katalogu le- ków				
--	---	--	--	--	--

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

2.5.3 Koszt diagnostyki i monitorowania terapii

2.5.3.1 Pembrolizumab

Diagnostyka oraz monitorowanie terapii pembrolizumabem będą rozliczane w ramach rocznego ryczałtu diagnostycznego w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Zgodnie Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 175/2023/DGL, koszt odpowiadający ryczałtowi dla pierwszego roku leczenia, tj. koszt świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 1 rok terapii” (kod: 5.08.08.0000193), jest równy 3355,36 PLN (2045,95*1,64 PLN). Z kolei koszt świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 2 i kolejny rok terapii” (kod: 5.08.08.0000194) wynosi 2 353,07 (1434,8*1,64 PLN) [Zarządzenie 175/2023/DGL].

Monitorowanie terapii pembrolizumabem wg Programu Lekowego będzie odbywało się co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a następnie co 8 tygodni. W kalkulatorze przyjęto średnią częstotliwość wizyt monitorujących 1 na 3 tygodnie.

W modelu ekonomicznym koszt diagnostyki i monitorowania dla pierwszego roku leczenia ponoszony jest w całości w pierwszym analizowanym cyklu. Z kolei koszt monitorowania w roku drugim i kolejnych latach terapii, jest doliczany systematycznie w pozostałym horyzoncie czasowym, co pozwala uwzględnić prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta do danego tygodnia terapii.

2.5.3.2 Chemioterapia

U pacjentów, którzy będą przyjmowali chemioterapię wyróżniono poniższe badania w ramach diagnostyki, wg Wytocznych PTOK:

- badanie ogólne moczu,
- podstawowe badania laboratoryjne i przedmiotowe,
- morfologia,
- parametry wydolności wątroby i nerek
- oznaczenie poziomu elektrolitów,
- elektrokardiogram.

Dodatkowo zalecane są badania histopatologiczne oraz badania w ramach diagnostyki obrazowej.

W Tab. 18 przedstawiono uwzględnione badania wraz z ich wyceną. Wycenę świadczeń przeprowadzono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ.

Tab. 18. Badania uwzględnione w diagnostyce przy przyjmowaniu chemioterapii.

Badanie		Lista/Świadczenie	Kod produktu	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
pomiar masy ciała		W1/ W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000 012	75	■	■
pełne badanie przedmiotowe						
elektrokardiogram						
morfologia z rozmazem						
aminotransferazy						
Parametry biochemiczne	aminotransferazy (ALT lub AST)					
	bilirubina całkowita					
	kreatynina					
	glukoza					
	stężenie sodu					
	stężenie potasu					
	stężenie wapnia					
	TSH					
wolna T4						
badanie ogólne moczu						
diagnostyka histopatologiczna		Z1/Z103 Biopsja tkanek miękkich	5.31.00.0000 103	173	■	■

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

Wycenę punktową świadczeń: rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa oparto na wartościach odpowiednich świadczeń wg Zarządzenia 37/2024/DSOZ. Wycenę badania PET-TK oparto na świadczeniu „pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I” wg Zarządzenia 39/2024/DSOZ (por. Tab. 19).

W analizie zdecydowano się uwzględnić wartość dla rezonansu magnetycznego, jako wartość środkową. Dodatkowo wydaje się, że ten rodzaj świadczenia będzie najczęściej wykorzystywany w diagnostyce obrazowej.

Tab. 19. Badania diagnostyki obrazowej.

Substancja terapeutyczna	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
rezonans magnetyczny	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego.	5.53.01.000162 1	463	■	■
tomografia komputerowa	Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego.	5.53.01.000160 4	192	■	■
badanie PET-TK	pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	5.10.00.000010 3	2 795	■	■

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

Łączny koszt diagnostyki w ramieniu chemioterapii wyniósł zatem ■ Koszty diagnostyki doliczono jednorazowo, na początku trwania horyzontu analizy.

Monitorowanie leczenia pacjentów otrzymujących paklitaksel będzie rozliczane w ramach świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (5.08.05.0000008) wycenionego na 443,46 PLN (270,4*1,64 PLN), zgodnie z Zarządzeniem 10/2024/DGL. Świadczenie 5.08.05.0000008 może być rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące, w związku z czym przyjęto, że wizyty monitorujące w ramieniu chemioterapii będą odbywały się 1 na 8 tygodni (co 2 miesiące).

2.5.4 Kolejna linia terapii

Niektórzy pacjenci mogą otrzymywać do kilku kolejnych linii terapii. W badaniu KEYNOTE-045 pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną kolejną linię stanowili 36,8% oraz 32,2% wszystkich włączonych odpowiednio w ramieniu pembrolizumabu i kontroli. Koszty terapii dostępnych w Polsce zostały uwzględnione w modelu, zdecydowano się natomiast nie uwzględniać dodatkowych parametrów klinicznych, zakładając że efekty są już odzwierciedlone w przyjętych wartościach OS oraz PFS. Zdecydowano, że jest to konserwatywne uproszczenie rzeczywistych efektów, które pozwala uniknąć w modelu przyjmowania arbitralnych założeń w sytuacji braku danych na ten temat. W modelu przyjęto, że wszyscy pacjenci po progresji przyjmują kolejną linię terapii przez średnio 6 tygodni (na podstawie badania KEYNOTE-045), niezależnie od pierwotnie przyjmowanej terapii.

Koszty leków ustalono na podstawie Obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ] z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz średnich rzeczywistych kosztów za 1 mg raportowanych w Komunikacie DGL.

Udziały poszczególnych terapii przyjęto za modelem oryginalnym, na podstawie badania KEY-NOTE-045. Koszty podania dla chemioterapii przyjęto jak w rozdz. 2.5.2, dla chemioterapii równe 639,60 PLN, natomiast dla leków, które są w programie lekowym 177,38 PLN. W poniższej tabeli (por. Tab. 20) przedstawiono podsumowanie kosztów kolejnej linii leczenia w jednym cyklu oraz kosztów całkowitych 6-tygodniowej terapii w ramieniu pembrolizumabu i chemioterapii.

Tab. 20. Koszt kolejnej linii leczenia.

Koszt, PLN	Chemioterapia	Pembrolizumab
Koszt w jednym cyklu	██████████	████████████████████ ████████████████████
Całkowity koszt 6-tygodniowej terapii	██████████	████████████████████ ████████████████████

Koszt immunoterapii w ramieniu kontroli nie został uwzględniony, zakładając że będzie on uwzględniony w koszcie pierwszej linii (w ramach uwzględnienia mechanizmu *cross-over*), w którym pacjenci z progresją po chemioterapii zaczynają przyjmować immunoterapię w ramach linii opisanej bezpośrednio w badaniu).

2.5.5 Koszty zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- anemia,
- astenia,
- biegunka,
- gorączka neutropeniczna,
- leukopenia,
- neutropenia,
- obwodowa neuropatia czuciowa,
- zaparcia,
- zmęczenie,
- zmniejszona liczebność białych krwinek,
- zmniejszona liczebność limfocytów,
- zmniejszona liczebność neutrofilii.

2.5.5.1 Koszty związane z leczeniem biegunki i neutropenii

Koszty związane z wystąpieniem biegunki i neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012, w której szacowano koszty z perspektywy NFZ [Ługowska 2012]. Przy czym w niniejszej analizie jako koszt leczenia neutropenii uwzględniono koszt samej farmakoterapii (diagnostyka niniejszego zdarzenia niepożądanego odbywa się w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym). W związku z tym, że dane z publikacji pochodzą z 2012 roku, zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie w latach 2013-2023 [GUS] (por. rozdz. 11). Koszt leczenia biegunki oraz neutropenii z perspektywy NFZ przyjęto odpowiednio jako [REDACTED] oraz [REDACTED] PLN.

Tab. 21. Koszt leczenia biegunki i neutropenii.

Rodzaj zdarzenia	Ługowska 2012, PLN	Wartość przyjęta w analizie, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
neutropenia	5 771,29	[REDACTED]

PLN – polski złoty.

2.5.5.2 Koszty związane z leczeniem zmęczenia, astenii, zaparc oraz obniżonego poziomu limfocytów, neutrofilów i białych krwinek

W przypadku leczenia zmęczenia, astenii, zaparc oraz obniżonego poziomu limfocytów, neutrofilów i białych krwinek przyjęto koszt związany z odbyciem jednej wizyty specjalistycznej. Koszt tej wizyty wyceniono na podstawie Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ – tekst ujednolicony Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Przyjęto założenie, że całkowity koszt [REDACTED] (dodatkowo przy uwzględnieniu wyceny punktu) jest ponoszony przez płatnika publicznego (por. Tab. 22).

Tab. 22. Koszt leczenia zmęczenia, astenii, zaparc oraz obniżonego poziomu limfocytów, neutrofilów i białych krwinek.

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt świadczenia, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PLN – polski złoty.

2.5.5.3 Koszty związane z gorączką neutropeniczną

Koszty związane z leczeniem gorączki neutropenicznej oszacowano na podstawie wyceny grup JGP:

- S55E Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.
- S55F Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.

Koszt leczenia zdarzenia szacowano jako średnią ważoną wyceny punktowej powyższych świadczeń korygowaną o współczynnik zaczerpnięty z Raportu AOTMiT dla grup JGP. Wycenę punktową świadczeń przyjęto według Zarządzenia 37/2023/DSOZ, natomiast liczby hospitalizacji wg Statystyk JGP. Oszacowania oraz wykorzystany koszt przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.

Rodzaj zdarzenia	Liczba pacjentów	Wartość punktowa	Współczynnik korygujący, PLN	Koszt, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PLN – polski złoty.

2.5.5.4 Koszty związane z anemią

Koszty związane z leczeniem anemii oszacowano na podstawie wyceny grup JGP:

- S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni
- S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia
- S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni

Koszt leczenia zdarzenia szacowano jako średnią ważoną wyceny punktowej powyższych świadczeń korygowaną o współczynnik zaczerpnięty z Raportu AOTMiT dla grup JGP. Wycenę punktową świadczeń przyjęto według Zarządzenia 37/2023/DSOZ, natomiast liczby hospitalizacji wg Statystyk JGP. Oszacowania oraz wykorzystany koszt przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Koszt leczenia anemii.

Rodzaj zdarzenia	Liczba pacjentów	Wartość punktowa	Współczynnik korygujący, PLN	Koszt, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PLN – polski złoty.

2.5.5.5 Koszty związane z obwodową neuropatią czuciową

Koszty związane z leczeniem obwodowej neuropatii czuciowej oszacowano na podstawie wyceny grup JGP:

- A30 Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni,
- A31 Choroby nerwów obwodowych.

Koszt leczenia zdarzenia szacowano jako średnią ważoną wyceny punktowej powyższych świadczeń korygowaną o współczynnik zaczerpnięty z Raportu AOTMiT dla grup JGP. Wycenę punktową świadczeń przyjęto według Zarządzenia 37/2023/DSOZ, natomiast liczby hospitalizacji wg Statystyk JGP. Oszacowania oraz wykorzystany koszt przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 25. Koszt leczenia obwodowej neuropatii czuciowej.

Rodzaj zdarzenia	Liczba pacjentów	Wartość punktowa	Współczynnik korygujący, PLN	Koszt, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PLN – polski złoty.

2.5.5.6 Koszty związane z leukopenią

Koszty związane z leczeniem leukopenii oszacowano na podstawie wyceny grup JGP:

- S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni,
- S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia,
- S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni.

Koszt leczenia zdarzenia szacowano jako średnią ważoną wyceny punktowej powyższych świadczeń korygowaną o współczynnik zaczerpnięty z Raportu AOTMiT dla grup JGP. Wycenę punktową świadczeń przyjęto według Zarządzenia 37/2023/DSOZ, natomiast liczby hospitalizacji wg Statystyk JGP. Oszacowania oraz wykorzystany koszt przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 26. Koszt leczenia leukopenii.

Rodzaj zdarzenia	Liczba pacjentów	Wartość punktowa	Współczynnik korygujący, PLN	Koszt, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PLN – polski złoty.

2.5.6 Koszty opieki paliatywnej

Koszty opieki paliatywnej oszacowano wykorzystując wycenę poniższych świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej:

- świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (kod: 15.4180.021.02),
- świadczenia w hospicjum domowym (kod: 15.2180.027.02),

- porada w poradni medycyny paliatywnej (kod: 15.1180.007.02).

Wycenę punktową powyższych świadczeń wymnożono przez wycenę punktu (uzyskaną jako średnią dla 6 największych województw dla świadczenia „porada w poradni medycyny paliatywnej„ lub „świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym” na podstawie Informatora o Umowach NFZ). W modelu wykorzystano koszt 30-dni opieki paliatywnej, przyjęto, że w ciągu tego czasu pacjenci, którzy uczęszczają do poradni medycyny paliatywnej, odbędą 2 wizyty. Następnie oszacowano średnią ważoną częstością wykorzystania poszczególnych schematów opieki na podstawie badania Wilczkowski 2024, którą wykorzystano w modelu jako koszt całkowity 30-dniowej opieki paliatywnej.

Tab. 27. Koszt opieki paliatywnej.

Rodzaj zdarzenia	Częstość wykorzystania	Wartość punktowa	Czas stosowania	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PLN – polski złoty.

