

Analiza Ekonomiczna

IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego
raka endometrium

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

[REDACTED].

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 października 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA EKONOMICZNA	15
1 Cel analizy.....	16
2 Problem decyzyjny	16
2.1 Populacja	17
2.2 Oceniana interwencja	20
2.3 Komparatory	22
2.4 Efekty zdrowotne.....	22
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Imfinzi i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	23
4 Metodyka analizy ekonomicznej	27
4.1 Strategia analityczna.....	27
4.2 Technika analityczna.....	28
4.3 Perspektywa analizy.....	29
4.4 Horyzont czasowy	30
4.5 Długość cyklu modelu	30
4.6 Dyskontowanie	31
4.7 Struktura modelu ekonomicznego.....	31
4.8 Metodyka oszacowania efektów zdrowotnych.....	33
5 Parametry kliniczne modelu	34
5.1 Charakterystyka populacji docelowej	35
5.2 Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	36
5.2.1 Subpopulacja z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)	36
5.2.2 Subpopulacja bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR)	43
5.3 Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS)	47
5.3.1 Subpopulacja z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)	47

5.3.2	Subpopulacja bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR)	51
5.4	Czas do zakończenia leczenia (TDT)	55
5.4.1	Subpopulacja z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)	56
5.4.2	Subpopulacja bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR)	59
5.5	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych st. ≥ 3	64
5.6	Użyteczności stanów zdrowia (CUA)	65
5.6.1	Przegląd systematyczny użyteczności	65
5.6.2	Jakość życia pacjentek w badaniu DUO-E	68
5.6.3	Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej	69
6	Parametry kosztowe modelu	72
6.1	Koszty jednostkowe leków	73
6.2	Zużycie leków i koszt cyklu leczenia	74
6.3	Koszty podania/wydania leków	76
6.4	Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia porównywanymi interwencjami	78
6.5	Koszty diagnostyki i monitorowania po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami	79
6.6	Koszty diagnostyki genetycznej (MSI/MMR)	81
6.7	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	83
6.1	Koszty kolejnych linii aktywnego leczenia po wystąpieniu progresji choroby	84
6.2	Koszty opieki końca życia	88
7	Walidacja modelu	94
7.1	Walidacja wewnętrzna modelu	94
7.2	Walidacja konwergencji	95
7.3	Walidacja zewnętrzna	95
8	Zestawienie parametrów modelu	97
8.1	Analiza podstawowa	97
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	100
8.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	100
8.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	101
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	103

9	Wyniki analizy podstawowej	104
9.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)	105
9.2	Analiza inkrementalna	106
9.2.1	Wariant uwzględnieniem RSS.....	106
9.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	107
9.3	Wyniki analizy progowej	107
10	Wyniki analizy wrażliwości	108
10.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	109
10.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	109
10.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	112
10.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	114
10.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	114
10.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	118
10.3	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)	122
10.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	122
10.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	124
11	Ograniczenia analizy	126
12	Dyskusja	127
13	Wnioski końcowe	130
14	Załączniki.....	132
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	132
14.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	133
14.2.1	Metodyka.....	133
14.2.1.1	Cel.....	133
14.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	133
14.2.1.3	Wyszukiwanie danych źródłowych	133
14.2.1.4	Źródła danych wtórnych	134
14.2.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	134
14.2.3	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	136
14.3	Tablice trwania życia	137
14.4	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	139
	Spis Tabel.....	140
	Spis Wykresów.....	144

Piśmiennictwo	146
---------------------	-----

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. <i>Deficient Mismatch Repair</i>)
DOSTAR	Dostarlimab
DURV	Durwalumab
EC	Rak endometrium (z ang. <i>endometrial cancer</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ C-30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire 30</i>
EQ-5D	<i>EuroQol 5-Dimension</i>
EQ-5D-3L	<i>EuroQol 5-Dimension 3-level</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5-Dimension 5-level</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>

HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IO	Immunoterapia (z ang. <i>immuno-oncology</i>)
IQWiG	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KM	Krzywa Kaplana-Meiera
LY	Lata życia (z ang. <i>Life Years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>life years gained</i>)
MMR	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. <i>Mismatch Repair</i>)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability</i>)
MSS	Mikrosatelitarnie stabilny (z ang. <i>Microsatellite Stable</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NR	Nie osiągnięto (z ang. <i>not reached</i>)
OLA	Olaparyb
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
OWSA	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (z ang. <i>one way sensitivity analysis</i>)
p	Współczynnik istotności statystycznej
PARP	Polimeraza poli-ADP-rybozy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PD	Progresja choroby (z ang. <i>progressed disease</i>)
PDD	Przepisana dzienna dawka (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PEMBRO	Pembrolizumab
PF	Stan wolny od progresji choroby (z ang. <i>progression free</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto

pMMR	Nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych zasad (z ang. <i>MMR Proficient</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (świadczeniobiorcy)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SoC	Standardowa opieka zdrowotna (z ang. <i>Standard of care</i>)
TDT	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time to discontinuation of treatment</i>)
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów **durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi)** w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę w I linii leczenia a następnie w terapii podtrzymującej z **olaparybem (produkt leczniczy Lynparza)** lub bez olaparybu, w zależności od statusu molekularnego guza.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Imfinzi oraz Lynparza w następującej prezentacji:

- Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml (kod GTIN: 05000456031493),
- Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 2,4 ml (kod GTIN: 05000456031486),
- Lynparza, tabletki powlekane, 100 mg, 56 szt.
- Lynparza, tabletki powlekane, 150 mg, 56 szt.

w ramach proponowanego programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do

warunków polskich. Wykorzystany model ma strukturę modelu przeżycia podzielonego, z wyszczególnieniem trzech stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjentki: stan wolny od progresji choroby (PFS), progresja choroby (PD) oraz zgon. Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania, prognozy opłacalności), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analizy HTA w Polsce. Model ekonomiczny zweryfikowano dodatkowo o wyniki przeglądu użyteczności stanów zdrowia. Ponadto, funkcjonalność modelu globalnego rozszerzono o możliwość oceny wnioskowanej technologii w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Imfinzi 2024*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową analizy stanowiły dorosłe chore na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, kwalifikujące się do terapii systemowej, po której następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem:

- w monoterapii w raku z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability high*, MSI-H) potwierdzonych zwalidowanym testem, lub
- w skojarzeniu z olaparybem w raku bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR) lub bez wysokiej

niestabilności mikrosatelitarnej (bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza.

Populacja rozważana w analizie jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem produktu leczniczego Imfinzi (*ChPL Imfinzi*), jak również z populacją badania III fazy *DUO-E* (publikacja główna: *Westin 2024*) – wieloośrodkowej, randomizowanej próby klinicznej z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną/paklitakselem, a następnie jako leczenie podtrzymujące: w skojarzeniu z olaparybem (u chorych z pMMR) lub w monoterapii (u chorych z dMMR).

Ocenianą interwencję stanowi podanie durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę, a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii (u pacjentek z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej zwalidowanym testem) lub w skojarzeniu z olaparybem (produkt leczniczy Lynparza; u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza).

Jako komparator właściwy dla wnioskowanej interwencji przyjęto chemioterapię dwulekową opartą na związkach platyny (bez dalszego leczenia podtrzymującego).

W modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat skorygowanych o jakość (QALY) oraz zyskanych lat życia (LYG), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną w badaniu *DUO-E*: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), użyteczności stanów zdrowia, częstość występowania zdarzeń niepożądanych st. ≥ 3 . Źródłem danych dotyczących efektywności klinicznej porównywanych strategii leczenia w modelu były wyniki badania rejestracyjnego RCT III fazy z randomizacją *DUO-E* (główna publikacja *Westin 2023*, data odcięcia danych: 12 kwietnia 2023 r.), w którym porównano *head-to-head* skuteczność kliniczną terapii durwalumabem (DURV) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny (karboplatyna + paklitaksel, CTH), a następnie leczenia podtrzymującego durwalumabem z lub bez olaparybu (OLA).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w zalecanej przez wytyczne AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY). Uzupełniając wykonano również analizę efektywności kosztów dla zyskanych lat życia (LYG).

Modelowanie przeżycia: czasu całkowitego i wolnego od progresji choroby przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia: Weibulla, log-logistyczny, wykładniczy, Gompertza, uogólniony gamma, gamma i log-normalny do indywidualnych danych pacjentek z badania *DUO-E*.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 37,4 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania

świadczeń ze środków publicznych. W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców, z tego względu w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia oraz comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych. W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków, diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia, koszty diagnostyki genetycznej, leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywanych interwencji, koszty kolejnych linii aktywnego leczenia po progresji choroby oraz koszty paliatywnej opieki końca życia.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (RSS) dla produktów Imfinzi i Lynparza, w związku z czym analizę przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (jednokierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania schematu CTH + DURV +/- OLA we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii

Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Wariant z uwzględnieniem RSS

Zastosowanie terapii CTH + DURV+/-OLA w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci zyskanych 2,55 QALY i 3,74 lat życia w porównaniu do terapii CTH, w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED]. Uzyskana wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY), co oznacza, że wnioskowana technologia **jest efektywna kosztowo** w warunkach polskich. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) oszacowano na [REDACTED].

Wariant bez uwzględnienia RSS

Zastosowanie terapii CTH + DURV+/-OLA w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości 901,9 tys. zł oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci zyskanych 2,55 QALY i 3,74 lat życia w porównaniu do terapii CTH.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej

technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi 354 027 zł/QALY. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) oszacowano na 241 373 zł.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wyższy koszt i wyższy efekt zdrowotny wnioskowanej technologii, przy czym wpływ alternatywnych modeli przeżycia całkowitego i czasu do zakończenia leczenia na wartość ICUR był dość znaczący.

W analizie jednokierunkowej w wariancie z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, największa niepewność wyników analizy związana jest z hazardem zakończenia leczenia durwalumabem w ramieniu CTH + DURV, generując wartości ICUR w zakresie od [] do [] (odpowiednio wariant z wartością minimalną i maksymalną parametru). Wpływ modyfikacji poszczególnych parametrów modelu na wyniki w OWSA bez uwzględnienia RSS jest analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem RSS.

W analizie scenariuszowej w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszach: 11, dotyczącym modelowania krzywej czasu przeżycia całkowitego według modelu uogólnionego gamma (wzrost wartości ICUR o 112% w AW z uwzględnieniem RSS oraz o 113% w AW bez RSS) oraz 1, dotyczącym braku dyskontowania kosztów i efektów (spadek wartości ICUR w AW z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS o 28%).

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności CTH +

DURV +/- OLA względem CTH przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł) oszacowano na [] w wariancie z uwzględnieniem RSS i 1% w wariancie bez RSS.

Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii CTH + DURV +/-OLA w leczeniu pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię w stosunku do porównywanego komparatora.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi []. Uzyskana wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY).

Zaawansowany i nawrotowy rak endometrium wiążą się z wyjątkowo złym rokowaniem. Spośród pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym EC bardzo niewiele przeżywa dłużej niż 12 miesięcy, a duży odsetek doświadcza nawrotu choroby. Nawet w przypadku choroby we wczesnym stadium, która zazwyczaj wiąże się z korzystnymi rokowaniami, około 13% pacjentek doświadcza nawrotu choroby w ciągu swojego życia.

Obecnie jedyną opcją leczenia pierwszej linii dla kobiet z EC jest chemioterapia, która zwykle stosowana jest przez krótki okres, ze względu na ograniczoną tolerancję pacjentek związaną z jej toksycznością (obrzękami limfatycznym, neurotoksycznością, zmęczeniem, nudnościami, wymiotami i łysieniem).

Objęcie finansowaniem leków Imfinzi oraz Lynparza byłoby odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę kliniczną w postaci dostępu do nowej, tolerowalnej i skutecznej formy terapii, jaką jest leczenie celowane.

Pod względem mechanizmu działania durwalumab stanowi całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, jednak poprzez selektywną blokadę interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T (*ChPL Imfinzi*).

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów **durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi)** w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę w I linii leczenia a następnie w terapii podtrzymującej z **olaparybem (produkt leczniczy Lynparza)** lub bez olaparybu, w zależności od statusu molekularnego guza.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml (kod EAN: 05000456031493),
- Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 2,4 ml (kod EAN: 05000456031486),
- Lynparza, tabletki powlekane, 100 mg, 56 szt. (kod EAN: 05000456031325),
- Lynparza, tabletki powlekane, 150 mg, 56 szt. (kod EAN: 05000456031318),

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

2 Problem decyzyjny

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

- Populacja docelowa (P),
- Wnioskowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej (*AKL Imfinzi 2024*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorosłe chore na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, niestosujące wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego choroby zaawansowanej.

Wnioskowany program lekowy zakłada finansowanie leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z zastosowaniem **durwalumabu (Imfinzi)** w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny **w pierwszej linii** leczenia systemowego, po której – u pacjentek, u których choroba nie uległa progresji podczas pierwszej linii leczenia – **w leczeniu podtrzymującym** zastosowany będzie:

- a) **durwalumab** w monoterapii u pacjentek z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej zwalidowanym testem;
- b) **durwalumab** w skojarzeniu z **olaparybem (Lynparza)** u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza.

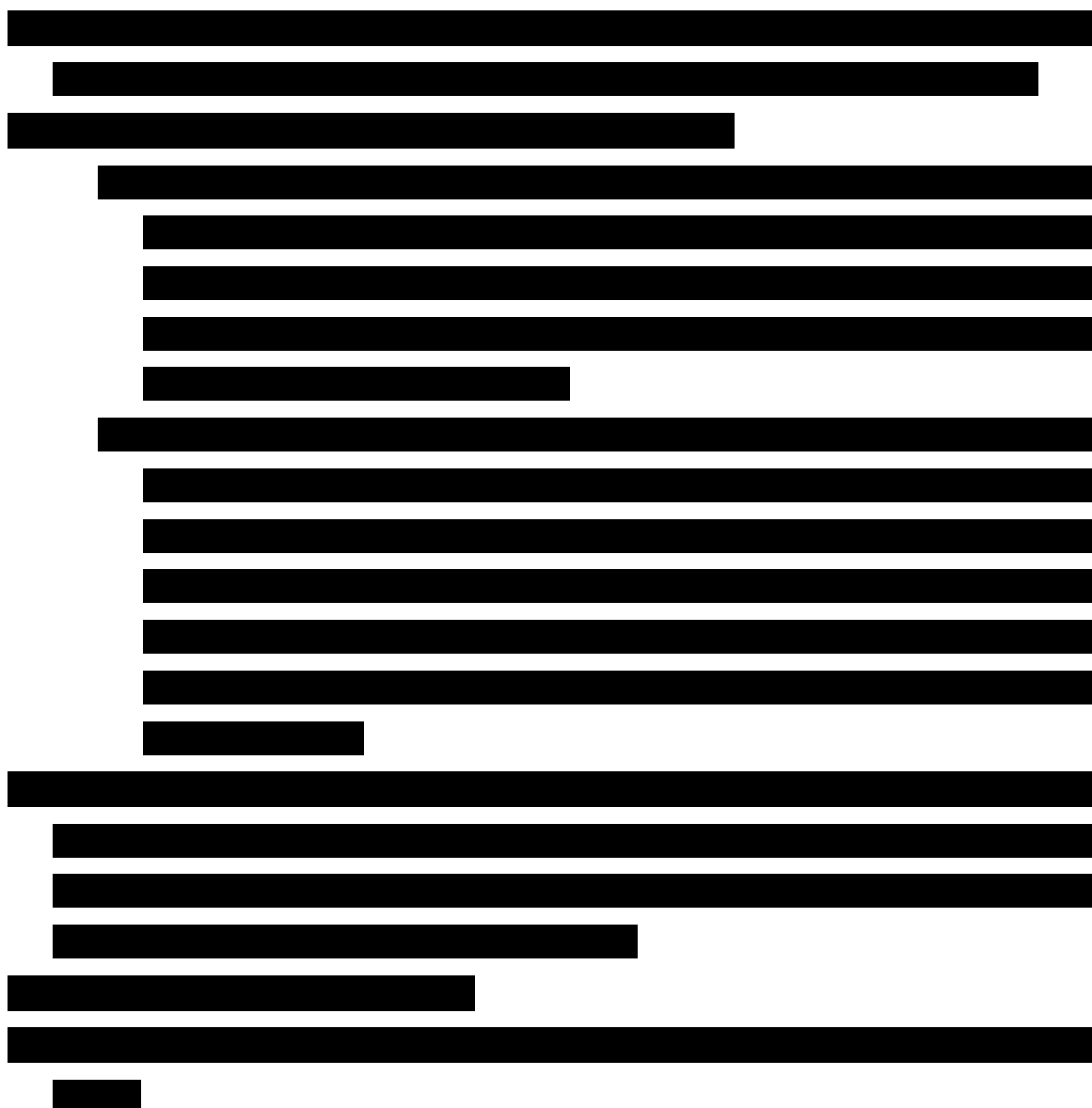
Zestawienie schematów leczenia wg statusu molekularnego guza podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie porównywanych strategii leczenia wg statusu molekularnego guza.