2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

Poniżej zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń oraz wartości parametrów wykorzystywanych w analizie ekonomicznej w wariacie podstawowym (por. Tab. 28 i Tab. 29).

Opis parametrów, jakie należy zmienić w modelu, w celu uzyskania wyników scenariuszowych analiz wrażliwości przedstawiono w rozdziale 12.

Tab. 28. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności Analiza kosztów-efektywności
Model ekonomiczny	PSM 3 stany zdrowia długość cyklu: 1 tydzień
Perspektywa analizy	Płatnik publiczny + pacjent
Horyzont czasowy	20 lat
RSS	2 warianty (z/bez uwzględnienia RSS)

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej
Dyskontowanie	3,5% efekty zdrowotne 5,0% koszty
Korekta połowy cyklu	uwzględniono
Próg opłacalności	217 641 PLN/QALY

PLN – polski złoty; PSM – *partitioned survival model*; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – mechanizm podziału ryzyka.

Tab. 29. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych	
Parametry populacyjne (rozd. 2.3.1)			
Wiek, lata	65,5	KEYNOTE-045	
Masa ciała, kg (SD)	73,68 (17,23)	KEYNOTE-045	
Powierzchnia ciała (SD)	1,85 (0,25)	KEYNOTE-045	
Skuteczność interwencji (rozd. 2.3.2)			
Krzywe PFS	PEM	[redacted] ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-045	
	chemioterapia	[redacted] ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-045	
Krzywe OS	PEM	[redacted] ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-045	
	chemioterapia	[redacted] ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-045	
Krzywa czasu trwania terapii	PEM	[redacted] ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-045	
	chemioterapia	[redacted] ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-045	
Bezpieczeństwo interwencji, występowanie zdarzeń niepożądanych/występowanie działań niepożądanych (rozd. 2.3.3)			
PEM	anemia	0,8%	KEYNOTE-045
	zmęczenie	1,1%	KEYNOTE-045
	gorączka neutropeniczna (dowolny stopień)	0,0%	KEYNOTE-045
	zmniejszona ilość limfocytów	0,4%	KEYNOTE-045
	neutropenia	0,0%	KEYNOTE-045
	zmniejszona ilość neutrofilii	0,4%	KEYNOTE-045
	zmniejszona ilość białych krwinek	0,4%	KEYNOTE-045
	obwodowa neuropatia czuciowa	0,0%	KEYNOTE-045
	biegunka (stopień ≥ 2)	4,1%	KEYNOTE-045
	leukopenia	0,0%	KEYNOTE-045
chemioterapia	anemia	10,7%	KEYNOTE-045
	zmęczenie	6,0%	KEYNOTE-045

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
	gorączka neutropeniczna (dowolny stopień)	5,4%	KEYNOTE-045
	zmniejszona ilość limfocytów	4,2%	KEYNOTE-045
	neutropenia	15,5%	KEYNOTE-045
	zmniejszona ilość neutrofilii	23,2%	KEYNOTE-045
	zmniejszona ilość białych krwinek	10,1%	KEYNOTE-045
	obwodowa neuropatia czuciowa	3,6%	KEYNOTE-045
	biegunka (stopień ≥ 2)	3,6%	KEYNOTE-045
	leukopenia	7,7%	KEYNOTE-045
Parametry dotyczące zużycia zasobów (rozdz. 2.5.1)			
Dawka leku, mg	pembrolizumab (raz na 3 tygodnie)	200 mg	ChPL Keytruda
	paklitaksel (raz na tydzień)	80 mg/m ²	Vaughn 2002
	docetaksel (raz na 3 tygodnie)	n.d.	koszt jednorazowy, niezależny od dawki leku
Parametry dotyczące użyteczności (rozdz. 2.4)			
Użyteczności w zależności od czasu do zgonu w dniach, wartość (95% CI)			KEYNOTE-045
			KEYNOTE-045
			KEYNOTE-045
			KEYNOTE-045
			KEYNOTE-045
Użyteczności według stanów zdrowia, wartość (95% CI)			KEYNOTE-045
			KEYNOTE-045
			KEYNOTE-045
			KEYNOTE-045
Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, wartość (95% CI)			KEYNOTE-045
			KEYNOTE-045
			KEYNOTE-045
Parametry dotyczące kosztów (rozdz. 2.5)			
Cena hurtowa brutto za opakowanie PEM, PLN/mg	bez RSS	149,27	Obwieszczenie MZ
	z RSS		Zamawiający
Uśredniony koszt dawki leków, PLN/mg lub PLN/dawkę	paklitaksel	0,38 PLN/mg	Komunikat DGL
	docetaksel	4524,00 PLN/dawka	dane JGP
Jednostkowy koszt podania leków, PLN	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (pembrolizumab)	177,38	Zarządzenie 175/2023/DGL
	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (paklitaksel)	639,60	Zarządzenie 10/2024/DGL
Koszt kolejnej linii terapii, PLN	pembrolizumab		oszacowanie własne

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
	chemioterapia	██████████	oszacowanie własne
Koszt diagnostyki i monitorowania, PLN	pembrolizumab – ryczałt diagnostyczny	I rok: 3355,36 II rok i lata kolejne: 2 353,07	Zarządzenie 175/2023/DGL
	chemioterapia (diagnostyka)	██████████	Zarządzenia 37/2024/DSOZ Zarządzenia 39/2024/DSOZ Zarządzenie 57/2023/DSOZ
	chemioterapia (monitorowanie) – okresowa ocena skuteczności chemioterapii	443,46	Zarządzenie 10/2024/DGL
Zdarzenia niepożądane – koszty, PLN	anemia	██████████	oszacowanie własne
	astenia	██████████	
	biegunka	██████████	
	gorączka neutropeniczna	██████████	
	leukopenia	██████████	
	neutropenia	██████████	
	obwodowa neuropatia czuciowa	██████████	
	zmęczenie	██████████	
	zmniejszona liczebność białych krwinek	██████████	
	zmniejszona liczebność limfocytów	██████████	
	zmniejszona liczebność neutrofilii	██████████	

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; KM – Kaplana-Meiera; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; OS – przeżycie całkowite; PEM – pembrolizumab; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka; SD – odchylenie standardowe.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ parametrów obarczonych największą niepewnością na wyniki analizy. Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia oraz wartości parametrów.

2.7.1.1 Scenariusz A

W Scenariuszu A analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w kolejnych latach analizy na jej wyniki. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto 0% stopę dyskontowania zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

2.7.1.2 Scenariusz B

W Scenariuszu B analizy wrażliwości testowano wpływ zastosowania opcjonalnego zestawu użyteczności na ostateczny wynik. W niniejszym scenariuszu wykorzystano wartości użyteczności według stanów zdrowia (przed progresją i po progresji) (por. 2.4.2).

2.7.1.3 Scenariusz C

W Scenariuszu C analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki analizy. Badano dwa horyzonty czasowe – 15 lat oraz 30 lat. Długości horyzontów czasowych wybrano na podstawie danych pochodzących z innych analiz ekonomicznych oraz raportów agencji HTA. Analizowane źródła przedstawiono w Tab. 1, w sekcji 1.6.

2.7.1.4 Scenariusz D

W Scenariuszu D analizy wrażliwości testowano przyjęcie ██████████ badania jako „momentu odcięcia” dla krzywej PFS. W związku ze zmianą punktu odcięcia, konieczne było ponowne dopasowanie krzywych parametrycznych. Bazując na przedstawionych poniżej wartościach kryteriów AIC i BIC, zdecydowano, że w niniejszym scenariuszu ██████████

Tab. 30. Kryteria AIC i BIC – krzywa PFS, analiza wrażliwości

Krzywa parametryczna	AIC	BIC
Pembrolizumab		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
Log-normalna	532,5	537,3
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
Chemioterapia		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████

2.7.1.5 Scenariusz E

W Scenariuszu E analizy wrażliwości testowano przyjęcie ██████████ badania jako „momentu odcięcia” dla krzywej OS. W związku ze zmianą punktu odcięcia, konieczne było ponowne dopasowanie krzywych parametrycznych. Bazując na przedstawionych poniżej wartościach kryteriów AIC i BIC, zdecydowano, że w niniejszym scenariuszu ██████████

Tab. 31. Kryteria AIC i BIC – krzywa OS, analiza wrażliwości

Krzywa parametryczna	AIC	BIC
Pembrolizumab		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chemioterapia		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.7.1.6 Scenariusz F

W scenariuszu F założono, że podanie pembrolizumabu realizowane będzie w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (5.08.07.0000003) [175/2023/DGL]. W poniższej tabeli zaprezentowano koszt przyjęty w analizie wrażliwości.

Tab. 32. Koszt podania pembrolizumabu – analiza wrażliwości.

Substancja terapeutyczna	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
pembrolizumab	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72	1,64	798,22

pkt – liczba punktów; PLN – polski złoty.

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla nowo oszacowanych wartości parametrów obliczono parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano empiryczny rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających zmienności parametrów wejściowych. Przeprowadzono PSA w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR.

W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1 000 takich symulacji ukazujących rozkład empiryczny ICUR.

Niepewność szacunków parametrów PFS, OS i czasu trwania leczenia ToT dla pembrolizumabu i chemioterapii przedstawiono za pomocą wielowymiarowych rozkładów normalnych, ponieważ rozkład ten najlepiej opisuje rozkład próbkowania średniej dla wielu zmiennych. Dla powierzchni ciała pacjenta oraz kosztów zastosowano rozkład normalny. Założono rozkłady beta dla użyteczności w zależności od czasu do zgonu, oraz prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń niepożądanych aby odzwierciedlić ich dopuszczalny zakres od zera do jednego. Przyjęte rozkłady są typowo stosowane dla wymienionych parametrów.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICER/ICUR, tj. 217 641 PLN/QALY).

2.8 Walidacja modelu

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili zarówno walidację wewnętrzną, jak i zewnętrzną. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące testy:

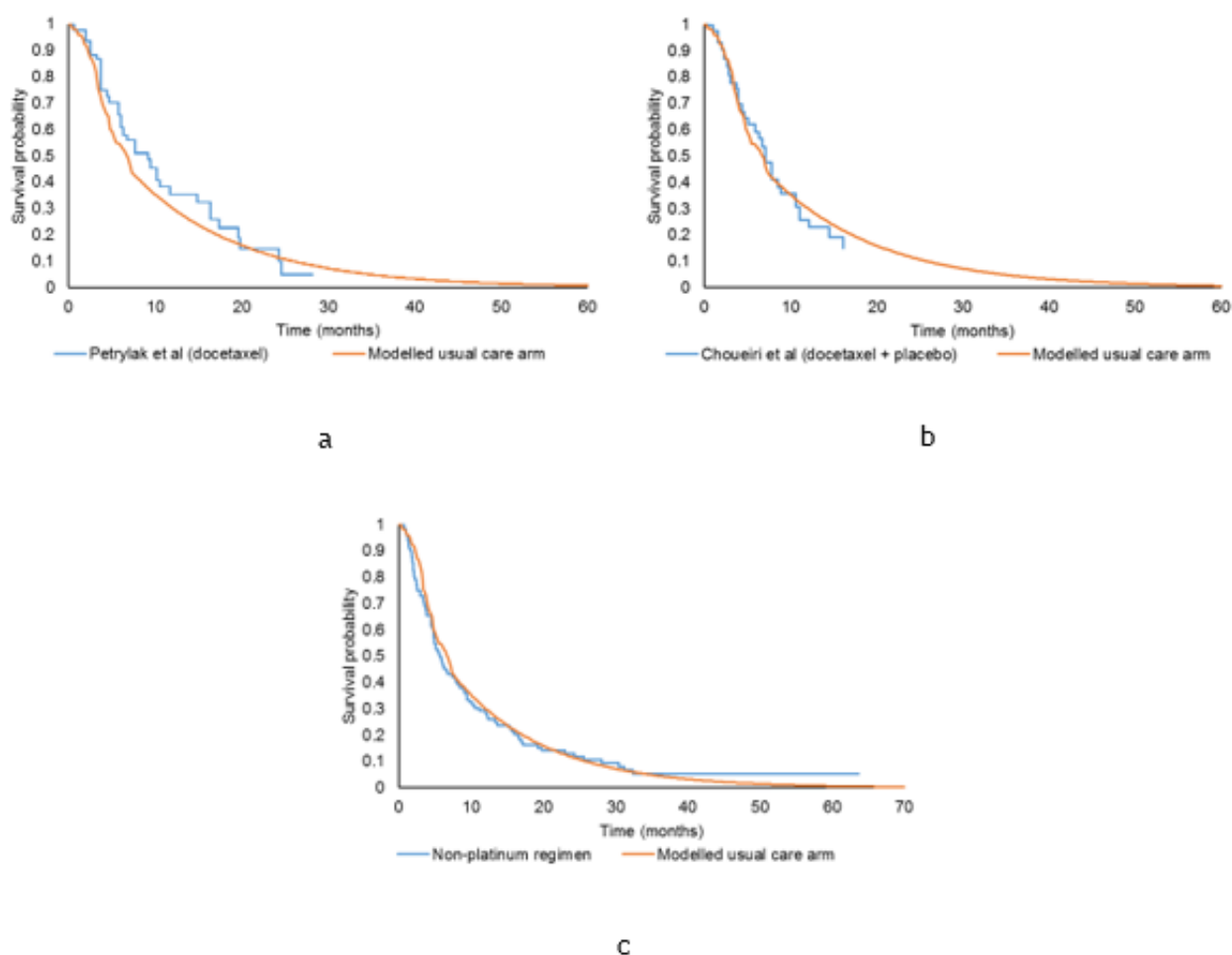
- zmiana wartości użyteczności,
- zsumowanie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia do 100%,
- lata życia z podejścia uwzględniającego czas do śmierci zrównano do lat życia otrzymanych z wykorzystaniem podejścia uwzględniającego stany zdrowia przed i po progresji,
- podstawienie kosztów równych 0 PLN.