Subpopulacja	Interwencja	Komparator
dMMR	CTH + DURV , tj. CTH + DURV (1L)-> DURV (podtrz.)	CTH , tj. CTH (1L)-> bez leczenia podtrzymującego
pMMR	CTH + DURV + OLA , tj. CTH + DURV (1L)-> DURV + OLA (podtrz.)	CTH , tj. CTH (1L)-> bez leczenia podtrzymującego

Najważniejsze kryteria kwalifikacji do leczenia durwalumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego podsumowano poniżej:





Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia durwalumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Imfinzi 2024*).

Populacja rozważana w analizie jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem produktu leczniczego Imfinzi (*ChPL Imfinzi*), jak również z populacją badania III fazy *DUO-E* (publikacja główna: *Westin 2024*) – wieloośrodkowej, randomizowanej próby klinicznej z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną/paklitakselem, a następnie jako leczenie podtrzymujące: w skojarzeniu z olaparybem (u chorych z pMMR) lub w monoterapii (u chorych z dMMR).

W wykorzystanym globalnym modelu farmakoekonomicznym, modelowanie efektywności kosztów wnioskowanej technologii przeprowadzono oddzielnie dla subpopulacji pMMR i dMMR. W ramach adaptacji do warunków polskich, funkcjonalność modelu rozszerzono o możliwość łącznej oceny w całym zakresie wnioskowanych wskazań, tj. zbiorczą ocenę strategii CTH + DURV -> DURV (dMMR) / DURV + OLA (pMMR) względem chemioterapii bez dalszego leczenia podtrzymującego. W tym celu obliczono ważone koszty i wyniki zdrowotne (QALY, LYG) porównywanych strategii leczenia, gdzie wagi w analizie podstawowej stanowił udział subpopulacji (dMMR i pMMR) w liczbie pacjentek włączanych na wnioskowaną technologię w analizie wpływu na budżet (szczegóły w *BIA Imfinzi 2024*). Ponadto w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz z wagami zgodnymi z rozpowszechnieniem dMMR i pMMR w zaawansowanym raku endometrium (tj. przy założeniu, że udział wnioskowanej interwencji nie zależy od statusu molekularnego guza). Wagi poszczególnych podgrup w łącznych kosztach i wynikach porównywanych technologii, przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości, przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Udział subpopulacji dMMR i pMMR w analizie ekonomicznej w całym zakresie wnioskowanych wskazań.

Subpopulacja	Analiza podstawowa	Analiza scenariuszowa
dMMR		26%
pMMR		74%
Źródło:	Epidemiologia (<i>Lorenzi 2020</i> + prognozowane udziały rynkowe wnioskowanej technologii (<i>BIA Imfinzi 2024</i>))	Epidemiologia (<i>Lorenzi 2020</i>)

Dla przykładu, w analizie podstawowej koszty i QALY dla wnioskowanej technologii (CTH + DURV +/- OLA) w łącznej populacji docelowej obliczano wg schematu:

Analogicznie, w analizie podstawowej koszty i QALY dla komparatora w łącznej populacji docelowej obliczano jako:

Jako że populacja docelowa analizy obejmuje chorych na zaawansowanego EC niezależnie od statusu molekularnego guza, wyniki analizy ekonomicznej w niniejszym raporcie przedstawiono łącznie dla całego zakresu wnioskowanych wskazań (ważone wyniki z subpopulacji dMMR i pMMR).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi podanie **durwalumabu (produkt leczniczy Imfinzi)** w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę, a następnie leczenie podtrzymujące **durwalumabem w monoterapii** (u pacjentek z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej zwalidowanym testem) lub **w skojarzeniu z olaparybem (produkt leczniczy Lynparza)**; u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSS) potwierdzonej zwalidowanym testem.

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T (*ChPL Imfinzi*).

Produkt leczniczy Imfinzi występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej. Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu. Jedna fiolka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu. Jedna fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, u chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, produkt Imfinzi zalecany jest do stosowania w leczeniu podtrzymującym w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (*ChPL Imfinzi*):

- w monoterapii w raku endometrium z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną lub zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MSI-H/dMMR),
- w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (pMMR/MSS).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza) jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że

hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami lub nowymi lekami hormonalnymi (ang. *new hormonal agents*, NHA) (*ChPL Lynparza*).

Zalecany schemat leczenia u pacjentek z EC MSI-H/dMMR, to 1 120 mg durwalumabu co 3 tygodnie przez minimum 4 do 6 cykli w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie 1 500 mg durwalumabu w monoterapii co 4 tygodnie, do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (*ChPL Imfinzi*).

W populacji chorych na EC z pMMR/MSS zalecane jest stosowanie 1 120 mg durwalumabu co 3 tygodnie przez minimum 4 do 6 cykli w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie 1 500 mg durwalumabu co 4 tygodnie w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę, do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (*ChPL Imfinzi*).

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego, durwalumab i olaparyb należy podawać zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (zob. *APD Imfinzi 2024*).

Powyższy schemat dawkowania pokrywa się również ze schematem stosowanym w badaniu rejestracyjnym *DUO-E* (*Westin 2024*; opis badania zob. *AKL Imfinzi 2024*):

- w grupie EC MSI-H/dMMR: 1 120 mg durwalumabu co 3 tygodnie przez minimum 4 do 6 cykli w skojarzeniu z chemioterapią dwuskładnikową (karboplatyna + paklitaksel), a następnie 1 500 mg durwalumabu co 4 tygodnie razem z placebo imitującym olaparyb (w tabletkach podawanych doustnie),
- w grupie EC z pMMR/MSS: 1 120 mg durwalumabu co 3 tygodnie przez minimum 4 do 6 cykli w skojarzeniu z chemioterapią dwuskładnikową (karboplatyna + paklitaksel), a następnie 1 500 mg durwalumabu co 4 tygodnie w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę,
- w grupie placebo: chemioterapia dwuskładnikowa (karboplatyna + paklitaksel) razem z placebo imitującym durwalumab (w podaniu dożylnym) co 3 tygodnie przez minimum 4 do 6 cykli, a następnie placebo imitujące durwalumab co 4 tygodnie razem z placebo imitującym olaparyb (w tabletkach podawanych doustnie).

Pacjentki włączone do badania otrzymywały opisane wyżej schematy do czasu wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub jednego z kryteriów wyszczególnionych w warunkach wykluczenia z próby klinicznej (*Westin 2024*).

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

2.3 Komparatory

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

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

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Imfinzi 2024*) za komparator właściwy dla wnioskowanej terapii lekiem Imfinzi uznano **chemioterapię zawierającą platynę** stosowaną w pierwszej linii leczenia, **bez dalszego leczenia podtrzymującego**, jako schemat finansowany w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w warunkach polskich.

Szczegóły dotyczące doboru komparatorów dla wnioskowanej interwencji przedstawiono w *APD Imfinzi 2024*.

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, tj.

- lata życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. Quality-Adjusted Life Years) – jednostka efektu w analizie kosztów-użyteczności (CUA)
- lata życia (LY, ang. Life Years) – jednostka efektu w analizie kosztów-efektywności (CEA)

modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną w badaniu *DUO-E*:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby potwierdzonej radiologicznie wg RECIST 1.1 lub zgonu,

- całkowity czas przeżycia (OS, z ang. *overall survival*) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjentki niezależnie od przyczyny,
- użyteczności stanów zdrowia (w okresie wolnym od progresji choroby i po wystąpieniu progresji),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych st. ≥ 3 (AEs, z ang. *adverse events*).

Źródłem danych dotyczących efektywności klinicznej porównywanych strategii leczenia w modelu były wyniki badania rejestracyjnego RCT III fazy z randomizacją *DUO-E* (główna publikacja *Westin 2023*, data odcięcia danych: 12 kwietnia 2023 r.), w którym porównano *head-to-head* skuteczność kliniczną terapii durwalumabem (DURV) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny (karboplatyna + paklitaksel, CTH), a następnie leczenia podtrzymującego durwalumabem z lub bez olaparybu (OLA).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji (PFS), definiowany jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby lub zgonu, oceniany przez badacza, dla ramienia durwalumabu w porównaniu z kontrolą oraz dla ramienia durwalumabu i olaparybu w porównaniu z kontrolą. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS), ocenę jakości życia przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz ocenę bezpieczeństwa. W ramach analizy wykonano również wstępnie zaplanowaną analizę w podgrupach oraz analizę wrażliwości, natomiast dodatkowo, w ramach analizy eksploracyjnej, porównano również grupy CTH + DURV + OLA vs CTH + DURV. Oceny guza przeprowadzono na początku badania, co 9 tygodni przez 18 tygodni, a następnie co 12 tygodni do progresji choroby. Po progresji choroby pacjentki oceniano co 12 tygodni pod kątem drugiej progresji oraz co 2 miesiące pod kątem przeżycia. Szczegółowy opis badania *DUO-E* zamieszczono w analizie klinicznej niniejszego raportu (zob. *AKL Imfinzi 2024*).

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

Produkt leczniczy Imfinzi® jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programów lekowych (MZ 18/09/2024):

- B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” w leczeniu skojarzonym z chemioterapią

zawierającą gemcytabinę i cisplatynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych,

- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania rozległym (ang. *extensive stage*) wg klasyfikacji VASLG lub w IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji TNM.

Produkt leczniczy Lynparza jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych (MZ 18/09/2024):

- B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”:
 - w leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi, w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową,
 - w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi, w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksonu i 1 linii chemioterapii paliatywnej),
- B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”:
 - w leczeniu nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2,
 - w leczeniu nawrotowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, po wcześniejszym zastosowaniu przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych

platyny (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny),

- B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61” w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC),
- B.85. „Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9)”, w leczeniu pacjentów z mutacjami dziedzicznymi w genach BRCA1/BRCA2.

Produkt leczniczy Imfinzi® umieszczony jest w odrębnej grupie limitowej „1218.0, Durwalumab”, a produkt leczniczy Lynparza – w odrębnej grupie limitowej 1149.0, Olaparyb” (MZ 18/09/2024). Obecne warunki finansowania durwalumabu i olaparybu w ramach obecnie obowiązujących programów lekowych podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 3. Obecne warunki finansowania produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza (MZ 18/09/2024).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	9 100,00 zł	9 828,00 zł	10 417,68 zł	10 417,67 zł	bezpłatny	0 zł
Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 2,4 ml	2 184,00 zł	2 358,72 zł	2 500,24 zł	2 500,24 zł	bezpłatny	0 zł
Lynparza, tabl. powł., 100 mg, 56 szt.	9 802,00 zł	10 586,16 zł	11 221,33 zł	11 221,33 zł	bezpłatny	0 zł
Lynparza, tabl. powł., 150 mg, 56 szt.	9 802,00 zł	10 586,16 zł	11 221,33 zł	11 221,33 zł	bezpłatny	0 zł

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), który polega na

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Imfinzi, w tym szczegółowy zapis proponowanego RSS, podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 4).

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Imfinzi (durwalumab) i Lynparza (olaparyb).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe			
Substancja czynna	durwalumab	durwalumab	olaparyb	olaparyb
Dawka	500 mg	120 mg	100 mg	150 mg
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	tabletki powlekane	tabletki powlekane

IMFINZI (durwalumab)
i LYNPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe			
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiol. a 10 ml	1 fiol. a 2,4 ml	56 szt.	56 szt.
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego			
Cena zbytu netto ¹⁾				
Urzędowa cena zbytu ²⁾				
Cena hurtowa ³⁾				
Cena hurtowa brutto ⁴⁾				
Grupa limitowa ⁵⁾				
Podstawa limitu w grupie				
PDD ⁶⁾	53,57 mg	53,57 mg	400 mg	600 mg
Liczba PDD w opakowaniu	9,33	2,24	14	14
Wysokość limitu finansowania				
Cena hurtowa / PDD				
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt dziennej terapii ⁷⁾				

Instrument dzielenia ryzyka
(RSS, z ang. *risk sharing scheme*)

¹⁾ wnioskowana cena zbytu netto; ²⁾ cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%); ³⁾ cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6%); ⁴⁾ cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8%); ⁵⁾ istniejąca, odrębna grupa limitowa; ⁶⁾ schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym; ⁷⁾ według CZN oraz PDD.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Imfinzi 2024*),
- Analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktów Imfinzi i Lynparza (*AKL Imfinzi 2024*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model ekonomiczny sporządzono w arkuszu Microsoft Excel 365 (i zoptymalizowany do ww. wersji) z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania, progu opłacalności), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analizy HTA w Polsce. Model ekonomiczny zweryfikowano dodatkowo o wyniki przeglądu użyteczności stanów zdrowia. Ponadto, jak wspomniano w Rozdziale 2.1, funkcjonalność modelu globalnego rozszerzono o możliwość oceny wnioskowanej technologii w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (jednokierunkową i scenariuszową AW). Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie

ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

4.2 Technika analityczna

Mając na uwadze wyniki analizy klinicznej (AKL *Imfinzi* 2024), zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (CTH + DURV +/- OLA) z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych technologii,
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w zalecanej przez wytyczne AOTMiT formie **analizy użyteczności kosztów**, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY). Uzupełniająco wykonano również **analizę efektywności kosztów** dla zyskanych lat życia (LYG).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca od 30 października 2024 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **217 641 zł** (*GUS 30/10/2024*).

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym (*double-blinded*), kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu III fazy (badanie *DUO-E*) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dodania durwalumabu do standardowej chemioterapii opartej na platynie (karboplatyna i paklitaksel), a następnie leczenia podtrzymującego durwalumabem z lub bez olaparybu, w leczeniu pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Do badania włączono 718 pacjentek, przydzielonych do trzech grup leczenia: CTH + DURV + OLA (N = 238), CTH + DURV (N = 235) oraz CTH (N = 236). Głównym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji (PFS), definiowany jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby lub zgonu, oceniany przez badacza, dla ramienia durwalumabu w porównaniu z kontrolą oraz dla ramienia durwalumabu i olaparybu w porównaniu z kontrolą. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS), ocenę jakości życia przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz ocenę bezpieczeństwa.

W ramach publikacji *Westin 2023* opisano główną analizę przeżycia wolnego od progresji choroby. W momencie odcięcia danych dla tej analizy (12 kwietnia 2023), mediana okresu obserwacji wynosiła 15,4 (zakres: 0,0-29,1) miesięcy w grupie durwalumabu, 15,4 (zakres: 0,0-31,7) miesięcy w grupie durwalumabu skojarzonego z olaparybem oraz 12,6 (zakres: 0,0-31,6) w grupie kontrolnej chemioterapii. W momencie oceny głównej PFS przeprowadzono również analizy wstępne całkowitego przeżycia (OS).

W badaniu wykazano wyższą skuteczność ocenianej interwencji względem komparatora w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędowego punktu końcowego – czasu wolnego od progresji choroby. Oznacza to, że w ramach badania RCT wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem refundowanym ze środków publicznych w Polsce. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 24/10/2023*).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 24/10/2023*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego

do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika w przypadku, gdy nie chodzi o współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego.

Z racji niewielkich – w stosunku do wydatków płatnika publicznego – kosztów ponoszonych przez pacjentki w rozważanej populacji docelowej (w szczególności brak współpłacenia świadczeniobiorców za porównywane interwencje), nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców. Z tego względu w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

4.4 Horyzont czasowy

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

Ze względu na przyjętą technikę analizy kosztów-użyteczności oraz fakt, że różnice w kosztach i wynikach ujawniają się w ciągu całego dalszego życia pacjentki, w wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Biorąc pod uwagę średni wyjściowy wiek modelowanej kohorty () oraz oczekiwane dalsze przeżycie zależne od wieku uznano, że modelowanie przebiegu choroby u pacjentek na przestrzeni 37,4 lat od rozpoczęcia leczenia (tj. do osiągnięcia wieku maksymalnie 100 lat) odpowiada horyzontowi dożywotniemu.

4.5 Długość cyklu modelu

Długość cyklu obliczeniowego w modelu wynosi 1 miesiąc. Ponadto w modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że cykliczne koszty bądź też efekty zdrowotne są

powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym punkcie czasowym, niekoniecznie na początku cyklu.

4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Alternatywne warianty dyskontowania testowano w analizie scenariuszy oraz jednokierunkowej AW.

4.7 Struktura modelu ekonomicznego

W ramach adaptacji do warunków polskich wykorzystano model farmakoeconomiczny skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model ma strukturę modelu przeżycia podzielonego (ang. *Partitioned Survival Model*) z wyszczególnieniem trzech stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjentki:

- stan wolny od progresji choroby (PFS), trwający od rozpoczęcia leczenia do momentu progresji choroby. Odsetek pacjentek przebywających w tym stanie bezpośrednio zależny jest od krzywej PFS modelowanej w oparciu o dane przeżycia wolnego od progresji w badaniu *DUO-E*.
- progresja choroby (PD), uwzględnia pacjentki, u których nastąpiła progresja choroby. Odsetek pacjentek przebywających w tym stanie jest równy różnicy między odsetkiem pacjentek pozostających przy życiu, wyznaczonym w oparciu o krzywą przeżycia całkowitego (OS) w badaniu *DUO-E* oraz odsetkiem pacjentek wolnych od progresji choroby (PFS).
- zgon – stan absorbujący; zmarłe pacjentki są włączane oraz pozostają w stanie zgonu przez cały przyjęty horyzont przeprowadzonej analizy. Odsetek pacjentek, u których nastąpił zgon jest równy dopełnieniu do jedności wartości krzywej OS. (tj. wynosi $1-OS$).

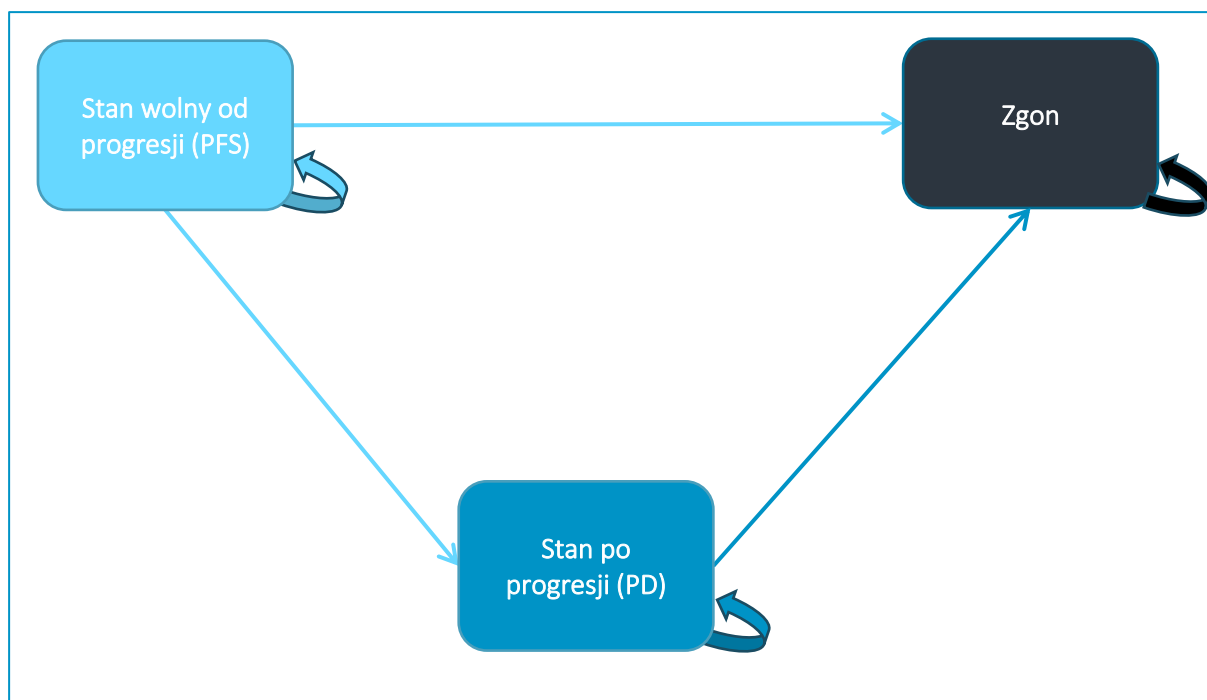
Aby zapewnić logiczną spójność przepływu pacjentek w modelu, do zastosowanych krzywych przeżycia wprowadzono następujące korekty:

- Ryzyko zgonu w każdym cyklu modelu nie mogło być niższe od ryzyka zgonu w populacji ogólnej kobiet w tym samym wieku, zgodnie z najnowszymi dostępnymi tablicami trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2023 rok (GUS 2024; zob. także Tabela 79, Załącznik 14.3)

- Do modelu wprowadzono ograniczenie, aby wartość krzywych OS nie spadała poniżej wartości krzywych PFS, co jest uzasadnione faktem, że zdarzenie PFS obejmuje również zgony.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Struktura modelu ekonomicznego produktów Imfinzi i Lynparza.



Zdefiniowane stany zdrowotne wykluczają się wzajemnie, co oznacza, że każda pacjentka może znajdować się tylko w jednym ze stanów w danym momencie. Reprezentują one kluczową sekwencję zdarzeń, których pacjentki mogą doświadczyć w trakcie leczenia zaawansowanego raka endometrium. Obejmuje to wystąpienie progresji choroby, która wiąże się z istotnym pogorszeniem jakości życia związanej ze zdrowiem, co wymaga zmiany leczenia i związanych z tym kosztów.

Koszty i użyteczności naliczono w każdym cyklu modelu zgodnie z rozkładem modelowanej kohorty w stanach zdrowotnych w danym cyklu. W uproszczeniu, łączne koszty (QALY) naliczone w pojedynczym cyklu stanowią sumę iloczynów specyficznych dla stanu kosztów (QALY) oraz odsetka wyjściowej kohorty znajdującego się w danym stanie w tym cyklu. Łączne koszty (QALY) przypadające na jedną pacjentkę stanowiły sumę kosztów (QALY) naliczonych we wszystkich cyklach objętych horyzontem czasowym analizy (37,4 lat w analizie podstawowej).

Model obejmuje dwa sekwencyjne etapy leczenia, zgodne ze schematem leczenia wnioskowana technologią. W fazie chemioterapii (pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej) pacjentki otrzymują sześć

cykli chemioterapii, z cyklem trwającym trzy tygodnie. Obok dwulekowej chemioterapii zawierającej platynę (zgodnie z badaniem *DUO-E* uwzględniono schemat CTH karboplatyna/paklitaksel), pacjentki w ramieniu wnioskowanej technologii otrzymują durwalumab, podawany w dawce 1120 mg w każdym trzytygodniowym cyklu (w ramieniu komparatora stosowana jest wyłącznie chemioterapia w skojarzeniu karboplatyna/paklitaksel). W modelu przyjęto założenie strukturalne, że faza chemioterapii trwa pierwsze 18 tygodni, tj. przez maksymalny okres stosowania chemioterapii w badaniu *DUO-E*. W fazie podtrzymującej pacjentki w ramieniu wnioskowanej technologii mogą otrzymywać durwalumab z lub bez olaparybu jako leczenie podtrzymujące (w ramieniu komparatora leczenie podtrzymujące nie jest stosowane). W badaniu *DUO-E* durwalumab był podawany co 4 tygodnie w fazie podtrzymującej, w stałej dawce 1500 mg, a olaparyb był podawany doustnie w dawce 600 mg dziennie (300 mg dwa razy dziennie). Model zakłada, że faza podtrzymująca trwa od 18 tygodnia, uwzględniając zmianę dawki durwalumabu i częstotliwości podawania oraz rozpoczęcie podawania olaparybu u odsetka pacjentek z badania *DUO-E*, którzy otrzymali olaparyb. W badaniu pacjentki bez stwierdzonej progresji choroby mogły rozpocząć podawanie olaparybu po zakończeniu leczenia chemioterapią, z minimalnym okresem 3 tygodni i maksymalnym okresem 9 tygodni po ostatnim dniu infuzji chemioterapii. Mediana czasu od randomizacji do rozpoczęcia leczenia wyniosła 19,6 tygodnia w grupie SoC + durwalumab + olaparyb, co jest zgodne z założeniem modelu, że leczenie podtrzymujące rozpocznie się po 18 tygodniach. To strukturalne założenie może prowadzić do niewielkiego przeszacowania kosztów zdyskontowanych olaparybu, ponieważ średnio leczenie jest naliczane tydzień wcześniej w modelu niż w badaniu *DUO-E*. Oczekiwany wpływ tego założenia na wyniki jest jednak bardzo ograniczony.

4.8 Metodyka oszacowania efektów zdrowotnych

Krzywe empiryczne dla punktów końcowych typu czas do wystąpienia zdarzenia (OS, PFS, TDT) były wyznaczane za pomocą metody Kaplana-Meiera (KM). Założenie proporcjonalności hazardów (PH) między grupami (CTH + DURV vs CTH w subpopulacji dMMR i CTH + DURV + OLA vs CTH w subpopulacji pMMR) testowano poprzez wizualną ocenę wykresów log-skumulowanego hazardu $\log(-\log(S(t)))$ vs. $\log(t)$ oraz wykresów reszt Schoenfelda.

Ponieważ w momencie odcięcia danych w badaniu *DUO-E* obserwacja pacjentek nie została jeszcze zakończona, na potrzeby modelowania efektywności ocenianych terapii w dożywotnim horyzoncie czasowym konieczna była ekstrapolacja krzywych przeżycia poza horyzont badania klinicznego. W tym celu do danych przeżycia z poziomu pacjenta (IPD) z badania *DUO-E* dopasowano standardowo wykorzystywane w analizie przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny,

log-normalny, gamma i uogólniony gamma. Dopasowania przeprowadzono niezależnie dla porównywalnych interwencji, co było uzasadnione innym mechanizmem działania immunoterapii względem wyłączonej chemioterapii bez leczenia podtrzymującego; niemniej jednak, w modelu dostępna była dodatkowa opcja łącznego modelowania parametrycznego (tj. przy jednego modelu parametrycznego z efektem leczenia jako zmienną towarzyszącą modelu).

W przypadkach, gdy standardowe parametryczne modele przeżycia nie zapewniały odpowiedniego dopasowania do obserwowanych danych, rozważano parametryczne modele przeżycia z użyciem rozkładów sklejanych (modele *spline*), które zapewniają bardziej elastyczne dopasowanie do obserwowanych danych. Modele *spline* umożliwiają bardziej realistyczne oszacowanie funkcji przeżycia w przypadku nie-standardowego kształtu krzywych przeżycia, np. istotnie różnych hazardów zdarzeń w kilku odcinkach czasu. Złożoność modelu zależy od liczby i lokalizacji węzłów (*knots*), tj. punktów łączenia składowych funkcji *spline*, które dzielą krzywą na różne funkcje wielomianowe na podstawie liczby węzłów. Modele *spline* są zalecane przez NICE DSU jako alternatywa dla standardowego podejścia parametrycznego w przypadku złożoności obserwowanych funkcji typu *time-to-event* (Rutherford 2020).

Wybory podstawowego rozkładu czasu przeżycia dokonano w oparciu o:

- statystyczne kryteria jakości dopasowania do danych empirycznych (kryteria informacyjne: Akaike [AIC] i bayesowskie [BIC]), gdzie niższe wartości AIC i BIC oznaczają lepsze dopasowanie modelu
- wizualną ocenę dopasowania krzywych parametrycznych do estymatorów Kaplana-Meiera w horyzoncie obserwacji w badaniu
- ocenę wiarygodności klinicznej ekstrapolacji przeżycia poza horyzont obserwacji w badaniu, poprzez porównanie wieloletnich projekcji przeżycia do dostępnych danych z badań długookresowych (Miller 2020) oraz estymacje eksperta klinicznego, przedstawione w ramach wniosku o objęcie refundacją dostarlimabu w skojarzeniu z CTH (NICE TA963).

Szczegółowe omówienie procesu dopasowania krzywych do danych PFS, OS i TDT przedstawiono kolejno w Rozdziałach 5.2, 5.3 i 5.4.

5 Parametry kliniczne modelu

Koszty oraz efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji choroby potwierdzonej radiologicznie wg RECIST 1.1 lub zgonu,
- całkowity czas przeżycia (OS, z ang. *overall survival*) zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu pacjentki niezależnie od przyczyny,
- czas do zakończenia leczenia (TDT, z ang. *time to discontinuation of treatment*) zdefiniowany jako czas od randomizacji do momentu całkowitego przerwania leczenia w trakcie badania lub zgonu pacjentki,
- odsetek występowania zdarzeń niepożądanych st. ≥ 3 ,
- użyteczności stanów zdrowia (PFS – w okresie wolnym od progresji choroby i PD – w okresie po wystąpieniu progresji).

W analizie podstawowej, wszystkie kluczowe parametry dotyczące efektywności klinicznej CTH + DURV, CTH + DURV + OLA i CTH (w tym czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji, czas trwania leczenia, częstość zdarzeń niepożądanych, użyteczności stanów zdrowia), pochodziły z badania klinicznego III fazy z randomizacją *DUO-E* (data odcięcia danych: 12 kwietnia 2023 r.), w ramach którego porównywano ze sobą terapie uwzględnione w analizie. Dzięki bezpośredniemu porównaniu w ramach badania rejestracyjnego efektywność kliniczną wyznaczono bez konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, co pozytywnie wpływa na wiarygodność wyników analizy.

Szczegóły dotyczące badania *DUO-E* oraz pełny opis analizy skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie klinicznej (*AKL Imfinzi 2024*). W kolejnych podrozdziałach ograniczono się do omówienia wyników klinicznych będących jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

5.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z populacji ITT z badania *DUO-E*. Charakterystyki wykorzystane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
średni wiek	■
średnia powierzchnia ciała (BSA)	■

Średnią powierzchnię ciała pacjentki wykorzystano do obliczenia zużycia leków refundowanych z katalogu chemioterapii, m.in. paklitakselu.