Raport z walidacji wewnętrznej nie został udostępniony przez autorów modelu.

Dokonano także walidacji zewnętrznej, polegającej na porównaniu oszacowanych w modelu krzywych przeżycia z danymi zewnętrznymi, pochodzącymi z randomizowanych badań klinicznych oraz badania retrospektywnego. Wykorzystano krzywe przeżycia uzyskane w badaniach:

- Choueiri 2012 - randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy, porównujące stosowanie docetakselu plus vandetanibu oraz docetakselu plus placebo u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym,
- Petrylak 2016 - randomizowane badanie typu *open-label*, II fazy, z trzema ramionami terapii: docetaksel, docetaksel plus ramucirumab oraz docetaksel plus icrucumab w II. linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym,
- Kamat 2017 - badanie retrospektywne wykorzystujące dane z bazy SEER pacjentów w I. lub II. linii leczenia pacjentów z rakiem pęcherza, otrzymujących chemioterapię opartą o inne substancje niż platyny.

Wizualna inspekcja krzywych przeżycia przedstawionych na poniższych rysunkach, wykazała wysoką zbieżność wyników modelowanych z wynikami eksperymentalnymi, co potwierdza bezpieczeństwo przyjętych założeń dotyczących przeżycia w ramieniu kontroli.



Rys. 15. Porównanie krzywych przeżycia w grupie kontrolnej. a) krzywa z badania Petrylak 2016; b) krzywa z badania Choueiri 2012; c) krzywa z badania Kamat 2017

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

W Tab. 33 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). Analiza podstawowa wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia, jak i uwzględnienia RSS, terapia pembrolizumabem jest droższa od leczenia chemioterapią odpowiednio o ██████████ w przypadku uwzględniania RSS, ale wiąże się z przyrostem LY o █████ oraz z przyrostem QALY o █████.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie niniejszej analizy (20 lat) oszacowano na poziomie 270 745,06 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICUR uzyskany w wariantcie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) w populacji ogólnej w horyzoncie niniejszej analizy (20 lat) oszacowano na poziomie 232 677,99 PLN/LY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICER uzyskany w wariantcie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia chemioterapią) jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY), wynosi ██████████.

Tab. 33. Wyniki analizy podstawowej – pembrolizumab vs. chemioterapia.

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Efekty (LY)	██████	██████	██████
Efekty (QALY)	██████	██████	██████
Wariant bez RSS			
Koszty leków i ich podania ^a , PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty całkowite, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	270 745,06
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	232 677,99
Wariant z RSS			
Koszty leków i ich podania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	██████████
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	██████████
Cena progowa^b			
Progowa CZN, PLN	██████████	n/d	n/d

CZN – cena zbytu netto; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY – lata życia; n/d – nie dotyczy; PEM – pembrolizumab; CHEM – chemioterapia; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

^aZe względu na metodę parametryzacji kosztu docetakselu, odrębna analiza kosztów leku i jego podania w ramieniu chemioterapii wpłynęłaby na zniżenie wyników. W związku z tym koszty te przedstawione zostały wspólnie. W ramieniu pembrolizumabu wyszczególniono koszt substancji, aby spełnić wymagania formalne analizy oraz zobrazować różnicę między wariantami bez RSS i z RSS.

^bCena progowa nie jest zależna od przyjętego mechanizmu dzielenia ryzyka.

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariusz A

W Tab. 34 przedstawiono wyniki uzyskane dla Scenariusza A analizy wrażliwości (2.7.1.1) z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). Scenariusz ten zakładał brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Analiza wykazała, że terapia pembrolizumabem jest droższa od leczenia chemioterapią o ██████████ w przypadku nieuwzględnienia RSS i o ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem LY o ██████ oraz z przyrostem QALY o ██████.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oszacowano na poziomie 221 191,55 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICUR uzyskany w wariantcie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oszacowano na poziomie 189 260,17 PLN/LY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. W obu wariantach ICER znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia chemioterapią) jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY), wynosi ██████████.

Tab. 34. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz A.

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Efekty (LY)	████	████	████
Efekty (QALY)	████	████	████
Wariant bez RSS			
Koszty leków i ich podania ^a , PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty całkowite PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	221 191,55
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	189 260,17
Wariant z RSS			
Koszty leków i ich podania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty całkowite PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	████████████████████
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	████████████████████
Cena progowa^b			
Progowa CZN, PLN	████████████████████	n/d	n/d

CZN – cena zbytu netto; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY – lata życia; n/d – nie dotyczy; PEM – pembrolizumab; CHEM – chemioterapia; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

^aZe względu na metodę parametryzacji kosztu docetakselu, odrębna analiza kosztów leku i jego podania w ramieniu chemioterapii wpłynęłaby na zaniżenie wyników. W związku z tym koszty te przedstawione zostały wspólnie. W ramieniu pembrolizumabu wyszczególniono koszt substancji, aby spełnić wymagania formalne analizy oraz zobrazować różnicę między wariantami bez RSS i z RSS.

^bCena progowa nie jest zależna od przyjętego mechanizmu dzielenia ryzyka.

3.2.2 Scenariusz B

W Tab. 35 przedstawiono wyniki uzyskane dla Scenariusza B analizy wrażliwości (2.7.1.2) z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). W scenariuszu tym przyjęto alternatywny zestaw użyteczności, oparty na stanach zdrowia.

Analiza wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia, jak i uwzględnienia RSS, terapia pembrolizumabem jest droższa od leczenia chemioterapią odpowiednio o ██████████, ale wiąże się z przyrostem LY o ██████ oraz z przyrostem QALY o ██████.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oszacowano na 299 110,36 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICUR uzyskany w wariantcie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oszacowano na poziomie 232 677,99 PLN/LY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICER uzyskany w wariantcie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia chemioterapią) jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY), wynosi ██████████.

Tab. 35. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz B.

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Efekty (LY)	██████	██████	██████
Efekty (QALY)	██████	██████	██████
Wariant bez RSS			
Koszty leków i ich podania ^a , PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty całkowite, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	299 110,36
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	232 677,99
Wariant z RSS			
Koszty leków i ich podania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty całkowite, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	████████████████████
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	████████████████████

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Cena progowa^b			
Progowa CZN, PLN	██████████	n/d	n/d

CZN – cena zbytu netto; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY – lata życia; n/d – nie dotyczy; PEM – pembrolizumab; CHEM – chemioterapia; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

^aZe względu na metodę parametryzacji kosztu docetakselu, odrębna analiza kosztów leku i jego podania w ramieniu chemioterapii wpłynęłaby na zniżenie wyników. W związku z tym koszty te przedstawione zostały wspólnie. W ramieniu pembrolizumabu wyszczególniono koszt substancji, aby spełnić wymagania formalne analizy oraz zobrazować różnicę między wariantami bez RSS i z RSS.

^bCena progowa nie jest zależna od przyjętego mechanizmu dzielenia ryzyka.

3.2.3 Scenariusz C

W Tab. 36 oraz Tab. 37 przedstawiono wyniki uzyskane dla Scenariusza C analizy wrażliwości (2.7.1.3) z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). W scenariuszu tym badano wpływ wydłużenia oraz skrócenia horyzontu czasowego na wyniki analizy.

W przypadku horyzontu 15-letniego, analiza wykazała, że terapia pembrolizumabem jest droższa od leczenia chemioterapią o ██████████ w przypadku nieuwzględnienia RSS i o ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem LY o 1,16 oraz z przyrostem QALY o 1,00.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oszacowano na poziomie 297 152,63 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICUR uzyskany w wariantcie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oszacowano na poziomie 255 871,06 PLN/LY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICER uzyskany w wariantcie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia chemioterapią) jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY), wynosi ██████████

Tab. 36. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz C, horyzont 15-letni.

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Efekty (LY)	████	████	████
Efekty (QALY)	████	████	████
Wariant bez RSS			
Koszty leków i ich podania ^a , PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	██████████	██████████	██████████

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	297 152,63
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	255 871,06
Wariant z RSS			
Koszty leków i ich podania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	██████████
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	██████████
Cena progowa^b			
Progowa CZN, PLN	██████████	n/d	n/d

CZN – cena zbytu netto; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY – lata życia; n/d – nie dotyczy; PEM – pembrolizumab; CHEM – chemioterapia; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

^aZe względu na metodę parametryzacji kosztu docetakselu, odrębna analiza kosztów leku i jego podania w ramieniu chemioterapii wpłynęłaby na zniżenie wyników. W związku z tym koszty te przedstawione zostały wspólnie. W ramieniu pembrolizumabu wyszczególniono koszt substancji, aby spełnić wymagania formalne analizy oraz zobrazować różnicę między wariantami bez RSS i z RSS.

^bCena progowa nie jest zależna od przyjętego mechanizmu dzielenia ryzyka.

W horyzoncie 30-letnim, analiza wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia, jak i uwzględnienia RSS leczenie pembrolizumabem jest droższe od chemioterapii odpowiednio o ██████████, ale wiąże się z przyrostem LY o ██████ oraz z przyrostem QALY o ██████.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oszacowano na poziomie 255 249,42 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICUR uzyskany w wariantcie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oszacowano na poziomie 218 952,48 PLN/LY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICER uzyskany w wariantcie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia chemioterapią) jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY), wynosi ██████████.

Tab. 37. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz C, horyzont 30-letni.

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Efekty (LY)	██████████	██████████	██████████
Efekty (QALY)	██████████	██████████	██████████
Wariant bez RSS			
Koszty leków i ich podania ^a , PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	255 249,42
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	218 952,48
Wariant z RSS			
Koszty leków i ich podania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	██████████
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	██████████
Cena progowa^b			
Progowa CZN, PLN	██████████	n/d	n/d

CZN – cena zbytu netto; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY – lata życia; n/d – nie dotyczy; PEM – pembrolizumab; CHEM – chemioterapia; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

^aZe względu na metodę parametryzacji kosztu docetakselu, odrębna analiza kosztów leku i jego podania w ramieniu chemioterapii wpłynęłaby na zniżenie wyników. W związku z tym koszty te przedstawione zostały wspólnie. W ramieniu pembrolizumabu wyszczególniono koszt substancji, aby spełnić wymagania formalne analizy oraz zobrazować różnicę między wariantami bez RSS i z RSS.

^bCena progowa nie jest zależna od przyjętego mechanizmu dzielenia ryzyka.

3.2.4 Scenariusz D

W Tab. 38 przedstawiono wyniki uzyskane dla Scenariusza D analizy wrażliwości (2.7.1.4) z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). W scenariuszu tym badano wpływ zmiany „momentu odcięcia” oraz krzywych parametrycznych wykorzystanych do ekstrapolacji krzywej PFS.

Analiza wykazała, że terapia pembrolizumabem jest droższa od leczenia chemioterapią o ██████████ w przypadku nieuwzględnienia RSS i o ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem LY o ██████ oraz z przyrostem QALY o ██████.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oszacowano na poziomie 270 748,51 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICUR uzyskany w wariancie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oszacowano na poziomie 232 680,95 PLN/LY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICER uzyskany w wariancie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia chemioterapią) jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY), wynosi ██████████.

Tab. 38. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz D.

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Efekty (LY)	██████	██████	██████
Efekty (QALY)	██████	██████	██████
Wariant bez RSS			
Koszty leków i ich podania ^a , PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty całkowite, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	270 748,51
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	232 680,95
Wariant z RSS			
Koszty leków i ich podania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	████████████████████	████████████████████	████████████████████

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	██████████
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	██████████
Cena progowa^b			
Progowa CZN, PLN	██████████	n/d	n/d

CZN – cena zbytu netto; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY – lata życia; n/d – nie dotyczy; PEM – pembrolizumab; CHEM – chemioterapia; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

^aZe względu na metodę parametryzacji kosztu docetakselu, odrębna analiza kosztów leku i jego podania w ramieniu chemioterapii wpłynęłaby na zaniżenie wyników. W związku z tym koszty te przedstawione zostały wspólnie. W ramieniu pembrolizumabu wyszczególniono koszt substancji, aby spełnić wymagania formalne analizy oraz zobrazować różnicę między wariantami bez RSS i z RSS.

^bCena progowa nie jest zależna od przyjętego mechanizmu dzielenia ryzyka.

3.2.5 Scenariusz E

W Tab. 39 przedstawiono wyniki uzyskane dla Scenariusza E analizy wrażliwości (2.7.1.5) z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). W scenariuszu tym badano wpływ zmiany „momentu odcięcia” oraz krzywych parametrycznych wykorzystanych do ekstrapolacji krzywej OS.