5.2 Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Czas wolny od progresji choroby stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *DUO-E*. Został on zdefiniowany jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby lub zgonu, oceniany przez badacza, dla ramienia durwalumabu w porównaniu z kontrolą oraz dla ramienia durwalumabu i olaparybu w porównaniu z kontrolą. Krzywe uzyskane w badaniu testowano z wykorzystaniem testu Schoenfelda oraz wykresu hazardu log-skumulowanego. W modelu ekonomicznym czas przeżycia wolnego od progresji choroby ograniczono odgórnie czasem przeżycia całkowitego tak, by przeżycie w stanie PFS nie było dłuższe niż w stanie OS.

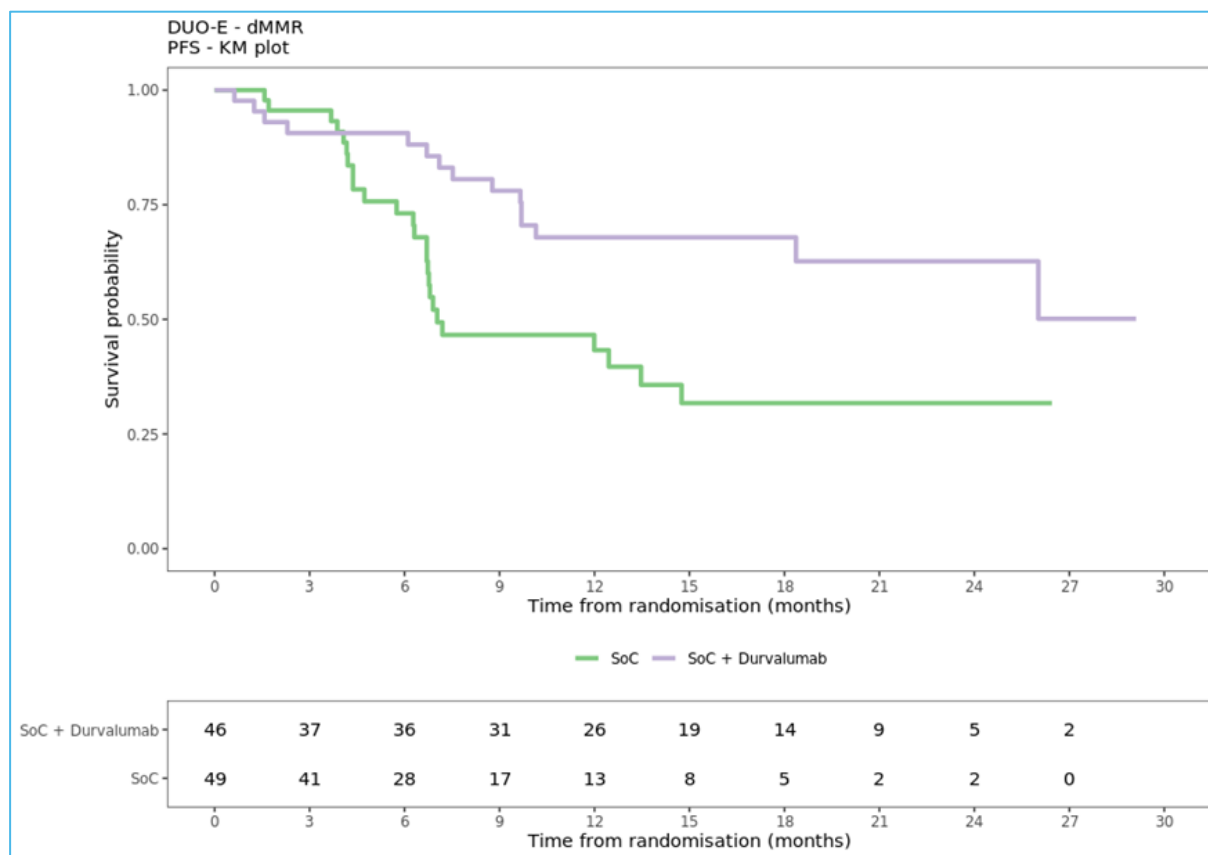
W kolejnych podrozdziałach przedstawiono estymację czasu przeżycia pacjentek w stanie PFS w podziale na subpopulacje dMMR i pMMR.

5.2.1 Subpopulacja z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)

W badaniu *DUO-E* u pacjentek z rakiem endometrium z dMMR porównywano leczenie durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (DURV + CTH), stanowiącą obecny standard leczenia (SoC), oraz leczenie chemioterapią (CTH). Mediana czasu obserwacji cenzurowanych pacjentek w przypadku PFS w ramieniu CTH wynosiła 10,2 miesiąca, natomiast w ramieniu DURV + CTH – 15,5 miesiąca. W momencie odcięcia danych w ramieniu DURV + CTH doszło do 15 zdarzeń PFS (progresji lub zgonu), a w ramieniu CTH zdarzenie PFS odnotowano u 25 pacjentek.

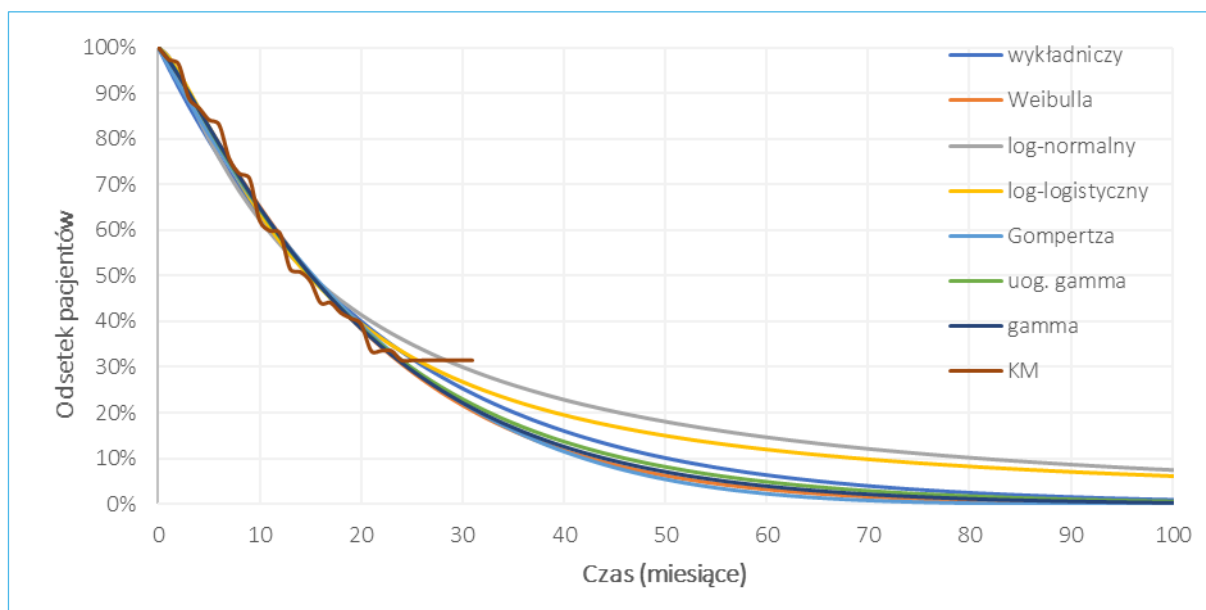
W subpopulacji dMMR, leczenie CTH + DURV wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń PFS o 58%; wartość hazardu względnego CTH + DURV vs CTH wyniosła 0,42 (95% CI: 0,22-0,80). W ramieniu durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią w momencie odcięcia danych nie osiągnięto mediany PFS, z kolei w ramieniu chemioterapii mediana PFS wyniosła 7,0 miesięcy. Wykresy estymatora Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji dMMR, w ramionach CTH + DURV i CTH badania *DUO-E*, przedstawia Wykres 2.

Wykres 2. Estymator Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji dMMR badania DUO-E.

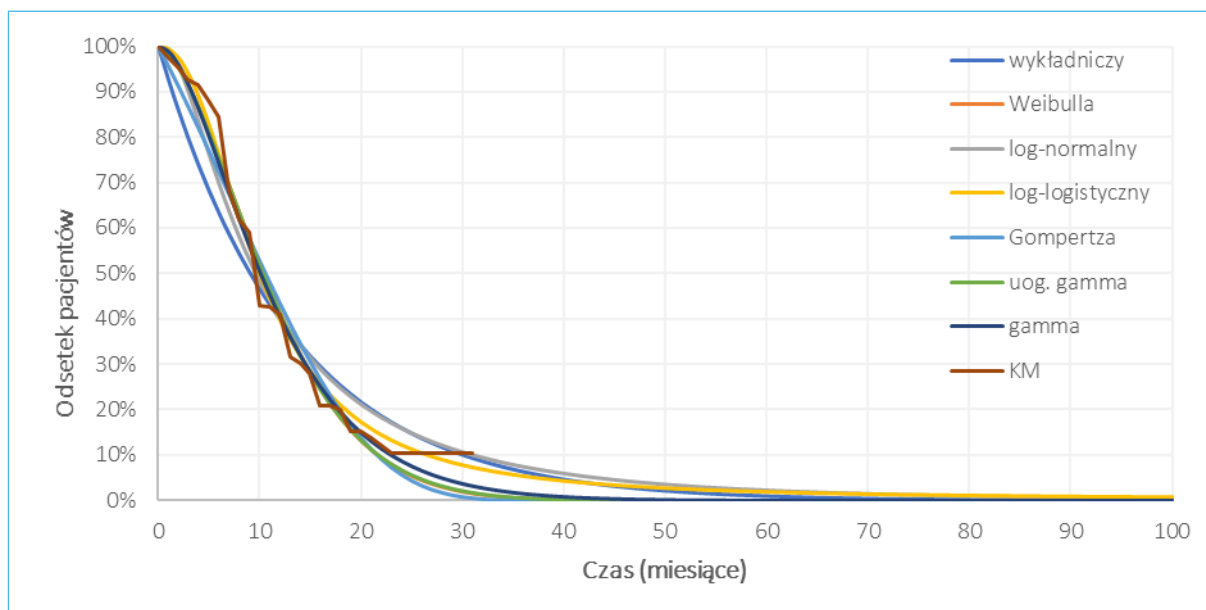


W pierwszym etapie analizy przeżycia, do danych PFS z poziomu pacjenta dopasowano niezależne modele parametryczne dla ramion CTH + DURV i CTH, co przedstawia Wykres 9 i Wykres 10.

Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu CTH + DURV (subpopulacja dMMR).



Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu CTH (subpopulacja dMMR).



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i kryterium dopasowania Bayesowskiego (BIC).

Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu wolnego od progresji choroby (subpopulacja dMMR).

Model parametryczny	CTH + DURV		CTH	
	AIC	BIC	AIC	BIC
wykładniczy	142,5	144,4	192,1	194,0
Weibulla	144,5	148,1	192,2	195,9
log-normalny	143,9	147,5	185,3	189,0
log-logistyczny	144,2	147,8	186,4	190,2
Gompertza	144,3	147,9	194,0	197,8
uog. gamma	145,9	151,4	184,2	189,9
gamma	144,5	148,2	190,6	194,4

W oparciu o ocenę dopasowania wg kryteriów statystycznych najlepszym dopasowaniem w ramieniu CTH + DURV cechuje się model wykładniczy, natomiast w ramieniu chemioterapii najlepsze dopasowanie uzyskano w przypadku modelu uogólnionego gamma i log-normalnego.

Porównanie 1-10 letnich projekcji PFS dla poszczególnych modeli parametrycznych względem estymatora Kaplana-Meiera z badania *DUO-E* oraz estymacji eksperta na potrzeby wniosku o objęcie refundacją dostarlimabu w subpopulacji dMMR (*NICE TA963*), zamieszczono w poniższej tabeli.

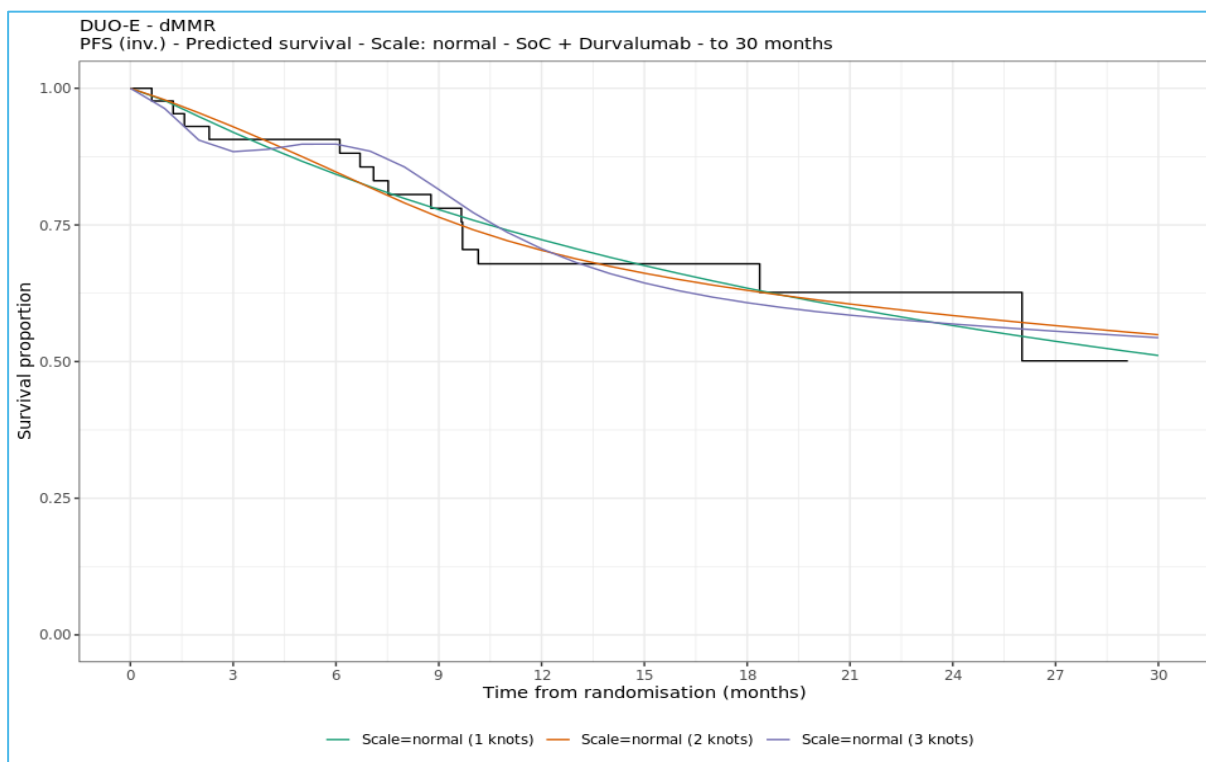
Tabela 7. Mediana PFS i odsetki przeżycia wolnego od progresji w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych modeli parametrycznych (subpopulacja dMMR).

Model	Mediana [mies.]	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
Ramie CTH + DURV						
Kaplan-Meier	Nie osiągnięto	68,0%	63,0%	-	-	-
Estymacja eksperta dla ramienia immunoterapii + CTH (<i>NICE TA963</i>)	-	-	60,0%	56,0%	46,0%	36,0%
wykładniczy	27	74,0%	54,7%	40,5%	22,2%	4,9%
Weibulla	28	73,6%	55,4%	42,1%	24,6%	6,7%
log-normalny	32	72,0%	57,1%	47,7%	36,1%	22,4%
log-logistyczny	29	72,7%	55,9%	45,1%	32,2%	18,5%
Gompertza	31	72,6%	56,6%	46,7%	35,8%	26,6%
uog. gamma	32	71,7%	56,9%	47,5%	36,0%	22,4%
gamma	28	73,7%	55,2%	41,5%	23,6%	5,8%
Ramie CTH						
Kaplan-Meier	7	43,0%	32,0%	-	-	-

Model	Mediana [mies.]	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
Estymacja eksperta dla ramienia immunoterapii + CTH (<i>NICE TA963</i>)	-	-	23,0%	15,0%	9,0%	7,0%
wykładniczy	11	48,3%	23,3%	11,2%	2,6%	0,1%
Weibulla	11	48,2%	17,4%	5,4%	0,4%	0,0%
log-normalny	10	44,5%	18,9%	9,4%	3,1%	0,5%
log-logistyczny	10	42,0%	17,1%	9,0%	3,8%	1,1%
Gompertza	11	48,0%	24,9%	13,8%	5,1%	0,9%
uog. gamma	10	43,7%	24,8%	17,4%	10,9%	5,7%
gamma	11	47,1%	15,8%	4,8%	0,4%	0,0%

Długookresowe (5-10 lat) projekcje PFS dla wszystkich dopasowanych modeli parametrycznych są niedoszacowane w porównaniu do estymacji przeżycia przedstawionych w *NICE TA963*, zarówno dla ramienia wyłącznej chemioterapii jak i skojarzenia immunoterapii z CTH. W związku z powyższym, w kolejnym etapie przetestowano modele sklejane z 1, 2 i 3 węzłami, umożliwiające bardziej elastyczne dopasowanie krzywych do danych empirycznych niż standardowe modele parametryczne. Wykresy dopasowanych krzywych oraz porównanie projekcji PFS dla dopasowanych modeli względem estymacji przeżycia przedstawionych w *NICE TA963* przedstawiono poniżej (Wykres 5, Wykres 6, Tabela 8).

Wykres 5. Dopasowanie modeli sklejanych PFS w ramieniu CTH + DURV (subpopulacja dMMR).



Wykres 6. Dopasowanie modeli sklejanych PFS w ramieniu CTH (subpopulacja dMMR).

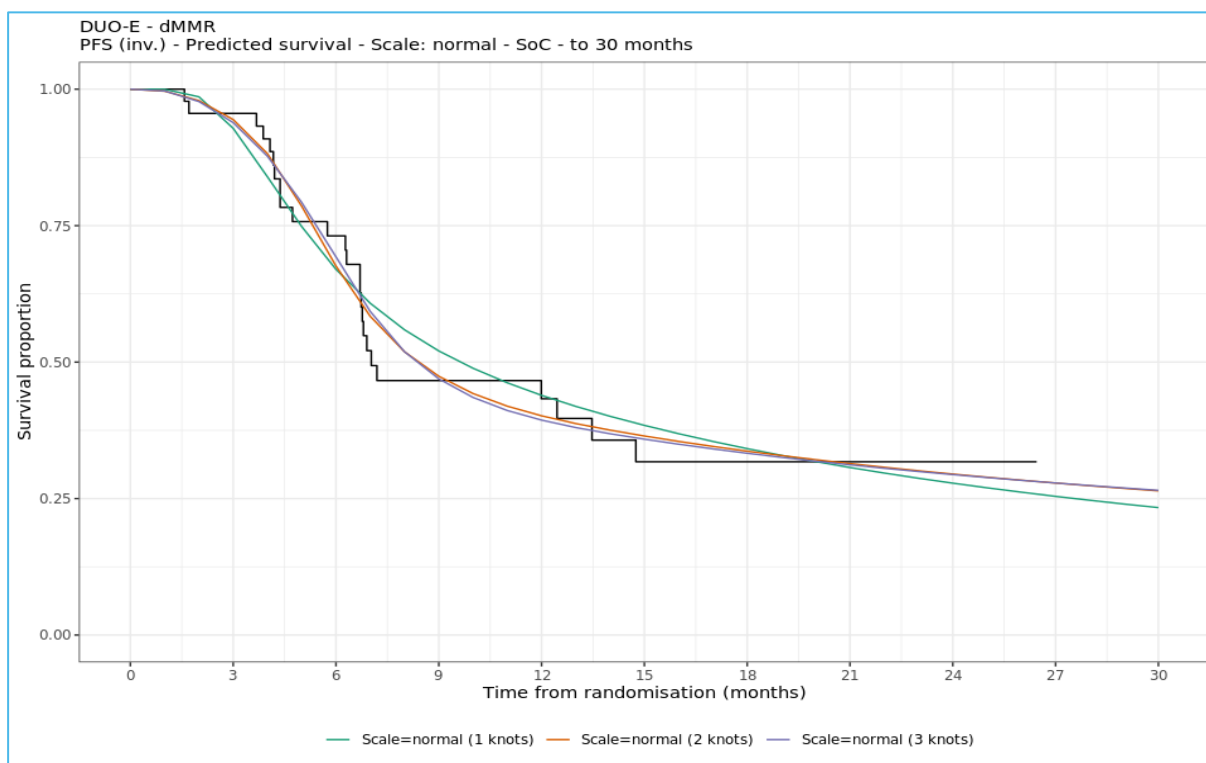
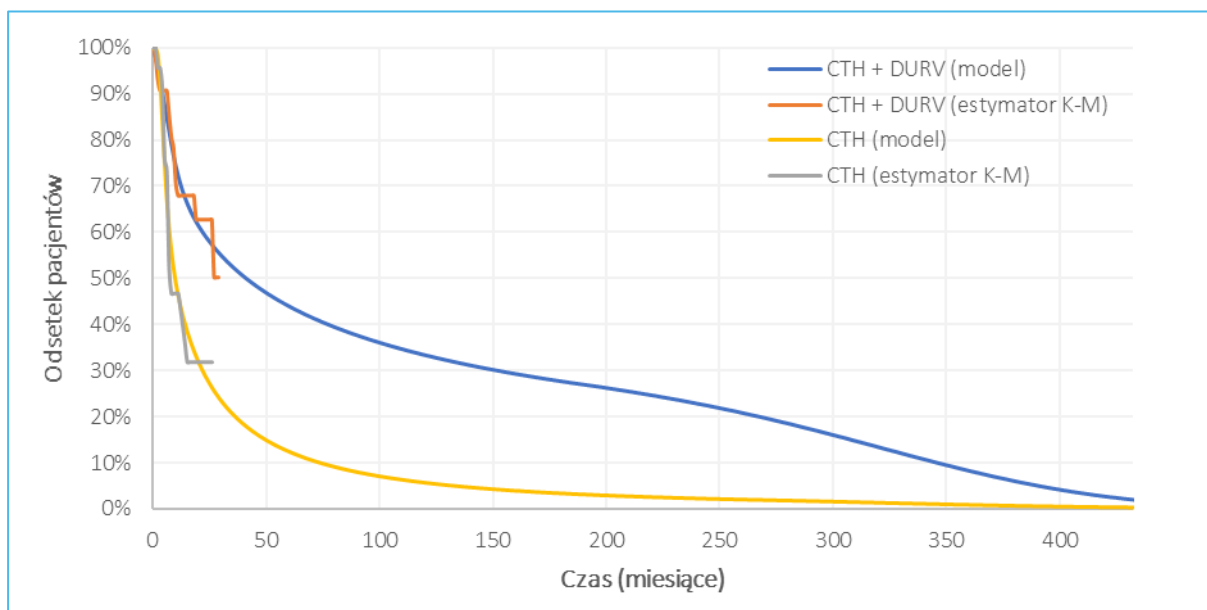


Tabela 8. Mediana PFS i odsetki przeżycia wolnego od progresji w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych modeli sklepanych (subpopulacja dMMR).

Model	Mediana [mies.]	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
Ramię CTH + DURV						
Kaplan-Meier	Nie osiągnięto	68,0%	63,0%	-	-	-
Estymacja eksperta dla ramienia CTH (NICE TA963)	-	-	60,0%	56,0%	46,0%	36,0%
<i>spline</i> (1 węzeł)	31	72.3%	56.6%	46.6%	34.4%	20.4%
<i>spline</i> (2 węzły)	40	70.4%	58.4%	52.0%	43.9%	33.3%
<i>spline</i> (3 węzły)	40	69.3%	55.8%	51.3%	45.7%	37.5%
Ramię CTH						
Kaplan-Meier	7	43,0%	32,0%	-	-	-
Estymacja eksperta dla ramienia immunoterapii + CTH (NICE TA963)	-	-	23,0%	15,0%	9,0%	7,0%
<i>spline</i> (1 węzeł)	9	43.9%	27.8%	20.0%	12.3%	5.6%
<i>spline</i> (2 węzły)	8	40.2%	29.5%	24.0%	18.0%	11.5%
<i>spline</i> (3 węzły)	8	39.4%	29.4%	24.3%	18.6%	12.3%

Na podstawie wizualnej oceny funkcji hazardów uznano, że modele z 3 węzłami mogą być nadmiernie dopasowane do danych, zwłaszcza w ramieniu CTH + DURV, w związku z czym wyboru podstawowych modeli dokonano spośród funkcji z 1- i 2 węzłami. Jako podstawowe modele PFS w podgrupie dMMR wybrano funkcje sklepane zapewniające najbardziej zbliżoną projekcję 10-letniego PFS do estymacji przedstawionych w NICE TA963, tj. z 2 węzłami w ramieniu CTH + DURV oraz z jednym węzłem w ramieniu CTH. Przyjęte krzywe przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 7. Krzywe dopasowane do danych Kaplana-Meiera o przeżyciu wolnym od progresji choroby (subpopulacja dMMR)

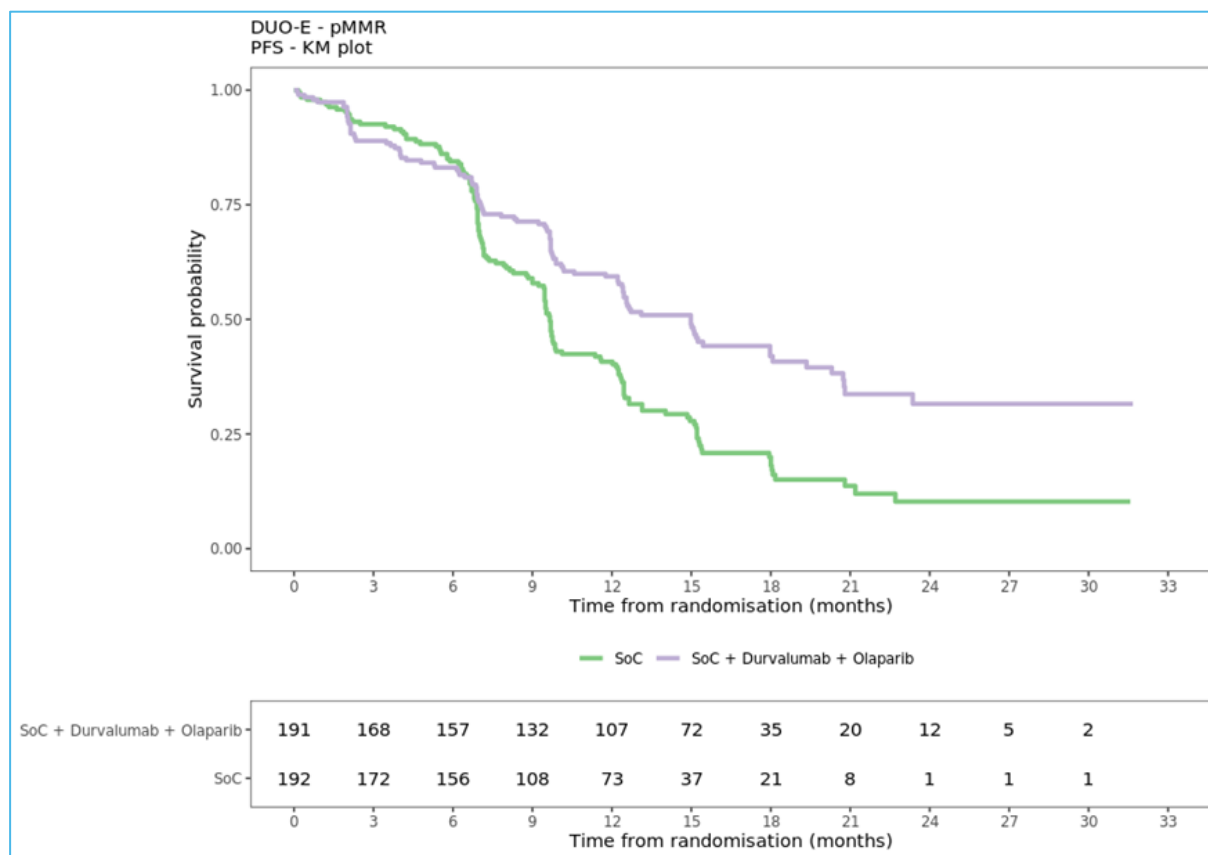


5.2.2 Subpopulacja bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR)

W badaniu *DUO-E* u pacjentek chorych na raka endometrium z pMMR porównywano leczenie durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią i olaparybem (CTH + DURV + OLA) oraz leczenie chemioterapią (CTH). Mediana czasu obserwacji cenzurowanych pacjentek w przypadku PFS w ramieniu CTH wynosiła 12,8 miesiąca, natomiast w ramieniu CTH + DURV + OLA – 15,2 miesiąca. W momencie odcięcia danych w ramieniu CTH + DURV doszło do 108 zdarzeń PFS (progresji lub zgonu), a w ramieniu CTH zdarzenie PFS odnotowano w 148 przypadkach.

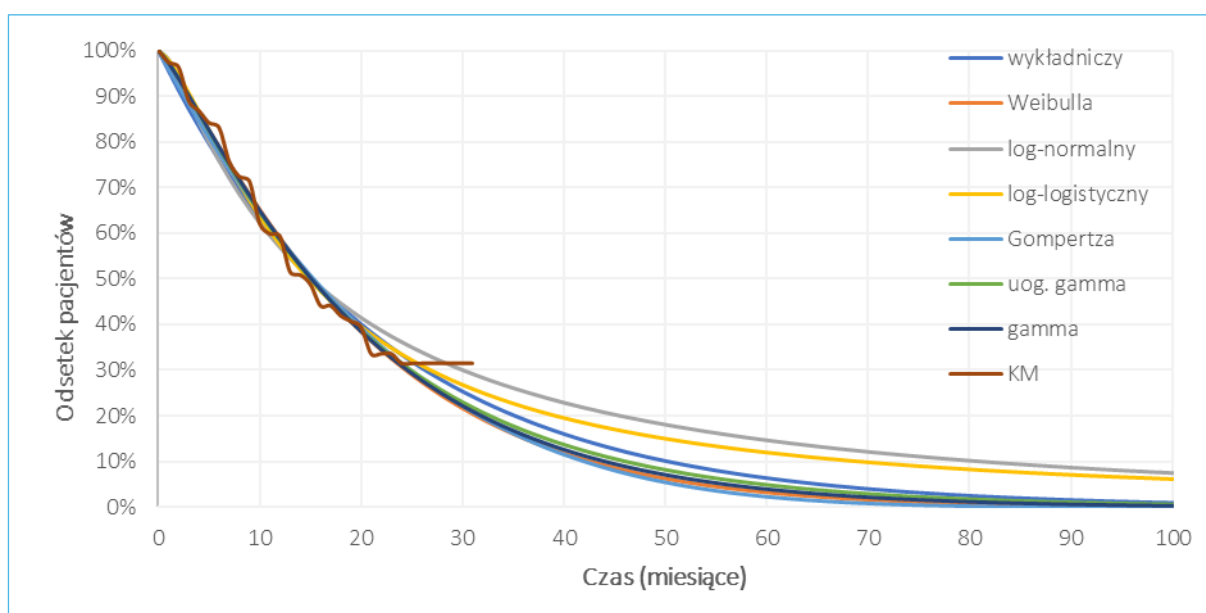
W subpopulacji pMMR leczenie w schemacie CTH + DURV + OLA wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń PFS o 43%; wartość hazardu względnego CTH + DURV + OLA vs CTH wyniosła 0,57 (95% CI: 0,44-0,73). W ramieniu durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią i olaparybem w momencie odcięcia danych mediana PFS wynosiła 15,0 miesięcy, z kolei w ramieniu chemioterapii wyniosła 9,7 miesiąca. Wykresy estymatora Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji pMMR, w ramionach CTH + DURV + OLA i CTH badania *DUO-E*, przedstawia Wykres 8.