Analiza wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia, jak i uwzględnienia RSS leczenie pembrolizumabem jest droższe od leczenia chemioterapią odpowiednio o ██████████, ale wiąże się z przyrostem LY o ██████ oraz z przyrostem QALY o █████.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oszacowano na poziomie 354 358,80 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICUR uzyskany w wariancie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oszacowano na poziomie 304 292,34 PLN/LY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICER uzyskany w wariancie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia chemioterapią) jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY), wynosi ██████████.

Tab. 39. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz E.

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Efekty (LY)	██████████	██████████	██████████
Efekty (QALY)	██████████	██████████	██████████

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Wariant bez RSS			
Koszty leków i ich podania ^a , PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	354 358,80
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	304 292,34
Wariant z RSS			
Koszty leków i ich podania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	██████████
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	██████████
Cena progowa^b			
Progowa CZN, PLN	██████████	n/d	n/d

CZN – cena zbytu netto; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY – lata życia; n/d – nie dotyczy; PEM – pembrolizumab; CHEM – chemioterapia; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

^aZe względu na metodę parametryzacji kosztu docetakselu, odrębna analiza kosztów leku i jego podania w ramieniu chemioterapii wpłynęłaby na zniżenie wyników. W związku z tym koszty te przedstawione zostały wspólnie. W ramieniu pembrolizumabu wyszczególniono koszt substancji, aby spełnić wymagania formalne analizy oraz zobrazować różnicę między wariantami bez RSS i z RSS.

^bCena progowa nie jest zależna od przyjętego mechanizmu dzielenia ryzyka.

3.2.6 Scenariusz F

W Tab. 40 przedstawiono wyniki uzyskane dla Scenariusza F analizy wrażliwości (2.7.1.6) z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). W scenariuszu tym badano wpływ zmiany sposobu rozliczenia kosztu podania pembrolizumabu.

Analiza wykazała, że terapia pembrolizumabem jest droższa od leczenia chemioterapią o ██████████ w przypadku nieuwzględnienia RSS i o ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem LY o ██████ oraz z przyrostem QALY o ██████.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oszacowano na poziomie 276 590,22 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICUR uzyskany w wariancie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) oszacowano na poziomie 237 701,31 PLN/LY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. ICER uzyskany w wariancie uwzględniającym RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia chemioterapią) jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY), wynosi ██████████.

Tab. 40. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz F.

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Efekty (LY)	██████████	██████████	██████████
Efekty (QALY)	██████████	██████████	██████████
Wariant bez RSS			
Koszty leków i ich podania ^a , PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	276 590,22
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	237 701,31
Wariant z RSS			
Koszty leków i ich podania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	██████████
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	██████████
Cena progowa^b			

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. CHEM
Progowa CZN, PLN	██████████	n/d	n/d

CZN – cena zbytu netto; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY – lata życia; n/d – nie dotyczy; PEM – pembrolizumab; CHEM – chemioterapia; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

^aZe względu na metodę parametryzacji kosztu docetakselu, odrębna analiza kosztów leku i jego podania w ramieniu chemioterapii wpłynęłaby na zniżenie wyników. W związku z tym koszty te przedstawione zostały wspólnie. W ramieniu pembrolizumabu wyszczególniono koszt substancji, aby spełnić wymagania formalne analizy oraz zobrazować różnicę między wariantami bez RSS i z RSS.

^bCena progowa nie jest zależna od przyjętego mechanizmu dzielenia ryzyka.

3.2.7 Podsumowanie

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie terapią pembrolizumabem pozostaje droższe od leczenia chemioterapią, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od ██████████ (scenariusz B oraz C – horyzont 15-letni) do ██████████ (scenariusz A).

Najniższą wartość współczynnika ICUR: ██████████ w wariancie nieuwzględniającym RSS oraz ██████████ w wariancie uwzględniającym RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza A. Najwyższą wartość współczynnika ICUR: ██████████ w wariancie nieuwzględniającym RSS oraz ██████████ w wariancie uwzględniającym RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza E. Cena progowa pembrolizumabu wahała się od ██████████ (scenariusz E) do ██████████ (scenariusz A). Należy podkreślić, że wszystkie wartości ICUR, w wariancie uwzględniającym RSS, otrzymane w wyniku scenariuszowej analizy wrażliwości znajdowały się poniżej progu opłacalności kosztowej (217 641,00 PLN/QALY).

3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji ogólnej wykazują bardzo wysokie prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności pembrolizumabu, w wersji z uwzględnieniem RSS, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 217 641 PLN/QALY.

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (wariant bez RSS: Rys. 16, wariant z RSS: Rys. 18), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (wariant bez RSS: Rys. 17, wariant z RSS: Rys. 19). Z rysunków wynika, że z niemal 100% prawdopodobieństwem pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią jest terapią kosztowo-użyteczną w wariancie z RSS przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 217 641 PLN/QALY.



Rys. 16. Wykres rozrzutu dla porównania terapii pembrolizumabem z chemioterapią – wersja bez RSS.



Rys. 17. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii pembrolizumabem z chemioterapią – wersja bez RSS.



Rys. 18. Wykres rozrzutu dla porównania terapii pembrolizumabem z chemioterapią – wersja z RSS.



Rys. 19. Krzywa akceptowalności dla porównania pembrolizumabu z chemioterapią – wersja z RSS.

4 Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników analizy deterministycznej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną) z uwzględnieniem RSS (por. Tab. 41).

Tab. 41. Podsumowanie wyników podstawowej analizy deterministycznej – pembrolizumab vs. chemioterapia – perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	pembrolizumab	chemioterapia	PEM vs. chem.
populacja ogólna			
Efekty (LY)	■	■	■
Efekty (QALY)	■	■	■
Koszty leków i ich podania, PLN	■	■	■
Koszty diagnostyki i monitorowania, PLN	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	■	■	■
Koszty opieki paliatywnej, PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n/d	n/d	■
ICER, PLN/LY	n/d	n/d	■
Progowa CZN, PLN	■	n/d	n/d

chem. – chemioterapia; CZN – cena zbytu netto; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY – lata życia; n/d – nie dotyczy; PEM – pembrolizumab; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka;.

5 Ograniczenia

Niniejszy model CUA oparto na krzywych OS, PFS oraz ToT zarówno dla pembrolizumabu, jak i komparatora (chemioterapii). Wykorzystano krzywe parametryczne otrzymane przez ekstrapolację danych z badania KEYNOTE-045. Wykorzystanie krzywych parametrycznych wiązało się z koniecznością przyjęcia kilku założeń. Przede wszystkim wybór krzywych parametrycznych, które najlepiej oddawały otrzymane w badaniu wyniki. Konieczne było również przyjęcie założeń co do „momentu odcięcia”, od którego stosowane są krzywe parametryczne, ponieważ zdecydowano się wykorzystać podejście dwufazowe. Przyjęcie szeregu założeń odnośnie parametryzacji może być ograniczeniem, jednak wykorzystanie jedynie danych z badania nie było możliwe. W celu zminimalizowania ryzyka przeszacowania lub niedoszacowania wyników, krzywe dopasowywano wg najlepszej możliwej praktyki opartej zarówno na analizie ilościowej, jak i jakościowej.

Skuteczność komparatorów jest modelowana łącznie oraz przyjęta na podstawie łącznych wyników z badania dla ramienia chemioterapii (paklitaksel i docetaksel, wykluczono z wyników pacjentów otrzymujących winfluninę). Otrzymane wyniki OS są zatem skutkiem stosowania tych dwóch preparatów w proporcjach przyjętych w badaniu. Mogą zatem nieprecyzyjnie odzwierciedlać skuteczność chemioterapii stosowanej w Polsce. Należy zaznaczyć, że wg badania Bellmut 2017 wyniki porównania prawdopodobieństwa przeżycia pembrolizumab vs. paklitaksel i docetaksel były jednakowe (HR=0,76), natomiast porównanie vs. winflunina wskazywało na nieco lepszy wynik dla winfluniny (HR=0,69). Wyniki te wskazują na porównywalną różnicę skuteczności między pembrolizumabem i paklitaksellem oraz docetaksellem oraz na nieco inną różnicę skuteczności w przypadku porównania z winfluniną. Należy jednak podkreślić, że winflunina nie jest lekiem podlegającym refundacji w Polsce. Oznacza to, że uwzględnienie winfluniny jako komparatora w niniejszej analizie skutkowałoby uzyskaniem lepszych efektów zdrowotnych w ramieniu chemioterapii, przy równoczesnym braku możliwości parametryzacji ponoszonych kosztów, co w rezultacie mogłoby przyczynić się do uzyskania zawyżonych wartości ICUR. W celu uniknięcia opisanego błędu metodologicznego, postanowiono przyjąć, iż pembrolizumab porównywany będzie z chemioterapią opartą wyłącznie na docetakselu i paklitakselu.

Jednym z ograniczeń było też przyjęcie szeregu założeń dotyczących czasu stosowania terapii pembrolizumabem (ToT). Według założeń określonych w protokole badania, po 2 latach terapii następowało przerwanie leczenia pembrolizumabem. Zdarzenie to nie będzie występowało w rzeczywistych warunkach, ponieważ wg zapisów Programu Lekowego czas stosowania pembrolizumabu nie będzie ograniczony. W związku z tym uznano, że w analizie należy przeprowadzić ekstrapolację krzywych ToT poza horyzont badania. Zdecydowano się uwzględnić [REDACTED], który był najlepiej dopasowany pod względem kryteriów AIC i BIC. [REDACTED]

Dodatkowym ograniczeniem może być założenie o udziałach preparatów: paklitaksel i docetaksel w ramach chemioterapii. Ze względu na brak danych, przyjęto równy udział poszczególnych terapii, a więc po 50% dla paklitakselu i docetakselu. W rzeczywistości rozkład pacjentów może być inny, nie należy się jednak spodziewać znaczących różnic w wynikach,

ponieważ koszty stosowania chemioterapii są stosunkowo niskie w porównaniu do kosztu pembrolizumabu.

Pewnym ograniczeniem jest także kwestia wyboru kolejnych terapii, w przypadku przerwania stosowania pembrolizumabu oraz chemioterapii. Za autorami oryginalnego modelu, wykorzystano udział poszczególnych terapii otrzymany w randomizowanym badaniu KEYNOTE-045 (z uwzględnieniem jedynie preparatów refundowanych w Polsce). W związku z brakiem danych specyficznych dla Polski, wykorzystanie parametrów z badania wydaje się podejściem spójnym i zgodnym z zasadami HTA. W analizie nie uwzględniono stosowania enfortumabu wedotyny z uwagi na niedostępność tej terapii w momencie rozpoczęcia badania KEYNOTE-045. Nie jest zatem pewne jak uwzględnienie tego leku wpłynęłoby na wyniki zdrowotne (wykazano istotny wpływ na OS terapii z użyciem enfortumabu wedotyny). Nie wiadomo również jaki jest efektywny koszt stosowania tej terapii (z uwagi na fakt, iż jest to terapia finansowana z Funduszu Medycznego, warunkiem obligatoryjnym refundacji jest RSS oparty o wyniki kliniczne). Z uwagi na niepewność zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych, uwzględnienie ww. technologii byłoby niespójne z metodyką HTA.

6 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztowej efektywności stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego (tj. pacjentów w leczeniu raka urotelialnego). Oceny dokonano w porównaniu z dostępnym i refundowanym w Polsce komparatorem – chemioterapią, w ramach której uwzględniono paklitaksel oraz docetaksel.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Keytruda® w następującej prezentacji: Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN 05901549325126.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, tablic trwania życia oraz kosztów jednostkowych. Analizę przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym horyzontowi dożywności), z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną NFZ. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS.

W wyniku stosowania pembrolizumabu, pacjenci żyją średnio [REDACTED] i uzyskują [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY), z uwzględnieniem rocznej, rekomendowanej stopy dyskontowej. Z kolei pacjenci stosujący chemioterapię żyją średnio [REDACTED] i uzyskują [REDACTED] QALY (z uwzględnieniem rocznej, rekomendowanej stopy dyskontowej).

Inkrementalny współczynnik koszty-efekty (ICER) dla pembrolizumabu vs. chemioterapia, w wersji uwzględniającej RSS, jest równy [REDACTED], zaś inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) jest równy [REDACTED]. Tym samym obie wartości ICUR i ICER uzyskane w wariantcie uwzględniającym RSS znajdują się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Zauważono, że większość kosztów ponoszona jest w początkowych cyklach analizy, w których efekty zdrowotne są opisywane za pomocą krzywych KM pochodzących z badania KEYNOTE-045, co obrazuje Rys. 20. Z kolei w przypadku QALY, zaobserwować można początkowy szybki wzrost, a następnie wypłaszczenie w krzywej w ramieniu chemioterapii oraz spadek tempa wzrostu w ramieniu pembrolizumabu (Rys. 23).



Rys. 20. Wykres skumulowanych kosztów w wariancie z RSS i dyskontowaniem.



Rys. 21. Wykres skumulowanych QALY w wariancie z RSS i dyskontowaniem.