Wykres 8. Estymator Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji pMMR badania DUO-E.

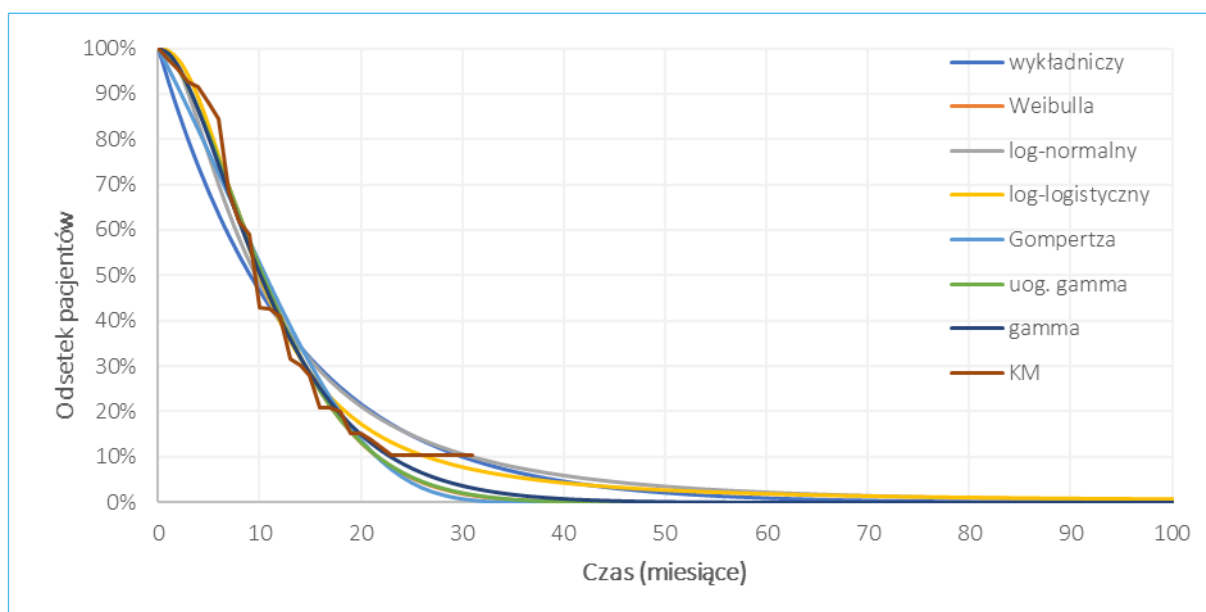


W podgrupie pMMR czas przeżycia wolnego od progresji choroby estymowano poprzez niezależne dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera, co przedstawia Wykres 9 i Wykres 10.

Wykres 9. Dopasowanie modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu CTH + DURV + OLA (subpopulacja pMMR).



Wykres 10. Dopasowanie modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu CTH (subpopulacja pMMR).



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i kryterium dopasowania Bayesowskiego (BIC).

Tabela 9. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu wolnego od progresji choroby (subpopulacja pMMR).

Model parametryczny	CTH + DURV + OLA		CTH	
	AIC	BIC	AIC	BIC
wykładniczy	884,6	887,9	1 059,2	1 062,5
Weibulla	883,8	890,3	1 019,6	1 026,1
log-normalny	891,2	897,7	1 055,8	1 062,3
log-logistyczny	883,1	889,6	1 021,9	1 028,4
Gompertza	885,9	892,4	1 033,9	1 040,4
uog. gamma	885,4	895,1	1 021,6	1 031,3
gamma	883,5	890,0	1 022,2	1 028,7

W oparciu o ocenę dopasowania wg kryteriów statystycznych najlepszym dopasowaniem w ramieniu CTH + DURV + OLA cechują się model log-logistyczny i wykładniczy, natomiast w ramieniu chemioterapii najlepsze dopasowanie uzyskano w przypadku modelu Weibulla.

Tabela 12 przedstawia porównanie 1-10 letnich projekcji PFS dla poszczególnych modeli parametrycznych względem estymatora Kaplana-Meiera.

Tabela 10. Mediana PFS i odsetki przeżycia wolnego od progresji w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych modeli parametrycznych (subpopulacja pMMR).

Model	Mediana [mies.]	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
Ramie CTH + DURV + OLA						
Kaplan-Meier	15	59%	32%	-	-	-
wykładniczy	15	57,8%	34,1%	19,3%	6,5%	0,4%
Weibulla	15	59,0%	30,7%	15,2%	3,3%	0,1%
log-normalny	15	56,9%	36,2%	25,4%	14,7%	5,8%
log-logistyczny	14	57,5%	33,5%	22,0%	12,0%	4,8%
Gompertza	15	58,8%	31,6%	15,2%	2,4%	0,0%
uog. gamma	15	58,4%	31,5%	16,9%	5,0%	0,3%
gamma	15	58,7%	31,0%	15,9%	4,0%	0,1%
Ramie CTH						
Kaplan-Meier	9,7	41%	10%	-	-	-
wykładniczy	9	40,0%	16,0%	6,4%	1,0%	0,0%
Weibulla	10	41,4%	6,6%	0,5%	0,0%	0,0%
log-normalny	9	40,5%	15,9%	7,5%	2,3%	0,3%
log-logistyczny	9	39,6%	12,0%	5,2%	1,7%	0,4%
Gompertza	10	43,4%	5,7%	0,0%	0,0%	0,0%

Model	Mediana [mies.]	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
uog. gamma	10	41,2%	6,7%	0,6%	0,0%	0,0%
Gamma	10	40,4%	8,7%	1,6%	0,0%	0,0%

Porównując modele parametryczne z wygładzonymi funkcjami ryzyka zaobserwowanymi w badaniu, w ramieniu CTH + DURV + OLA najlepszym dopasowaniem odznacza się krzywa log-logistyczna, która ulega spłaszczeniu się w czasie, co odzwierciedla malejące ryzyko progresji choroby w czasie, w związku z czym model log-logistyczny przyjęto do estymacji PFS w ramieniu CTH + DURV + OLA. W celu zachowania spójności między ramionami analizy, model log-logistyczny przyjęto również w ramieniu CTH.

5.3 Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS)

Czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) był najistotniejszym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej interwencji. Definiowano go jako czas od momentu randomizacji do śmierci pacjentki, niezależnie od przyczyny. Analiza interim przeżycia całkowitego w ramach badania *DUO-E* została przeprowadzona w momencie wykonania głównej analizy PFS – dane w momencie tej analizy nie były dojrzałe, ogółem do momentu odcięcia danych odnotowano jedynie 199 (28%) zgonów w całej analizowanej populacji. W przypadku pacjentek poddanych ocenie OS w ramach tej analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 18,4 (zakres: 2,1-33,0) miesięcy w grupie CTH + DURV, 18,7 (zakres: 1,1-33,4) miesięcy w grupie CTH + DURV + OLA, oraz 18,6 (zakres: 0,5-32,9). Krzywe uzyskane w badaniu testowano z wykorzystaniem testu Schoenfelda oraz wykresu hazardu log-skumulowanego.

Estymowane przeżycie całkowite skorygowano o przeżycie ludności w populacji ogólnej (*GUS 2024*, dostępne dane za 2023 r.) tak, by śmiertelność chorych z rakiem endometrium nie była niższa niż w przypadku populacji ogólnej.

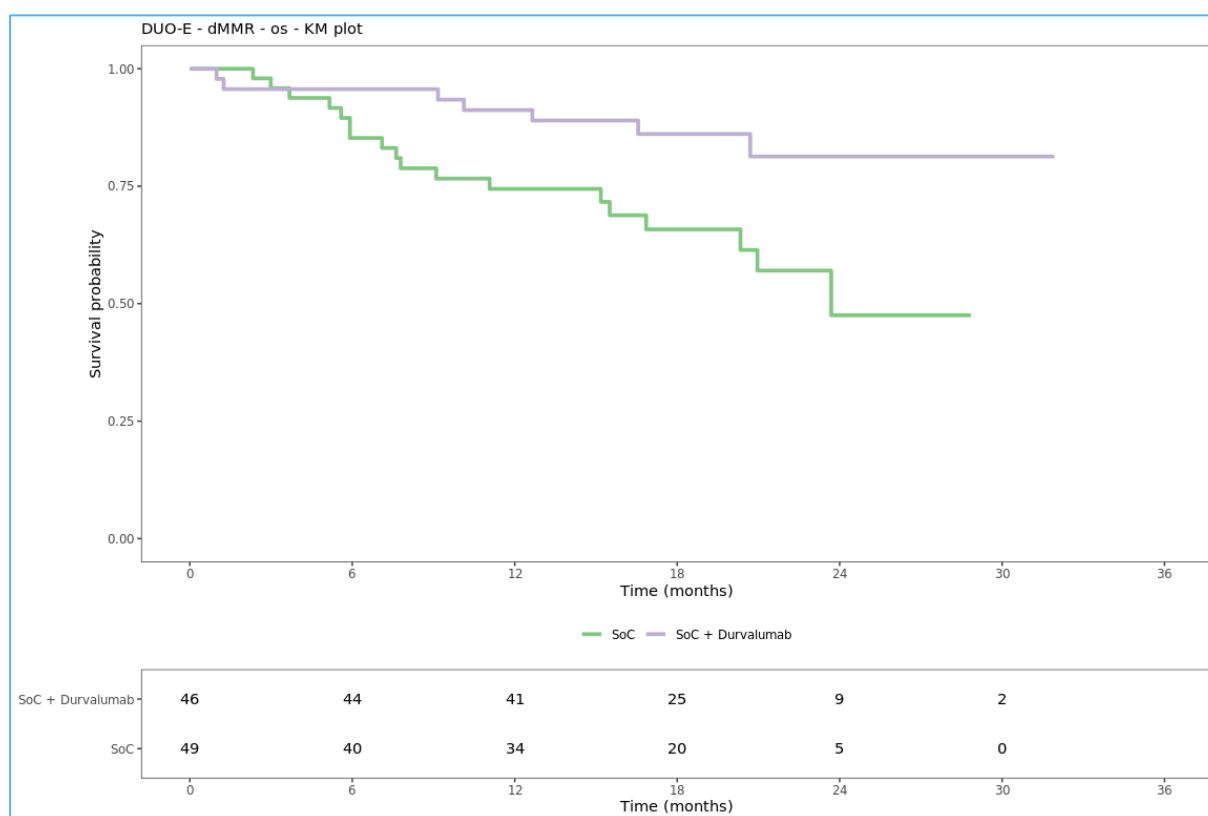
W kolejnych podrozdziałach przedstawiono estymację przeżycia całkowitego w podziale na subpopulacje dMMR i pMMR.

5.3.1 Subpopulacja z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)

Mediana czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego cenzurowanych pacjentek wynosiła 18,4 miesiąca w ramieniu CTH i 18,6 miesiąca w ramieniu CTH + DURV. W podgrupie pacjentek z pMMR w momencie analizy pośredniej doszło do zdarzeń OS u 25 pacjentek łącznie w ramionach CTH + DURV + OLA i CTH.

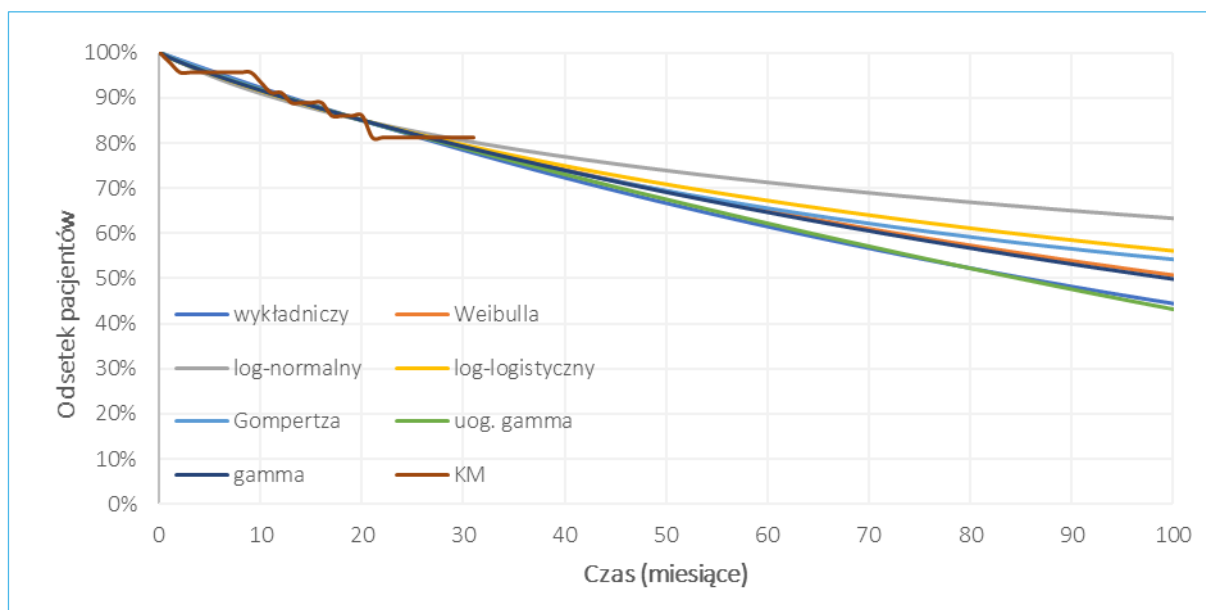
Hazard względny dla porównania CTH + DURV + OLA vs CTH wynosi 0,34 (95% CI: 0,13-0,79), co wskazuje uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w ramieniu komparatora. W momencie odcięcia danych mediana OS w ramieniu CTH + DURV + OLA nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu CTH wynosiła 23,7 miesiąca. Wykresy estymatora Kaplana-Meiera OS w subpopulacji dMMR, w ramionach CTH + DURV i CTH badania *DUO-E*, przedstawia Wykres 11.

Wykres 11. Estymator Kaplana-Meiera OS w subpopulacji dMMR badania *DUO-E*.