Należy podkreślić, że przebieg krzywej wzrostu skumulowanych QALY w ramieniu pembrolizumabu dodatkowo potwierdza konieczność zastosowania dłuższego horyzontu czasowego, w celu uwzględnienia w analizie całości efektów zdrowotnych. Wnioski te potwierdzono w scenariuszowej analizie wrażliwości, w której testowano wpływ zmian w obrębie kluczowych założeń analizy na uzyskane wyniki. Na podstawie wyników w scenariuszach C-E, zauważono, że zmiana długości horyzontu czasowego, „momentów odcięcia” krzywych PFS i OS oraz krzywych parametrycznych wykorzystanych do ekstrapolacji wyników nie wpływa znacząco na wyniki kosztowe. Równocześnie jednak, zmiana długości horyzontu czasowego powoduje

zmianę wartości inkrementalnego QALY. Wykazano, że niezależnie od przyjętego scenariusza, w wariantach z RSS, ICUR osiągał wartość poniżej progu opłacalności. Podkreśla to odporność wyników na zmiany założeń, a tym samym stabilność wnioskowania w niniejszej analizie. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo, że wynik w wariantach z RSS będzie znajdował się powyżej progu opłacalności jest niemal zerowe.

7 Wnioski końcowe

Badanie KEYNOTE-045 wykazało, że czas przeżycia jest istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów stosujących pembrolizumab w porównaniu do komparatora, co w modelu ekonomicznym przekłada się na szacowany wzrost QALY. Wyższe koszty dla pembrolizumabu związane są głównie z kosztem leku.

W analizie wykazano, że leczenie pembrolizumabem (Keytruda®) jest droższe od chemioterapii, ale wiąże się z przyrostem QALY, co zostało potwierdzone w wynikach jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. Wyniki analizy w wariantcie uwzględniającym RSS wykazały, że wnioskowana terapia skojarzona jest opcją kosztowo-efektywną dla ustalonego w Polsce progu opłacalności (tj. 217 641 PLN/QALY).

Należy dodatkowo mieć na uwadze, że pomimo wzrostu wydatków refundacja wnioskowanego leku jest wskazana ze względu na podkreśloną na opublikowanej liście Top Ten Onko 2024 niezaspokojoną potrzebę zdrowotną wprowadzenia bezpiecznej i skutecznej terapii pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie uzyskali odpowiedzi po zastosowaniu w I linii terapii zawierającej pochodne platyny. Aktualnie pacjenci w tym stanie nie mają dostępu do żadnej terapii celowanej, z wyjątkiem suboptymalnej chemioterapii (finansowanej off-label). Po wprowadzeniu refundacji wnioskowanej technologii, pacjenci uzyskają dostęp do skutecznej terapii, która istotnie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia oraz czasu wolnego od progresji choroby [AKL Keytruda 2024].

8 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych

8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących pembrolizumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 42 i Tab. 43.

Tab. 42. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 24.06.2024 r. (aktualizacja 18.12.2024 r.)

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"carcinoma, transitional cell" [MeSH Terms]	22 387
#2	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	3 134
#3	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	25 119
#4	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 666
#5	transitional cell carcinoma [tw]	9 095
#6	transitional cell carcinomas [tw]	1 338
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	25 513
#8	neoplasm* [tw] OR cancer* [tw] OR carcinoma* [tw] OR adenocarcinoma* [tw] OR tumour* [tw] OR tumor* [tw] OR malignant [tw] OR malignancy [tw]	5 159 099
#9	urotheli* [tw] OR transitional [tw]	73 413
#10	#8 AND #9	44 837
#11	#7 OR #10	44 837
#12	advanced OR recurrent OR refractory OR metastatic	3 767 131
#13	#11 AND #12	18 991
#14	pembrolizumab [supplementary concept]	4 658
#15	pembrolizumab [tw]	11 126
#16	SCH-900475	11 220
#17	lambrolizumab	11 228
#18	MK-3475	11 233
#19	Keytruda	11 245
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	11 265
#21	#13 AND #20	663
#22	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 150
#23	„Quality of Life”[Mesh]	298 259
#24	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	17 178
#25	„Value of Life”[Mesh]	5 834
#26	„Models, Economic”[Mesh]	16 618
#27	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR	1 753 202

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
	"cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review" OR pharmacoeconomic*	
#28	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	2 018 687
#29	#21 AND #28	37

Tab. 43. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 24.06.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [carcinoma, transitional cell] explode all trees	890
#2	carcinomas AND transitional cell	55
#3	cell carcinoma AND transitional	1 832
#4	cell carcinomas AND transitional	55
#5	transitional cell carcinoma	1 832
#6	transitional cell carcinomas	55
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 837
#8	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	301 853
#9	urotheli* OR transitional	4 648
#10	#8 AND #9	2 809
#11	#7 OR #10	2 810
#12	advanced OR recurrent OR refractory OR metastatic	164 791
#13	#11 AND #12	1 538
#14	pembrolizumab	3 801
#15	SCH-900475	10
#16	lambrolizumab	16
#17	MK-3475	467
#18	Keytruda	267
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3 823
#20	#13 AND #19	236
#21	MeSH descriptor: [Economics, Pharmaceutical] explode all trees	140
#22	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	45 738
#23	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	2 474
#24	MeSH descriptor: [Value of Life] explode all trees	49
#25	MeSH descriptor: [Models, Economic] explode all trees	690
#26	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR	71 202

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
	"cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review" OR pharmacoeconomic*	
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	111 537
#28	#20 AND #27	14

Włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca pembrolizumabu,
- u dorosłych pacjentów w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

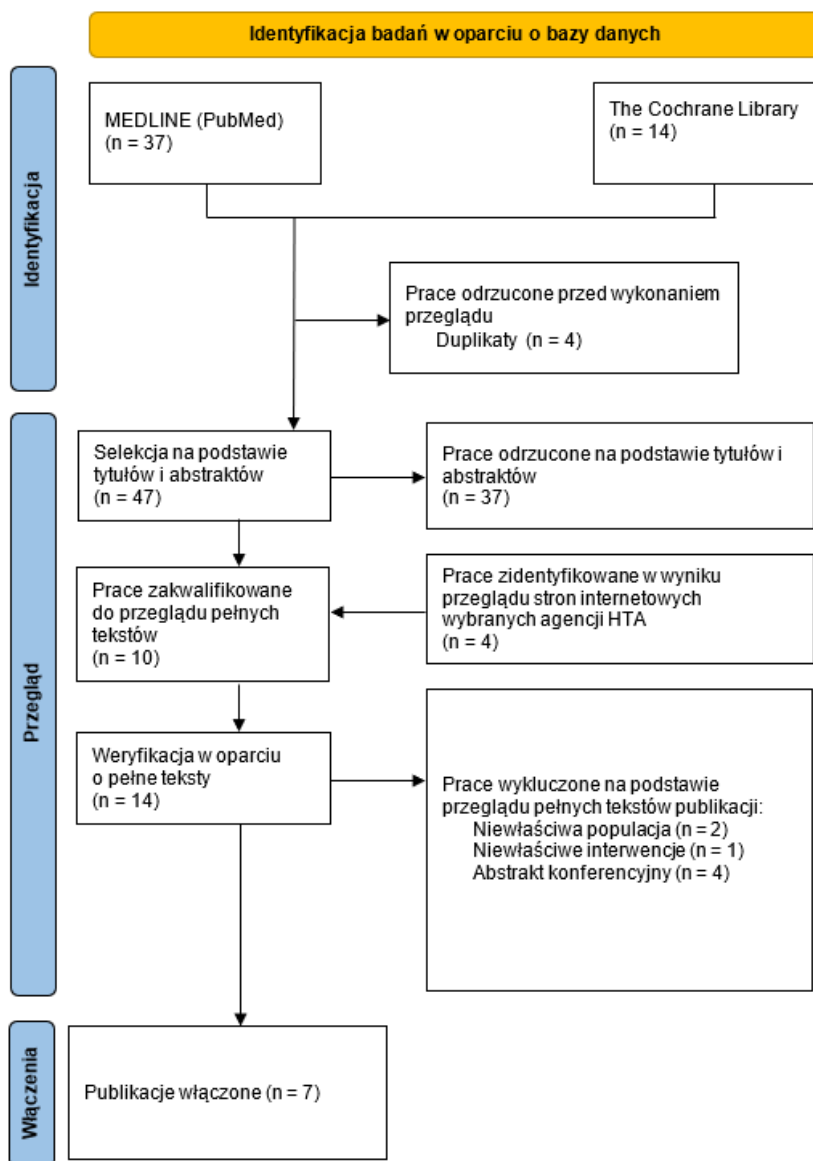
8.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 47 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano dziewięć opracowań, których pełny tekst poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Dodatkowo w wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono cztery raporty spełniające kryteria włączenia do badania.

Ostatecznie do analizy włączono trzy analizy ekonomiczne oraz cztery raporty HTA, co podsumowano w tabeli Tab. 44.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 22).

Rys. 22. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 44. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Analizy ekonomiczne		
1	Sarfaty 2018	Sarfaty M, Hall PS, Chan KKW, Virik K, Leshno M, Gordon N, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, Goldstein DA. Cost-effectiveness of Pembrolizumab in Second-line Advanced Bladder Cancer. Eur Urol. 2018 Jul;74(1):57-62.
2	Srivastava 2020	Srivastava T, Prabhu VS., Li H, Xu R, Zarabi N, Zhong Y, Pellissier JM, Perini RF, de Wit R, Mamtani R. Cost-effectiveness of Pembrolizumab as

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Analizy ekonomiczne		
		Second-line Therapy for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Sweden. <i>Eur Urol Oncol.</i> 2020 Oct;3(5):663-670.
3	Slater 2020	Slater R. L., Lai Y., Zhong Y., Li H. i in., The cost effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy or atezolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma in the United States, <i>J Med Econ</i> , 23 (9): 967-977, 2020.
Raporty HTA		
3	SMC 2018	Pembrolizumab as monotherapy for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy. Scottish Medicines Consortium, 2018. Dostęp online 24.06.2024 r.: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3121/pembrolizumab_keytruda_final_jan_2018_for_website.pdf
4	CADTH 2018	Pembrolizumab (Keytruda) for Metastatic Urothelial Carcinoma. CADTH, 2018. Dostęp online 24.06.2024 r.: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_muc_fn_egr.pdf
5	NCPE 2019	Cost-effectiveness of pembrolizumab (Keytruda®) for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy. National Centre for Pharmacoeconomics, 2019. Dostęp online 24.06.2024 r.: https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/03/Summary-Pembro-UC_2L.pdf
6	NICE 2021	Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. Single Technology Appraisal. NICE, 2021. Dostęp online 24.06.2024 r.: https://www.nice.org.uk/guidance/ta692

Poniżej przedstawiono listę prac wykluczonych (por. Tab. 45) z przeglądu analiz ekonomicznych wraz z przyczynami wykluczenia.

Tab. 45. Lista prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Patterson 2019	Patterson K, Prabhu V, Xu R, Li H, Meng Y, Zarabi N, Zhong Y, Batteson R, Pellissier J, Keefe S, Grivas P, de Wit R. Cost-effectiveness of Pembrolizumab for Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic Urothelial Cancer Ineligible for Cisplatin-based Therapy. <i>Eur Urol Oncol.</i> 2019 Sep;2(5):565-571.	niezgodność populacji z kryteriami włączenia
2	Hale 2021	Hale O, Patterson K, Lai Y, Meng Y, Li H, Godwin JL, Homet Moreno B, Mamtani R. Cost-effectiveness of Pembrolizumab versus Carboplatin-based Chemotherapy as First-line Treatment of PD-L1-positive Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-based Therapy in the United States. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2021 Feb;19(1):e17-e30.	niezgodność populacji z kryteriami włączenia

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykużenia
3	Criss 2019	Criss SD, Weaver DT, Sheehan DF, Lee RJ, Pandharipande PV, Kong CY. Effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and budget impact of pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma of the bladder in the United States. <i>Urol Oncol.</i> 2019 Mar;37(3):180.e11-180.e18.	niezgodność porównywanych interwencji
4	Zhong 2019	Zhong Y, Lai Y, Li H, Batteson R i in., Cost-effectiveness of pembrolizumab as second-line therapy for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in the United States, <i>Journal of clinical oncology</i> , 37 2019.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
5	Chen 2023	Chen NC, McQueen R, EE369 Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as a Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma in the United States, <i>Value in health</i> , 26 (12): S122, 2023	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
6	Robert 2018	Robert J, Culine S, Roupret M, Zhong Y i in., Cost-Effectiveness Of Pembrolizumab As Second-Line Treatment For Patients With Advanced Urothelial Cancer In France, <i>Value in health</i> , 21 S44, 2018.	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
7	Tsoumani 2018	Tsoumani E, D'Oca K, Zhong Y, Prabhu VS. i in., Cost-Effectiveness Analysis Of Pembrolizumab In Patients With Previously Treated Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer In England, <i>Value in health</i> , 21 S37-S38, 2018	niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny

8.3 Omówienie włączonych badań i wnioski

8.3.1 Sarfaty 2018

W opracowaniu Sarfaty 2018 przedstawiono ocenę opłacalności stosowania pembrolizumabu jako drugiej linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego, którzy wcześniej byli poddawani chemioterapii opartej na związkach platyny. Analizą objęto Stany Zjednoczone, Wielką Brytanię, Kanadę oraz Australię.

Analizę oparto na modelu Markova zaimplementowanym w programie TreeAge Pro 2016. Porównywano leczenie pembrolizumabem do chemioterapii. Na początku badania wszyscy chorzy znajdowali się w stanie wolnym od progresji. Następnie pacjenci przechodzili między następującymi stanami zdrowia: brak progresji, progresja choroby oraz zgon. Badanie przeprowadzono w miesięcznych cyklach w horyzoncie 5-letnim.

Głównymi punktami końcowymi w badaniu były koszty i lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER).

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wolnego od progresji do stanu progresji oraz prawdopodobieństwo przejścia z dowolnego stanu do stanu zgonu uzyskano na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywych przeżycia całkowitego (OS) zaczerpniętych z badania KEYNOTE-045.

W modelu uwzględniono tylko bezpośrednio koszty medyczne, które obejmowały koszty leków i ich podania oraz koszty zarządzania zdarzeniami niepożądanymi. Uwzględniono roczną

stopę dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych w wysokości 3% dla Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii i Australii oraz 1,5% dla Kanady.

Wyniki z opracowania Sarfaty 2018 przedstawiono poniżej (por. Tab. 46).

Tab. 46. Wyniki z opracowania Sarfaty 2018.

Kraj	Inkrement kosztów, USD	Inkrement QALY	ICER, USD/QALY	WTP, USD/QALY	Opłacalność kosztowa
Stany Zjednoczone	44 325	0,36	122 557	100 000-150 000	TAK
Wielka Brytania	33 271	0,36	91 995	25 000-65 000	NIE
Kanada	33 869	0,37	90 099	16 000-80 000	NIE
Australia	36 154	0,36	99 966	32 000-60 000	NIE

ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności, QALY – rok życia skorygowany o jakość; USD – dolar amerykański; WTP – próg opłacalności.

W przypadku Kanady i Australii nie ma wyraźnego progu WTP dla tworzenia rekomendacji.

Wyższa wartość inkrementu QALY dla Kanady wynika z różnicy w wysokości stóp dyskontowania między krajami.

W odnalezionej analizie ekonomicznej wykazano, że koszty inkrementalne w USA są najwyższe w stosunku do innych analizowanych państw, co w rezultacie przekłada się na najwyższą wartość ICER. Niemniej jednak, ze względu na wyższy próg WTP, pembrolizumab może być potencjalnie uznany za opłacalny w USA.

8.3.2 Srivastava 2020

W pracy Srivastava 2020 przedstawiono ocenę efektywności kosztowej pembrolizumabu jako drugiej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wcześniej zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny. Analiza dotyczyła populacji szwedzkiej i została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, przyjmując próg opłacalności wynoszący 100 000 EUR/QALY.

W analizie podstawowej pembrolizumab porównano z winfluniną. Przeprowadzono także dwie dodatkowe analizy, w których komparatorami dla pembrolizumabu była monoterapia paklitakselem lub docetakselem oraz monoterapia paklitakselem, docetakselem lub winfluniną.

W analizie wykorzystano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned-survival model*) zaimplementowany w programie Excel 2010. Model obejmował trzy stany zdrowia: brak progresji, progresja choroby i zgon. Stan zdrowia brak progresji obejmował pacjentów, u których nastąpiła progresja po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny i którzy rozpoczęli leczenie drugiego rzutu. W modelu przyjęto tygodniowe cykle oraz 15-letni horyzont czasowy.

Głównymi punktami końcowymi w badaniu były koszty całkowite, lata życia (LY) i lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER).

Prawdopodobieństwa przejść między stanami wyznaczono na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywych przeżycia całkowitego (OS) zaczerpniętych z badania KEYNOTE-045.

W modelu uwzględniono następujące składowe kosztowe: leki i ich podanie, testy diagnostyczne, kolejne linie leczenia (gemcytabina i karboplatyna w ramieniu winfluniny), opieka wspomagająca, opieka hospicyjna i paliatywna oraz zarządzenie zdarzeniami niepożądanymi. Uwzględniono także roczną stopę dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych w wysokości 3%.

Wyniki z opracowania Srivastava 2020 przedstawiono poniżej (por. Tab. 47).

Tab. 47. Wyniki z opracowania Srivastava 2020.

Komparator	Całkowite			Inkrementalne			ICER, EUR/QALY
	Koszty, EUR	LY	QALY	Koszty, EUR	LY	QALY	
Pembrolizumab vs. vinflunine (z RPSFT)							
Vinflunine	28 501	0,73	0,61	69 852	1,66	1,38	50 529
Pembrolizumab	98 354	2,40	1,99				
Pembrolizumab vs. vinflunine (bez RPSFT)							
Vinflunine	28 844	0,76	0,63	69 510	1,63	1,36	51 215
Pembrolizumab	98 354	2,40	1,99				
Pembrolizumab vs. paklitaksel/docetaksel/winflunina							
P/D/V	25 054	1,18	0,97	73 154	1,22	1,02	71 924
Pembrolizumab	98 208	2,40	1,99				
Pembrolizumab vs. paklitaksel/docetaksel							
P/D/V	25 182	1,33	1,09	73 166	1,07	0,90	81 356
Pembrolizumab	98 348	2,40	1,99				

ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; LY – rok życia; QALY – rok życia skorygowany o jakość; EUR – euro; WTP – próg opłacalności; RPSFT – metoda statystyczna pozwalająca korygować wynik oceny punktu końcowego typu czas do zdarzenia o wpływ leczenia otrzymanego po zdarzeniu (ang. *rank preserving strutcutral failure time method*).

Przytoczone powyżej wyniki wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka urotelialnego wpływa na zwiększenie QALY. Niezależnie od wyboru komparatora, terapia pembrolizumabem okazała się opłacalna, przy założeniu proggu opłacalności wynoszącego 100 000 EUR/QALY.

8.3.3 Slater 2020

W analizie Slater 2020 przedstawiono ocenę efektywności kosztowej pembrolizumabu jako drugiej linii leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wcześniej zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika w Stanach Zjednoczonych. Przyjęto 3% stopę dyskontową. W modelu zastosowano 20-letni horyzont czasowy oraz tygodniowe cykle. Próg opłacalności wynosił 100 000 USD/QALY

Komparatory w modelu stanowiły:

- monoterapia paklitakselem lub docetakselem (oparta na badaniu KEYNOTE-045),
- monoterapia atezolizumabem (oparta na badaniu IMvigor211).

Winflunina nie została uwzględniona jako komparator ze względu na brak zatwierdzenia tej formy terapii w USA.

W analizie wykorzystano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned-survival model*), w którym wyróżniono trzy stany zdrowia: brak progresji, progresja choroby i zgon. Pacjenci rozpoczynali leczenie w stanie bez progresji, a następnie mogli przejść do stanu progresji, zgonu lub pozostać w stanie bez progresji. W przypadku porównania pembrolizumabu z atezolizumabem stany bez progresji i progresja choroby nie były modelowane w podstawowym wariantcie analizy, ze względu na brak pośrednich dowodów porównawczych dotyczących przeżycia wolnego od progresji dla tych interwencji. Model umożliwiał także analizę w oparciu o przeżycie całkowite.

Głównymi punktami końcowymi w badaniu były koszty całkowite, lata życia (LY) i lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER). Koszty obejmowały koszt leku i jego podania, a także koszty zdarzeń niepożądanych, monitorowania leczenia, kolejnej linii terapii i opieki paliatywnej.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami wyznaczono na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywych przeżycia całkowitego (OS). Wykorzystano podejście dwufazowe, w którym w początkowej fazie modelowanie oparto na danych zaczerpniętych z badania KEYNOTE-045, a następnie przeprowadzono ekstrapolację w oparciu o krzywe parametryczne. Przeżycie całkowite w przypadku atezolizumabu oszacowano na podstawie pośrednich porównań opartych na badaniach KEYNOTE-045 i IMvigor211.

Wyniki analizy podstawowej Slater 2020 przedstawiono poniżej (por. Tab. 48).

Tab. 48. Wyniki analizy Slater 2020.

Interwencja	Wyniki całkowite			Wyniki inkrementalne (pembrolizumab vs. komparator)			
	Koszty, USD	LY	QALY	Koszty, USD	LY	QALY	ICER, USD/QALY
<i>Pembrolizumab vs. chemioterapia</i>							
Pembrolizumab	140 556	2,22	1,79	106 299	1,33	1,14	93 481
Chemioterapia	34 257	0,89	0,66				
<i>Pembrolizumab vs. atezolizumab</i>							
Pembrolizumab	152 753	2,22	1,79	-26 458	0,89	0,76	Zdominowany przez pembrolizumab
Atezolizumab	179 211	1,32	1,03				

ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; LY – rok życia; QALY – rok życia skorygowany o jakość

Różnica w kosztach pembrolizumabu (140 556 USD vs. 152 753 USD) wynika z innego podejścia stosowanego do szacowania kosztów leczenia (podejście oparte na progresji vs. podejście oparte na czasie do zgonu).

W 20-letnim horyzoncie czasowym pacjenci leczeni pembrolizumabem żyli ponad dwukrotnie dłużej niż pacjenci leczeni chemioterapią (2,22 roku vs. 0,89 roku). Po skorygowaniu o jakość życia, pembrolizumab wiązał się z przyrostem QALY o 1,14 w porównaniu z chemioterapią. Koszty inkrementalne związane ze stosowaniem pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią wyniosły 106 299 USD. Przy założeniu braku podziału kosztów, ICER dla pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią wyniósł 93 481 USD/QALY, co sugeruje, że pembrolizumab można uznać za interwencję opłacalną kosztowo.

8.3.4 Raport HTA – SMC 2018

W odnalezionym raporcie przytoczono wyniki analizy efektywności kosztowej, w której porównywano monoterapię pembrolizumabem do standardowej opieki medycznej (ang. *standard of care*, SOC) definiowanej jako terapia z wykorzystaniem paklitakselu (49%) i docetakselu (51%). Analiza dotyczyła populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wcześniej zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny.

W analizie wykorzystano model PSM (ang. *partione survival model*). W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia: przed progresją, progresja choroby i zgon. W analizie przyjęto 35-letni horyzont czasowy.

Model bazował na danych pochodzących z badania KEYNOTE-045, dotyczących przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz występowania zdarzeń niepożądanych. W analizie przyjęta została reguła zaprzestania leczenia pembrolizumabem po 24 miesiącach, co było zgodne z protokołem badania klinicznego. Okres przyjmowania leku przekraczający 24 miesiące rozważano w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki opracowania SMC 2018 przedstawiono poniżej.

Tab. 49. Wyniki z opracowania SMC 2018.

Komparator	Inkrement kosztów, GBP	Inkrement QALY	ICER, GBP/QALY
SOC	39 115	0,85	45 833

ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności, QALY – rok życia skorygowany o jakość; GBP – funt brytyjski; SOC – standardowa opieka medyczna.

W przypadku zniesienia reguły zaprzestania leczenia po 24 miesiącach, ICER wyniósł 52 806 GBP/QALY. Komitet Scottish Medicines Consortium podkreślił, iż zastosowanie pembrolizumabu korzystnie wpływa zarówno na długość, jak i na jakość życia pacjentów.

8.3.5 Raport HTA – CADTH 2018

W raporcie CADTH 2018 przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztowej pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią paklitakselem lub docetakselem. Analizę przeprowadzono dla populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie.

W analizie wykorzystano model PSM uwzględniający trzy stany zdrowia: przed progresją, progresja choroby oraz zgon. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia oraz dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu pochodzą z badania KEYNOTE-045. W analizie rozważono 10-letni horyzont czasowy.

Głównymi punktami końcowymi w badaniu były koszty całkowite, lata życia (LY) i lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER). W odnalezionym raporcie nie przedstawiono składowych kosztowych wpływających na koszt całkowity w poszczególnych ramionach leczenia.

W raporcie CADTH 2018, oprócz analizy złożonej przez wnioskodawcę, przedstawiono także wyniki analizy efektywności kosztowej przeprowadzonej przez panel doradczy CADTH, w której dokonano zmian horyzontu czasowego oraz metod ekstrapolacji krzywych przeżycia. Wyniki obu analiz przedstawiono poniżej.

Tab. 50. Wyniki z opracowania CADTH 2018.

	Analiza złożona do CADTH	Analiza przeprowadzona przez panel doradczy
ICER (CAD/QALY)	126 150 (92 887 - 207 232)	217 954 - 285 514
Inkrement QALY	0,75	0,3 - 0,41
Inkrement LY	0,93	0,36 - 0,50
Inkrement kosztów, CAD	94 317	84 631 - 89 225

ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; LY – rok życia; QALY – rok życia skorygowany o jakość; CAD – dolar kanadyjski.

Obie analizy wykazały, że leczenie pembrolizumabem wpływa korzystnie na długość i jakość życia, jednak wiąże się to ze zwiększeniem kosztów całkowitych.

8.3.6 Raport HTA – NCPE 2019

W raporcie NCPE 2019 przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztowej zastosowania pembrolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Pembrolizumab porównywano do standardowej opieki medycznej (ang. *standard of care*, SOC).

W analizie wykorzystano model PSM, w którym wyróżniono trzy stany zdrowia: przed progresją, progresja choroby oraz zgon. W momencie rozpoczęcia badania wszyscy pacjenci znajdowali się w stanie przed progresją. Dane dotyczące czasu trwania leczenia, charakterystyki pacjentów, intensywności dawki, miar użyteczności i częstości zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z badania KEYNOTE-045. W analizie przyjęto tygodniowe cykle oraz 35-letni horyzont czasowy.

Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów pochodziły z badania KEYNOTE-045, krajowych baz danych i innych źródeł zidentyfikowanych na podstawie przeglądu systematycznego literatury. W analizie uwzględniono składowe kosztowe takie jak: koszt leku oraz jego podania, koszt monitorowania leczenia, koszt wykorzystania zasobów szpitalnych, koszt opieki domowej, koszt zarządzania zdarzeniami niepożądanymi, koszt kolejnych leków oraz koszt

opieki terminalnej. Uwzględniono również roczną stopę dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych w wysokości 5%.

W scenariuszu podstawowym analizy ICER dla pembrolizumabu w porównaniu z SOC wynosił 86 311 EUR/QALY (koszty inkrementalne 63 659 EUR, inkrementalne QALY 0,74). Po wprowadzeniu przez NCPE modyfikacji w modelu ekonomicznym, ICER osiągnął wartość 105 010 EUR/QALY (koszty inkrementalne 68 129 EUR, inkrementalne QALY 0,65).

Analiza wykazała, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progach opłacalności wynoszących 20 000 EUR i 45 000 EUR wyniosło 0%.

8.3.7 Raport HTA – NICE 2021

W raporcie NICE 2021 przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztowej zastosowania pembrolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Jako komparator przyjęto paklitaksel lub docetaksel, czyli standard opieki obowiązujący w Wielkiej Brytanii (SOC UK).

Głównym źródłem danych dotyczących efektywności klinicznej, w tym krzywych przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz czasu terapii, było badanie KEYNOTE-045.

W analizie przyjęto 35-letni horyzont czasowy oraz założono, że efekty leczenia utrzymywać się będą przez okres 5 lat.

W odnalezionym raporcie nie przedstawiono składowych kosztowych wpływających na koszt całkowity w poszczególnych ramionach leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej przytoczone w raporcie wraz z założeniami przyjętymi w modelu ekonomicznym. Zaprezentowano również wyniki analizy przygotowanej przez grupę ds. przeglądu dowodów naukowych.

Tab. 51. Wyniki z opracowania NICE 2021.

Wariant analizy	Inkrementalne QALY	Koszty inkrementalne, GBP	ICER, GBP/QALY	Założenia
Scenariusz bazowy	0,74	35 035	47 123	<ul style="list-style-type: none"> ekstrapolacja krzywych PFS za pomocą modelu log-normalnego od 21. tygodnia terapii ekstrapolacja krzywych OS za pomocą modelu log-logistycznego od 24. tygodnia terapii 5-letni okres utrzymywania efektów leczenia wykorzystanie metody 2-stopniowej do sparametryzowania zmiany leczenia w ramieniu SOC UK
Wariant ERG	0,63	33 757	53 678	<ul style="list-style-type: none"> ekstrapolacja krzywych PFS za pomocą modelu Weibulla od 21. tygodnia terapii

Wariant analizy	Inkrementalne QALY	Koszty inkrementalne, GBP	ICER, GBP/QALY	Założenia
				<ul style="list-style-type: none"> • ekstrapolacja krzywych OS za pomocą modelu log-logistycznego od 24. tygodnia terapii • 3-letni okres utrzymania efektów leczenia • wykorzystanie metody 2-stopniowej do sparametryzowania zmiany leczenia w ramieniu SOC UK

ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; GBP – funt brytyjski; ERG – grupa ds. przeglądu dowodów naukowych.

Komitet ERG podkreślił wysoką niepewność oszacowania efektywności kosztowej pembrolizumabu, wynikającą z wyboru modelu wykorzystanego do ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego oraz czasu utrzymywania się korzyści z leczenia pembrolizumabem. Ponadto komitet wskazał, iż modyfikacja założeń analizy ekonomicznej wiąże się ze zwiększeniem wartości ICER powyżej progu opłacalności przyjętego jako 50 000 GBP/QALY.

8.4 Podsumowanie

Przytoczone wyniki analiz ekonomicznych i raportów HTA nie wskazują jednoznacznie, czy stosowanie pembrolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, jest efektywne kosztowo. Wynika to zarówno z występowania różnic w wysokości progów opłacalności między państwami, jak i odmiennych założeń analiz ekonomicznych dotyczących między innymi długości horyzontu czasowego, metod ekstrapolacji krzywych przeżycia oraz składowych kosztowych.

Jednakże, wszystkie przytoczone analizy wykazały, że stosowanie pembrolizumabu wpływa korzystnie zarówno na długość, jak i jakość życia.

9 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności

9.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed. Przeszukanie przeprowadzono 24.01.2024 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 52.

Tab. 52. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 24.05.2024 r. (aktualizacja 18.12.2024 r.)

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"carcinoma, transitional cell" [MeSH Terms]	22 387
#2	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	3 134
#3	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	25 119
#4	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 666
#5	transitional cell carcinoma [tw]	9 095
#6	transitional cell carcinomas [tw]	1 338
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	25 513
#8	neoplasm* [tw] OR cancer* [tw] OR carcinoma* [tw] OR adenocarcinoma* [tw] OR tumour* [tw] OR tumor* [tw] OR malignant [tw] OR malignancy [tw]	5 159 098
#9	urotheli* [tw] OR transitional [tw]	73 413
#10	#8 AND #9	44 837
#11	#7 OR #10	44 837
#12	#10 AND #11	44 837
#13	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	38 900
#14	#12 AND #13	23

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch spośród poniższych stanów zdrowia w raku urotelialnym:
 - różne momenty czasu do zgonu (<30 dni, 30-90 dni, 90-180 dni, 180-360 dni oraz ≥360 dni),
 - stabilna postać choroby,
 - postępująca postać choroby,
 - zgon.
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia lub spełniające poniższe:

- prace oceniające użyteczności w przypadku innych terapii w I linii (kolejne linie leczenia, terapia paliatywna, wspomagająca),
- prace dotyczące pacjentów po resekcji, przyjmujących leczenie adjuwantowe/neo-adjuwantowe,
- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentów z rakiem urotelialnym.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

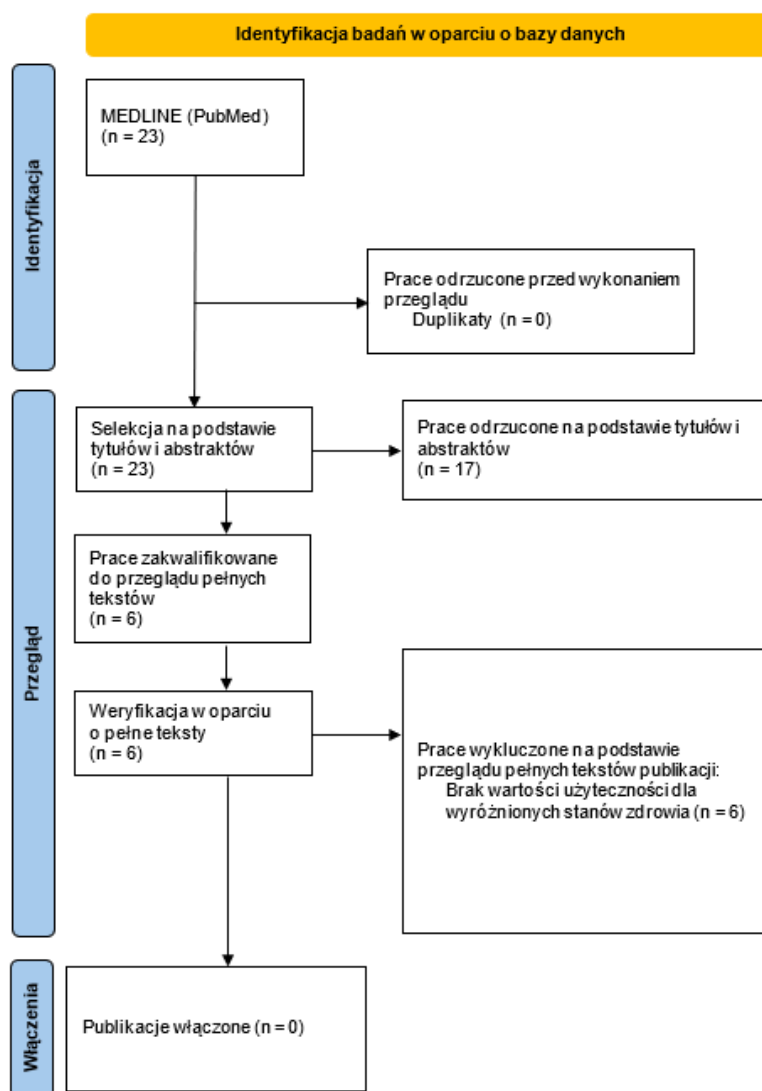
- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

9.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 22 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 5 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, wszystkie 5 zostało wykluczonych z analizy. Listę publikacji przedstawiono niżej (por. Tab. 53.). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 23)



Rys. 23. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).

Poniżej zestawiono wykaz prac wykluczonych (por. Tab. 53) z przeglądu użyteczności.

Tab. 53. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Barbos V, Feciche B, Bratosin F, Tummala D, Shetty USA, Latcu S, Croitor A, Dema V, Bardan R, Cumpanas AA. Pandemic Stressors and Adaptive Responses: A Longitudinal Analysis of the Quality of Life and Psychosocial Dynamics among Urothelial Cancer Patients. J Pers Med. 2023 Oct 28;13(11):1547. doi: 10.3390/jpm13111547. PMID: 38003862; PMCID: PMC10672688.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
2.	Grivas P, Kopyltsov E, Su PJ, Parnis FX, Park SH, Yamamoto Y, Fong PC, Tournigand C, Climent Duran MA, Bamias A, Caserta	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	C, Chang J, Cislo P, di Pietro A, Wang J, Powles T. Patient-reported Outcomes from JAVELIN Bladder 100: Avelumab First-line Maintenance Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Advanced Urothelial Carcinoma. <i>Eur Urol.</i> 2023 Apr;83(4):320-328. doi: 10.1016/j.eururo.2022.04.016. Epub 2022 May 30. PMID: 35654659.	
3.	McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, Petrylak D, Rosenberg J, Yu EY, Quinn DI, Heath EI, Campbell M, Hepp Z, McKay C, Steinberg J, Regnault A, Mazerolle F, Galsky MD. Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. <i>Eur Urol.</i> 2022 May;81(5):515-522. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.032. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35168844; PMCID: PMC9385268.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
4.	Necchi A, Nishiyama H, Matsubara N, Lee JL, Petrylak DP, de Wit R, Drakaki A, Liepa AM, Mao H, Bell-McGuinn K, Powles T. Health-related quality of life in the randomized phase 3 study of ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in platinum-refractory advanced urothelial carcinoma (RANGE). <i>BMC Urol.</i> 2020 Nov 7;20(1):181. doi: 10.1186/s12894-020-00752-w. PMID: 33160359; PMCID: PMC7648381.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
5.	Patterson K, Prabhu V, Xu R, Li H, Meng Y, Zarabi N, Zhong Y, Batterson R, Pellissier J, Keefe S, Grivas P, de Wit R. Cost-effectiveness of Pembrolizumab for Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic Urothelial Cancer Ineligible for Cisplatin-based Therapy. <i>Eur Urol Oncol.</i> 2019 Sep;2(5):565-571. doi: 10.1016/j.euo.2018.09.009. Epub 2018 Nov 8. PMID: 31412011.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.
6.	Cheng L. J., Kim J., Mukherjee A., Milloy N. i in., Real-world treatment patterns and quality of life among patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma living in Saudi Arabia, South Korea, Taiwan, and Turkey, <i>Int J Urol</i> , 31 (8): 933-943, 2024.	Brak wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia.

9.3 Podsumowanie

W modelu uwzględnione były dość specyficzne stany zdrowia, dlatego nie udało się dopasować żadnych raportowanych wartości w odnalezionych badaniach do stanów zdrowia wykorzystanych w parametryzacji modelu. Zdecydowano, że najlepiej dopasowane będą wartości wykorzystane w analizie podstawowej modelu i takie uwzględniono w dalszych oszacowaniach.

10 Aneks 3. Ceny wg Obwieszczenia wrzesień 2024 oraz udziały w rynku wg Raportu refundacyjnego 2024

Tab. 54. Ceny wg Obwieszczenia wrzesień 2024 oraz udziały w rynku wg Raportu refundacyjnego 2024.

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Udział w grupie	Łączne udziały w grupie wg prezentacji	Średni koszt	Średni koszt za mg
Docetaksel	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	34,34	0,78%	n/d	n/d	1,72
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	34,34	1,63%			
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	137,36	11,50%			
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	137,36	7,52%			
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	274,72	27,64%			
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	274,72	50,92%			
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	20,61	0,25%	0,57%	20,61	0,69
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	20,61	0,24%			
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	20,61	0,09%			

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Udział w grupie	Łączne udziały w grupie wg prezentacji	Średni koszt	Średni koszt za mg
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	68,69	4,10%	6,64%	65,7807	0,66
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	53,46	1,27%			
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	68,69	1,27%			
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	103,04	0,50%	1,31%	85,8382	0,57
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	71,43	0,28%			
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	77,27	0,53%			
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	154,55	13,52%	#####	165,964	0,55
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	206,07	23,39%			
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	143,1	34,27%			
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	274,75	20,31%	20,31%	274,75	0,46

11 Aneks 4. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Tab. 55. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” na przestrzeni lat.