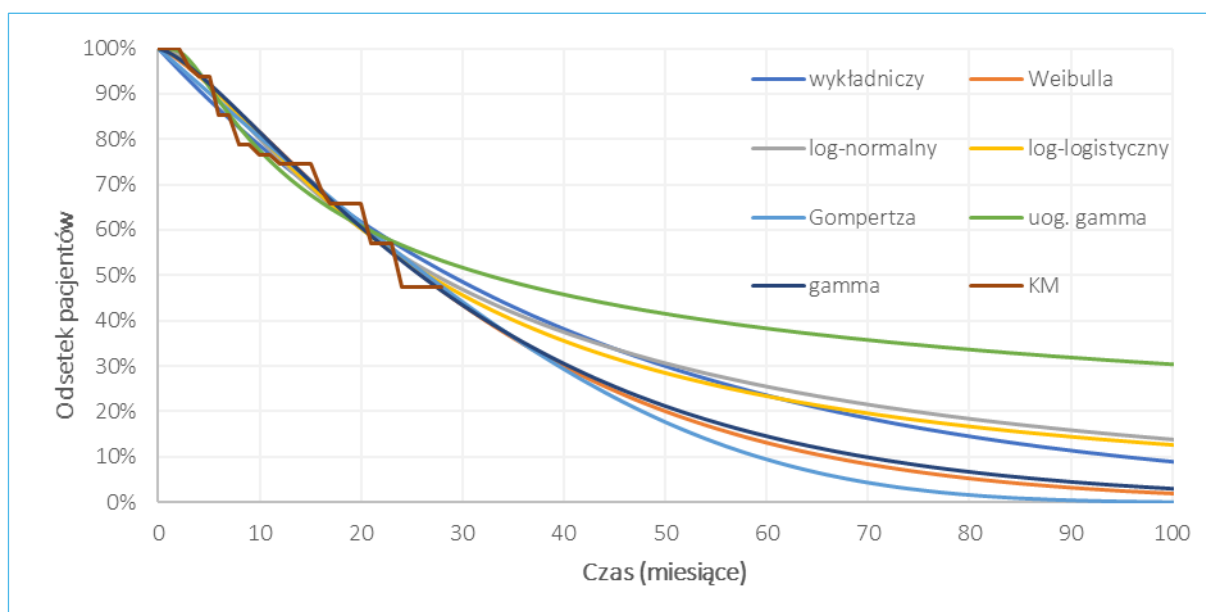


W podgrupie dMMR czas przeżycia całkowitego estymowano poprzez niezależne dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera, co przedstawiono na dwóch poniższych wykresach.

Wykres 12. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym w ramieniu CTH + DURV (subpopulacja dMMR).



Wykres 13. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym w ramieniu CTH (subpopulacja dMMR).



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i kryterium dopasowania Bayesowskiego (BIC).

Tabela 11. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu przeżycia całkowitego (subpopulacja dMMR).

Model parametryczny	CTH + DURV		CTH	
	AIC	BIC	AIC	BIC
wykładniczy	83,4	85,2	172,2	174,1
Weibulla	85,3	88,9	173	176,7
log-normalny	85,4	89,1	171,2	175
log-logistyczny	85,3	89	172,4	176,2
Gompertza	85,4	89	173,9	177,6
uog. gamma	87,3	92,7	172,3	178
gamma	85,3	88,9	172,7	176,5

Tabela 12 przedstawia porównanie 1-10 letnich projekcji OS dla poszczególnych modeli parametrycznych względem estymatora Kaplana-Meiera z badania *DUO-E*, estymacji eksperta na potrzeby wniosku o objęcie refundacją dostarlimabu w subpopulacji dMMR (*NICE TA963*), oraz długookresowego badania III fazy *GOGO209* (*Miller 2020*), omówionego szerzej w rozdziale 7.3.

Tabela 12. Mediana OS i odsetki przeżycia całkowitego w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych modeli parametrycznych (subpopulacja dMMR).

Model parametryczny	Mediana [mies.]	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
Ramie CTH + DURV						
Kaplan-Meier	NR	91%	81%	-	-	-
Estymacja eksperta dla ramienia immunoterapii + CTH (<i>NICE TA963</i>)	-	-	82,0%	76,0%	67,0%	53,0%
wykładniczy	85	90,7%	82,3%	74,7%	61,5%	37,8%
Weibulla	102	90,2%	82,6%	76,0%	65,0%	45,0%
log-normalny	186	89,6%	83,1%	78,3%	71,2%	60,3%
log-logistyczny	130	90,1%	82,7%	76,7%	67,2%	51,9%
Gompertza	122	90,4%	82,5%	75,9%	65,6%	50,4%
uog. gamma	84	90,3%	82,5%	75,4%	62,2%	35,1%
gamma	99	90,2%	82,6%	75,9%	64,6%	43,9%
Ramie CTH						
Kaplan-Meier	23,7	74%	48%	-	-	-
Estymacja eksperta dla	-	-	58,0%	46,0%	30,0%	17,0%

Model parametryczny	Mediana [mies.]	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
ramienia CTH (NICE TA963)						
Miller 2020	20,4	71,3%	46,1%	35,3%	26,4%	19,5%
wykładniczy	28	75,0%	56,2%	42,1%	23,7%	5,6%
Weibulla	25	77,3%	53,5%	34,9%	13,2%	0,7%
log-normalny	27	75,5%	54,4%	40,9%	25,5%	10,8%
log-logistyczny	26	76,2%	53,8%	39,2%	23,4%	10,0%
Gompertza	26	76,6%	54,4%	35,0%	9,5%	0,0%
uog. gamma	32	73,1%	56,6%	47,9%	38,3%	27,9%
gamma	25	77,2%	53,3%	35,3%	14,6%	1,4%

Zgodnie z wynikami oceny dopasowania krzywych według kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem w ramieniu CTH cechują się modele log-normalny oraz wykładniczy. Na podstawie oceny wizualnej dopasowania oraz odsetków przeżycia pacjentek w czasie przedstawionym powyżej (Tabela 12) stwierdzono wypłaszczenie się obu krzywych, co jest zgodne z założeniem o stabilizacji odsetka pacjentek pozostających przy życiu w dalszym horyzoncie czasowym. Z tego względu w analizie podstawowej do estymacji przeżycia całkowitego pacjentek z rakiem endometrium z dMMR przyjęto model log-normalny. Model log-normalny zapewniał także największą zgodność długookresowych (5-10 letnich) projekcji przeżycia z estymacją eksperta w ramach oceny NICE TA963 oraz danymi rzeczywistymi dla CTH w badaniu Miller 2020.

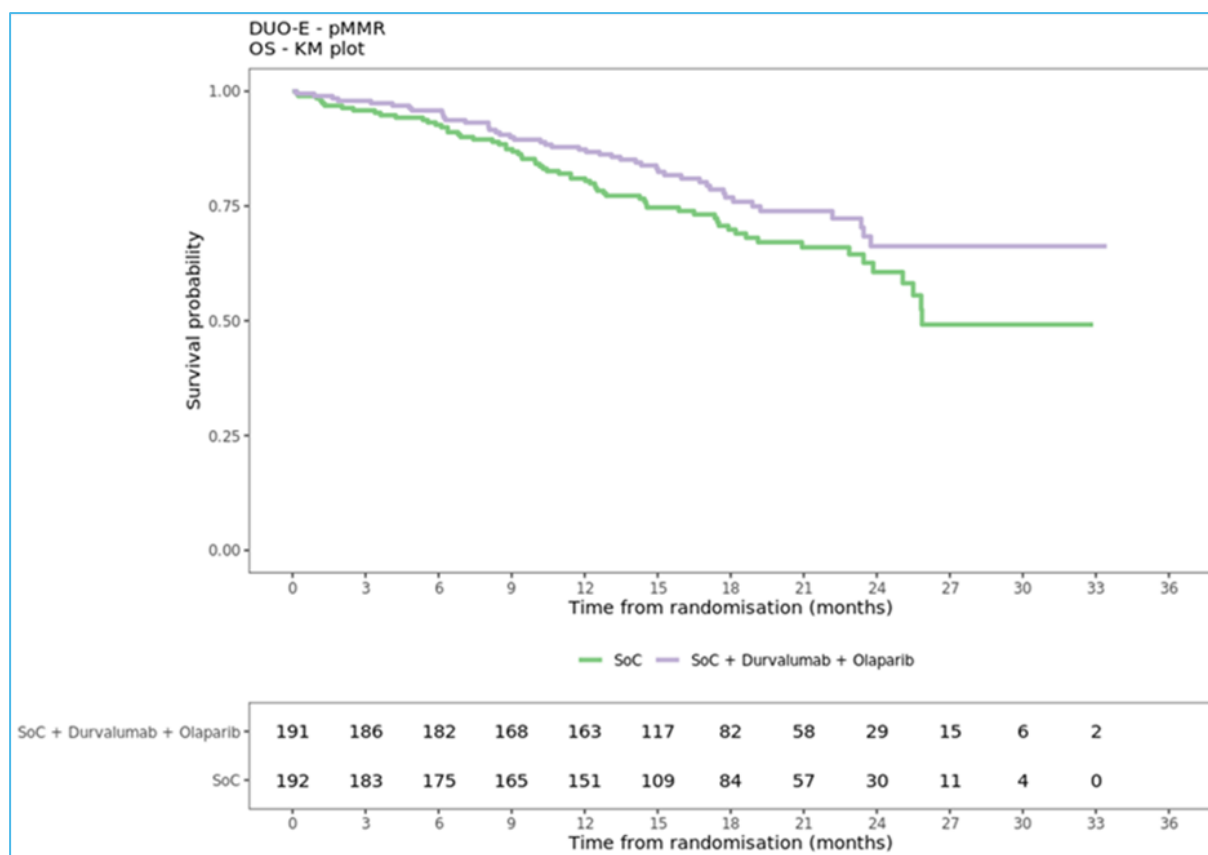
W przypadku doboru krzywych w ramieniu CTH + DURV wybór modelu jest utrudniony ze względu na niewielką liczbę zdarzeń OS. Na podstawie oceny dopasowania wg kryteriów AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano w przypadku modelu wykładniczego, jednakże porównując przeżycie pacjentek w czasie (Tabela 12) model wykładniczy wskazuje na stale malejące przeżycie pacjentek w ramieniu CTH + DURV, co sprzeczne jest z oczekiwanym wydłużeniem przeżycia całkowitego m.in. wskutek występowania mniejszej ilości zdarzeń progresji choroby. Z tego względu lepszym dopasowaniem cechują się modele log-normalny i log-logistyczny. Jako że model log-normalny został przyjęty w ramieniu CTH, analogiczne założenie przyjęto w ramieniu CTH + DURV.

5.3.2 Subpopulacja bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR)

Mediana czasu obserwacji dla przeżycia całkowitego cenzurowanych pacjentek wynosiła 18,6 miesiąca w ramieniu CTH i 18,4 miesiąca w ramieniu CTH + DURV + OLA. W podgrupie pacjentek z pMMR w

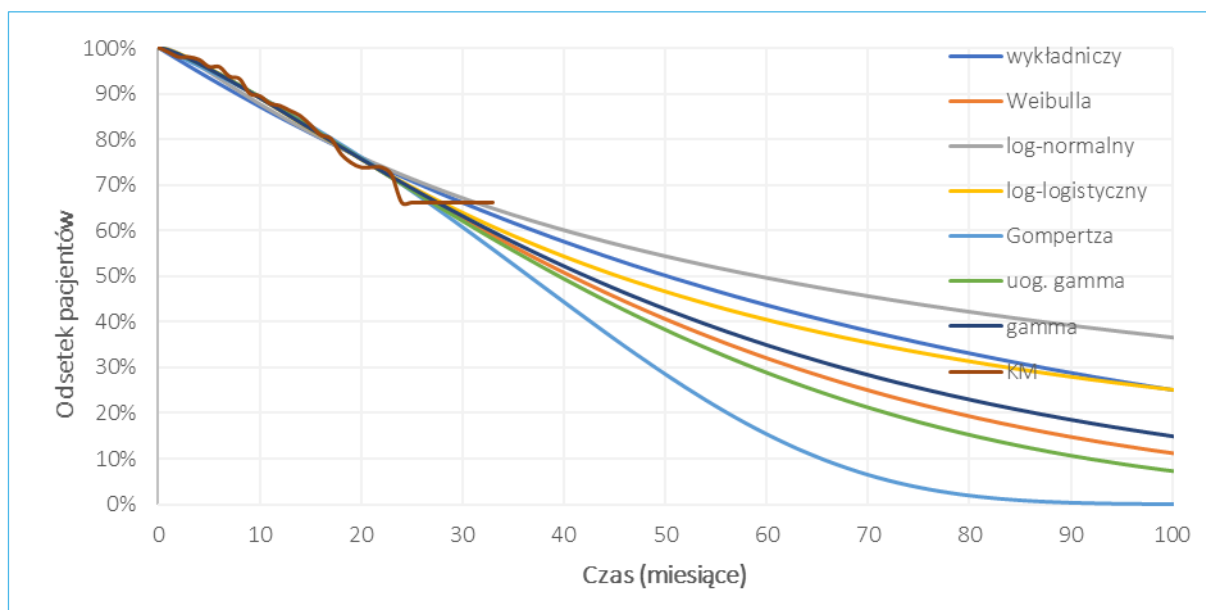
momencie analizy pośredniej doszło do zdarzeń OS u 110 pacjentek łącznie w ramionach CTH + DURV + OLA i CTH. Hazard względny dla porównania CTH + DURV + OLA vs CTH wynosi 0,69 (95% CI: 0,47-1,00), co wskazuje uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w ramieniu komparatora. W momencie odcięcia danych mediana OS w ramieniu CTH + DURV + OLA nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu CTH wynosiła 25,9 miesiąca. Wykresy estymatora Kaplana-Meiera OS w subpopulacji pMMR, w ramionach CTH + DURV + OLA i CTH badania *DUO-E*, przedstawia Wykres 14.

Wykres 14. Estymator Kaplana-Meiera OS w subpopulacji pMMR badania *DUO-E*.

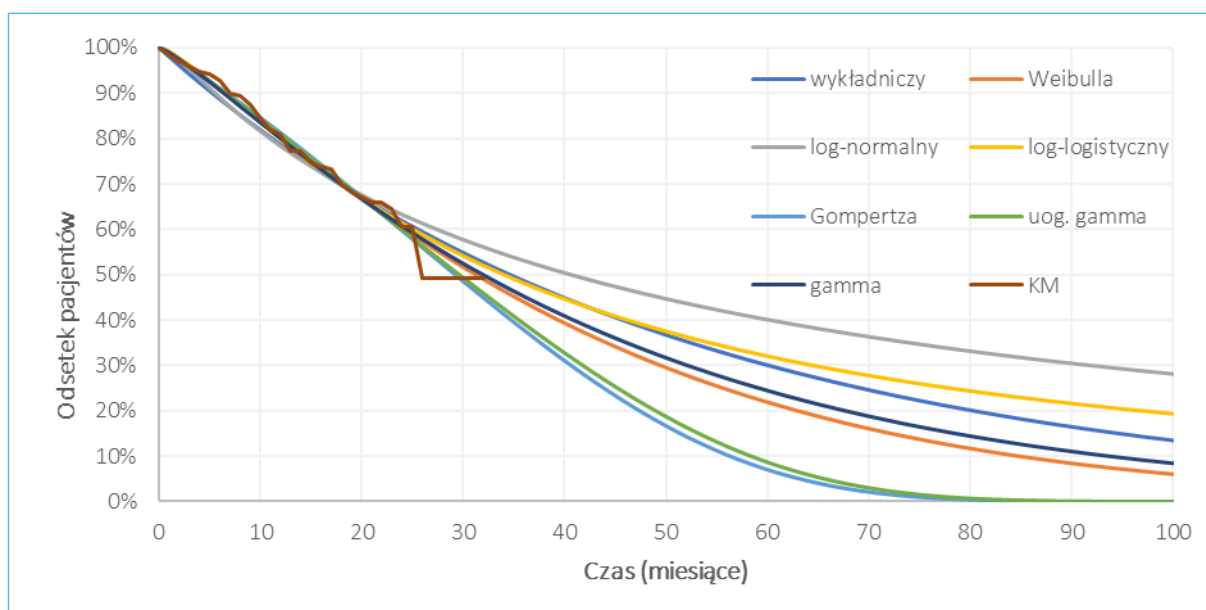


W analizie podstawowej czas przeżycia całkowitego w podgrupie pMMR estymowano poprzez dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera z badania *DUO-E*. Uzyskane krzywe dla ramion CTH + DURV + OLA i CTH przedstawiają dwa kolejne wykresy.

Wykres 15. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym w ramieniu CTH + DURV + OLA (subpopulacja pMMR).



Wykres 16. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym w ramieniu CTH (subpopulacja pMMR).



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i kryterium dopasowania Bayesowskiego (BIC).