Rok	Wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 1
2010	1,029
2011	1,045
2012	1,032
2013	1,018
2014	1,002
2015	1,019
2016	0,992
2017	1,012
2018	1,020
2019	1,032
2020	1,048
2021	1,033
2022	1,071
2023	1,084

Źródło: GUS

12 Aneks 5. Parametry modyfikowane w analizach wrażliwości

Zmiany wariantu z/bez RSS należy dokonać w arkuszu „Settings” w komórce H15.

Scenariusz	Założenia	Zmiany w modelu
Scenariusz A	0% stopa dyskontowania kosztów i efektów	[Redacted]
Scenariusz B	Zmiana zestawu użyteczności	[Redacted]
Scenariusz C	Zmiana horyzontu czasowego	[Redacted]
Scenariusz D	Zmiana krzywych parametrycznych wykorzystanych do ekstrapolacji krzywych PFS oraz zmiana „momentu odcięcia”.	[Redacted]
Scenariusz E	Zmiana krzywych parametrycznych wykorzystanych do ekstrapolacji krzywych OS oraz zmiana „momentu odcięcia”.	[Redacted]
Scenariusz F	Zmiana sposobu rozliczenia podania pembrolizumabu.	[Redacted]

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu.....	12
Rys. 2. Krzywa Kaplana-Maiera oraz dopasowane krzywe parametryczne dla czasu stosowania pembrolizumabu.	15
Rys. 3. Funkcje parametryczne dopasowane dla czasu przyjmowania chemioterapii (paklitaksel+docetaksel).	16
Rys. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS).	17
Rys. 5. Wykres skumulowanego ryzyka – przeżycie wolne od progresji.....	18
Rys. 6. Wykres reszt Schoenfelda – przeżycie wolne od progresji.	18
Rys. 7. Krzywa Kaplana-Meiera z badania oraz inne krzywe parametryczne opisujące rozkład ryzyka PFS w ramieniu pembrolizumabu.	19
Rys. 8. Krzywa Kaplana-Meiera z badania oraz inne krzywe parametryczne opisujące rozkład ryzyka PFS w ramieniu chemioterapii (paklitaksel+docetaksel).	20
Rys. 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w ramieniu chemioterapii (wersje z korektą i bez).....	22
Rys. 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS z badania KEYNOTE-045.	22
Rys. 11. Wykres skumulowanego ryzyka – przeżycie całkowite.	23
Rys. 12. Wykres reszt Schoenfelda – przeżycie całkowite.	24
Rys. 13. Krzywa Kaplana-Meiera z badania oraz dopasowane krzywe parametryczne dla ramienia pembrolizumabu.	25
Rys. 14. Krzywa Kaplana-Meiera z badania oraz dopasowane krzywe parametryczne dla ramienia chemioterapii (paklitaksel+docetaksel).	26
Rys. 15. Porównanie krzywych przeżycia w grupie kontrolnej. a) krzywa z badania Petrylak 2016; b) krzywa z badania Choueiri 2012; c) krzywa z badania Kamat 2017	46
Rys. 16. Wykres rozrzutu dla porównania terapii pembrolizumabem z chemioterapią – wersja bez RSS.	59
Rys. 17. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii pembrolizumabem z chemioterapią – wersja bez RSS.	59
Rys. 18. Wykres rozrzutu dla porównania terapii pembrolizumabem z chemioterapią – wersja z RSS.	60
Rys. 19. Krzywa akceptowalności dla porównania pembrolizumabu z chemioterapią – wersja z RSS.	60
Rys. 20. Wykres skumulowanych kosztów w wariancie z RSS i dyskontowaniem.	65
Rys. 21. Wykres skumulowanych QALY w wariancie z RSS i dyskontowaniem.	65
Rys. 22. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	71
Rys. 23. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).	83

Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie długości horyzontów czasowych.	8
Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.	10
Tab. 3. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS.	11
Tab. 4. Charakterystyka wejściowa pacjentów.	13
Tab. 5. Kryteria AIC i BIC oraz odsetki kontynuacji leczenia – krzywa ToT, ramię pembrolizumabu.	15
Tab. 6. Kryteria AIC i BIC – krzywa ToT, ramię chemioterapii (paklitaksel+docetaksel). ...	16
Tab. 7. Kryteria AIC i BIC – krzywa PFS, ramię pembrolizumabu.	19
Tab. 8. Kryteria AIC i BIC – krzywa PFS, ramię chemioterapii (paklitaksel+docetaksel). ...	20
Tab. 9. Kryteria AIC i BIC – krzywa OS, ramię pembrolizumabu.	25
Tab. 10. Kryteria AIC i BIC – krzywa OS, ramię chemioterapii (paklitaksel+docetaksel). ...	26
Tab. 11. Częstość występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych co najmniej 2. stopnia.	27
Tab. 12. Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu.	28
Tab. 13. Wartości użyteczności wykorzystane w scenariuszowej analizie wrażliwości.	29
Tab. 14. Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.	29
Tab. 15. Koszt docetakselu.	30
Tab. 16. Koszt paklitakselu.	31
Tab. 17. Koszty podania leków.	31
Tab. 18. Badania uwzględnione w diagnostyce przy przyjmowaniu chemioterapii.	33
Tab. 19. Badania diagnostyki obrazowej.	34
Tab. 20. Koszt kolejnej linii leczenia.	35
Tab. 21. Koszt leczenia biegunki i neutropenii.	36
Tab. 22. Koszt leczenia zmęczenia, astenii, zaparcí oraz obniżonego poziomu limfocytów, neutrofilów i białych krwinek.	36
Tab. 23. Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.	37
Tab. 24. Koszt leczenia anemii.	37
Tab. 25. Koszt leczenia obwodowej neuropatii czuciowej.	38
Tab. 26. Koszt leczenia leukopenii.	38
Tab. 27. Koszt opieki paliatywnej.	39
Tab. 28. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.	39
Tab. 29. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.	40
Tab. 30. Kryteria AIC i BIC – krzywa PFS, analiza wrażliwości.	43
Tab. 31. Kryteria AIC i BIC – krzywa OS, analiza wrażliwości.	44
Tab. 32. Koszt podania pembrolizumabu – analiza wrażliwości.	44

Tab. 33. Wyniki analizy podstawowej – pembrolizumab vs. chemioterapia.	47
Tab. 34. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz A.	49
Tab. 35. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz B.	50
Tab. 36. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz C, horyzont 15-letni.	51
Tab. 37. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz C, horyzont 30-letni.	53
Tab. 38. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz D.	54
Tab. 39. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz E.	55
Tab. 40. Wyniki analizy wrażliwości – Scenariusz F.	57
Tab. 41. Podsumowanie wyników podstawowej analizy deterministycznej – pembrolizumab vs. chemioterapia – perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS.	61
Tab. 42. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 24.06.2024 r. (aktualizacja 18.12.2024 r.)	68
Tab. 43. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 24.06.2024 r.	69
Tab. 44. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	71
Tab. 45. Lista prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.	72
Tab. 46. Wyniki z opracowania Sarfaty 2018.	74
Tab. 47. Wyniki z opracowania Srivastava 2020.	75
Tab. 48. Wyniki analizy Slater 2020.	76
Tab. 49. Wyniki z opracowania SMC 2018.	77
Tab. 50. Wyniki z opracowania CADTH 2018.	78
Tab. 51. Wyniki z opracowania NICE 2021.	79
Tab. 52. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 24.05.2024 r. (aktualizacja 18.12.2024 r.)	81
Tab. 53. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.	83
Tab. 54. Ceny wg Obwieszczenia wrzesień 2024 oraz udziały w rynku wg Raportu refundacyjnego 2024.	85
Tab. 55. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” na przestrzeni lat.	87

Bibliografia

- AKL** [redacted]. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Analiza kliniczna. Warszawa 2024.
- Keytruda 2024**
- AKL** [redacted] Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2024.
- Keytruda 2024**
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** Dębowska A, Jakubczyk M, Niewada M. Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2024.
- Keytruda 2024**
- AWA** Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.58.2021.
- Bavencio 2021**
- AWA** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego “Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna. Nr:OT.4331.31.2019.
- Keytruda 2019**
- AWA Opdivo 2018** Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.2.2018.
- AWA Opdivo 2023** Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0. Analiza weryfikacyjna. NR OT.423.1.5.2023.
- CADTH 2018** Pembrolizumab (Keytruda) for Metastatic Urothelial Carcinoma. CADTH, 2018.
Dostęp online 24.06.2024 r.:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_muc_fn_egr.pdf
- Choueiri 2012** Choueiri TK, Ross RW, Jacobus S, et al. Double-blind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol. 2012; 30(5):507-12.
- ChPL** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Keytruda®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 2024.05.17.
- Keytruda**
- ChPL** http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-10_Paclitaxelum_Accord_SPC_clean.pdf [dostęp 25.04.2024]
- Paclitaxelum m** http://chpl.com.pl/data_files/2012-08-27_2012-06-21_Paclitaxel-Ebewe_6mg_ml_conc_SmPC.pdf [dostęp 25.04.2024]
- <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic> [dostęp 25.04.2024]
- GUS 2023** Trwanie życia w 2022 r. Warszawa 2023. chrome-extension://efaidnbmnnnibpajpcglclefindmkaj/https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/17/1/trwanie_zycia_w_2022_roku.pdf, ostatni dostęp: 2024.06

- Hatswell 2014** Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, et al. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12:140.
- Kamat 2017** Kamat AM, Cao Z, He J, et al. Costs of Care for Patients Receiving Chemotherapy for Advanced Bladder Cancer. *Journal of Clinical Pathways*. 2017; 3(10):63-70.
- KEYNOTE-045** Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Nam K, Frenkl TL, Perini RF, de Wit R, Bajorin DF. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Jun 1;30(6):970-976. doi: 10.1093/annonc/mdz127. PMID: 31050707; PMCID: PMC6594457.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28212060; PMCID: PMC5635424.
- Balar AV, Castellano DE, Grivas P, Vaughn DJ, Powles T, Vuky J, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Necchi A, Petrylak DP, Plimack ER, Xu JZ, Imai K, Moreno BH, Bellmunt J, de Wit R, O'Donnell PH. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Mar;34(3):289-299. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.012. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36494006.
- Komunikat DGL** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8707.html>, ostatni dostęp: 2024.12.
- Komunikat Prezesa AOTMiT 2024** Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>, ostatni dostęp: 2024.12
- Latimer 2019** Latimer NR, Abrams KR, Siebert U. Two-stage estimation to adjust for treatment switching in randomised trials: a simulation study investigating the use of inverse probability weighting instead of re-censoring. *BMC Med Res Methodol*. 2019 Mar 29;19(1):69.
- Ługowska 2012** Ługowska I., Szkultecka-Dębek M., Sozańska-Solak A., Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M., Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research*. 2012;2:41-47.
- NCPE 2019** Cost-effectiveness of pembrolizumab (Keytruda®) for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy. National Centre for Pharmacoeconomics, 2019. Dostęp online 24.06.2024 r.: https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/03/Summary-Pembro-UC_2L.pdf
- NICE 2021** Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. Single Technology Appraisal. NICE, 2021. Dostęp online 24.06.2024 r.: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta692>
- Obwieszczenie MZ** Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18->

	<u>wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r</u> , ostatni dostęp: 2024.12.
Petrylak 2016	Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, et al. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. J Clin Oncol. 2016; 34(13):1500-9.
Raport AOTMiT	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). <u>https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8088-52-2023-zlc</u> ; ostatni dostęp: 2024.12.
Raport refundacyjny 2024	Raport dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-wrzesień 2024 r. <u>https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8708.html</u> ; ostatni dostęp: 2024.12.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sarfaty 2018	Sarfaty M, Hall PS, Chan KKW, Virik K, Leshno M, Gordon N, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, Goldstein DA. Cost-effectiveness of Pembrolizumab in Second-line Advanced Bladder Cancer. Eur Urol. 2018 Jul;74(1):57-62.
Shaw 2005	Shaw JW, Johnson JA and Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. Med Care. 2005; 43(3):203-20.
SMC 2018	Pembrolizumab as monotherapy for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy. Scottish Medicines Consortium, 2018. Dostęp online 24.06.2024 r.: <u>https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3121/pembrolizumab_keytruda_final_jan_2018_for_website.pdf</u>
Srivastava 2020	Srivastava T, Prabhu VS., Li H, Xu R, Zarabi N, Zhong Y, Pellissier JM, Perini RF, de Wit R, Mamtani R. Cost-effectiveness of Pembrolizumab as Second-line Therapy for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Sweden. Eur Urol Oncol. 2020 Oct;3(5):663-670
Statystyki JGP	Świadczenia JGP. <u>https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</u> , ostatni dostęp: 2024.05
Ustawa refundacyjna 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. 2023 poz. 1938)
Zarządzenia 52/2023 ZLC	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). <u>https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8088-52-2023-zlc</u> ; ostatni dostęp:2024.05.

Zarządzenie 10/2024/DGL	Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Zarządzenie 175/2023/DGL	Zarządzenie Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej (tekst ujednolicony)
Zarządzenie 157/2023/DSOZ	Zarządzenie Nr 157/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych.
Zarządzenie 37/2024/DSOZ	Zarządzenie NR 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
Zarządzenie 39/2024/DSOZ	Zarządzenie Nr 39/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych.
Zarządzenie 57/2023/DSOZ	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie 7/2024/DGL	Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r.