Tabela 13. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu przeżycia całkowitego (subpopulacja pMMR).

Model parametryczny	CTH + DURV + OLA		CTH	
	AIC	BIC	AIC	BIC
wykładniczy	487,8	491,1	630,6	633,8
Weibulla	486,9	493,4	630,2	636,7
log-normalny	491,8	498,3	639,3	645,8
log-logistyczny	487,1	493,6	631,8	638,3
Gompertza	487,3	493,8	629,2	635,8
uog. gamma	488,8	498,6	631,4	641,2
gamma	487,1	493,6	630,6	637,1

Tabela 14 przedstawia porównanie 1-10 letnich projekcji OS dla poszczególnych modeli parametrycznych względem estymatora Kaplana-Meiera z badania *DUO-E* oraz długookresowego badania III fazy *GOG0209* (Miller 2020), omówionego szerzej w rozdziale 7.3.

Tabela 14. Mediana OS i odsetki przeżycia całkowitego w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych modeli parametrycznych (subpopulacja pMMR).

Model parametryczny	Mediana	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
Ramie CTH + DURV + OLA						
Kaplan-Meier	NR	87%	66%	-	-	-
wykładniczy	50	84,7%	71,8%	60,8%	43,6%	19,0%
Weibulla	40	86,5%	70,2%	55,3%	32,0%	6,3%
log-normalny	59	85,1%	72,2%	62,7%	49,6%	32,3%
log-logistyczny	45	86,2%	70,6%	57,8%	40,4%	20,6%
Gompertza	36	86,7%	70,1%	50,9%	15,4%	0,0%
uog. gamma	39	86,6%	70,1%	54,3%	28,8%	3,2%
gamma	42	86,3%	70,4%	56,3%	34,9%	9,6%
Ramie CTH						
Kaplan-Meier	25,9	81%	61%	-	-	-
Miller 2020	20,4	71,3%	46,1%	35,3%	26,4%	19,5%
wykładniczy	34	78,6%	61,8%	48,6%	30,1%	9,0%
Weibulla	31	80,3%	60,4%	44,0%	21,9%	3,1%
log-normalny	40	78,3%	63,2%	53,0%	40,0%	24,3%
log-logistyczny	33	79,9%	61,3%	48,1%	32,0%	15,8%
Gompertza	29	81,2%	59,7%	37,8%	7,1%	0,0%
uog. gamma	29	80,9%	59,9%	39,2%	8,7%	0,0%

Model parametryczny	Mediana	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
gamma	31	80,0%	60,7%	45,2%	24,5%	4,9%

W ramieniu chemioterapii najlepsze dopasowanie wg kryterium AIC uzyskano w przypadku modeli Weibulla, Gompertza i gamma, jednakże analizując przeżycie całkowite w dalszym horyzoncie czasowym niniejsze modele wydają się zaniżać znacząco przeżycie całkowite pacjentek. Z kolei w ramieniu CTH + DURV + OLA najlepszym dopasowaniem wg kryterium AIC cechują się krzywe Weibulla, log-logistyczna i gamma. Na podstawie oceny wizualnej w analizie podstawowej w ramieniu wnioskowanej interwencji przyjęto model log-logistyczny. Powyższy model przyjęto również w ramieniu komparatora, co pozwala na zachowanie spójności modelowania między porównywanymi interwencjami. Ponadto model log-logistyczny w ramieniu CTH odznacza się bardziej prawdopodobnym rozkładem przeżycia długoterminowego w odniesieniu do rzeczywistych efektów klinicznych uzyskiwanych u pacjentek z EC w badaniu *Miller 2020* (zob. również Rozdział 7, walidacja zewnętrzna modelu).

5.4 Czas do zakończenia leczenia (TDT)

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, leczenie z zastosowaniem DURVA +/- OLA trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z następującymi kryteriami wyłączenia:

- progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni
- wystąpienie objawów nadwrażliwości na durwalumab lub olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- istotne obniżenie sprawności według skali ECOG;
- wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.
- istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza
- okres ciąży lub karmienia piersią

- brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

Również w badaniu *DUO-E* dochodziło do przerwania leczenia z przyczyn innych niż progresja choroby (łącznie stanowiły one ok. 30% przypadków zakończenia leczenia durwalumabem; *Westin 2024*). W związku z powyższym, modelowanie czasu leczenia pacjentów zgodnie z przebiegiem krzywej PFS prowadziłyby do przeszacowania kosztów terapii podtrzymującej. Rozkład czasu leczenia podtrzymującego wyznaczono zatem niezależnie od PFS, w oparciu o dane dotyczące czasu do zakończenia leczenia (TDT) w badaniu *DUO-E*. Szczegóły estymacji dla subpopulacji uwzględnionych w modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

5.4.1 Subpopulacja z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)

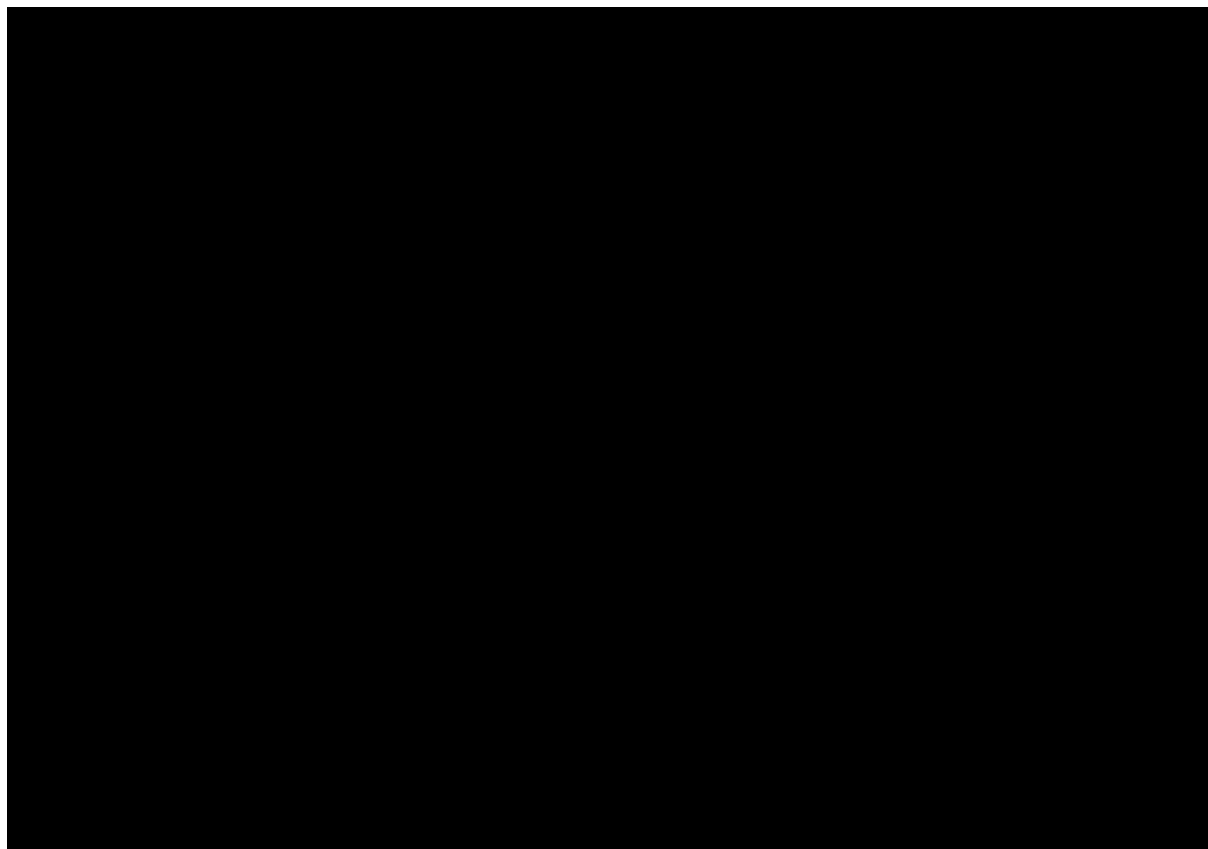
W ramach badania *DUO-E* pacjentki leczone chemioterapią otrzymywały leczenie skojarzone karboplatiną z paklitakselem, dla których niezależnie zbierano dane dotyczące czasu leczenia. W celu uproszczenia obliczeń, dane o czasie leczenia dla obu substancji leczniczych zagregowano, po czym wyznaczono średni czas leczenia chemioterapią. Analogiczną metodę obliczeniową przyjęto w ramieniu CTH + DURV. Tabela 15 przedstawia oszacowane średnie czasy leczenia schematami chemioterapii w obu ramionach analizy.

Tabela 15. Średni czas leczenia w fazie CTH (podgrupa dMMR, na podstawie badania *DUO-E*).

Schemat leczenia	Średni czas leczenia CTH
CTH + DURV	
CTH	

Wykres estymatora Kaplana-Meiera czasu do zakończenia leczenia durwalumabem w subpopulacji dMMR, w ramieniu CTH + DURV badania *DUO-E*, przedstawia Wykres 17.

Wykres 17. Estymator Kaplana-Meiera TDT dla durwalumabu w subpopulacji dMMR badania *DUO-E*.

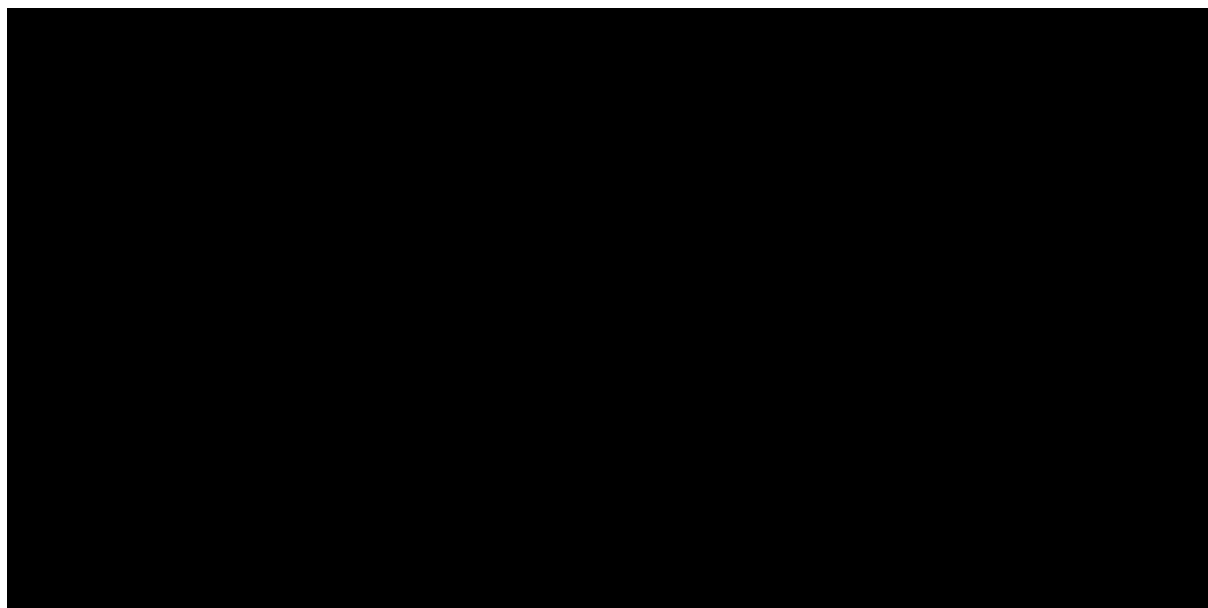


W modelu uwzględniono opcjonalnie trzy sposoby modelowania czasu leczenia durwalumabem w schemacie CTH + DURV:

- Dopasowanie do indywidualnych danych TDT pacjentek z badania *DUO-E* indywidualnych modeli parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, gamma i uogólniony gamma
- Założenie stałego w czasie prawdopodobieństwa zakończenia leczenia, wyznaczonego na podstawie mediany TDT (21,91 mies.), tj. równoważnie – krzywej wykładniczej z medianą 21,91 mies., hazardem miesięcznym równym $\ln(2)/\text{mediana TDT} = 0,0316$ i średnią wynoszącą $1/\text{hazard} = 32 \text{ mies.}$
- Założenie czasu leczenia na poziomie mediany TDT durwalumabem w subpopulacji dMMR badania *DUO-E* (21,91 mies.).

Krzywe parametryczne dopasowane do danych IPD przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 18. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o czasie do zakończenia leczenia dla durwalumabu w ramieniu CTH + DURV (subpopulacja dMMR).



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych według kryteriów statystycznych AIC i BIC.

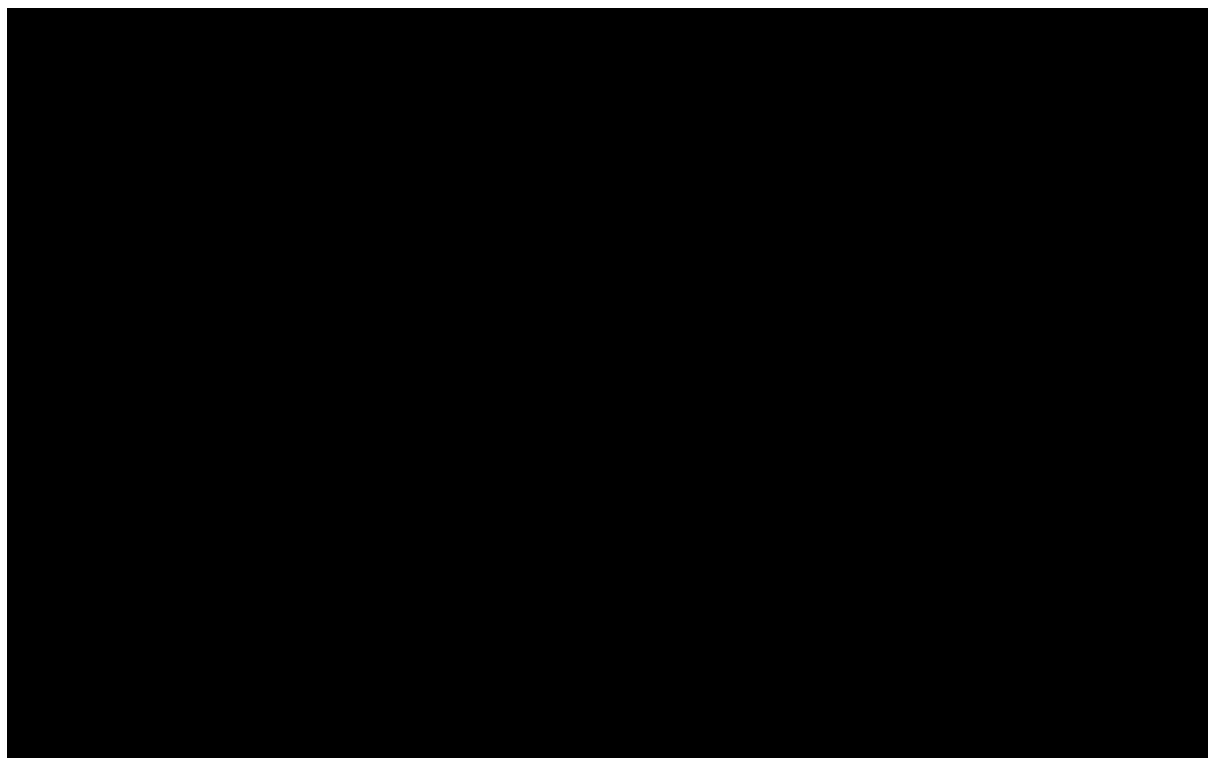
Tabela 16. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu do zakończenia leczenia durwalumabem w schemacie CTH + DURV (subpopulacja dMMR).

Model parametryczny	Durwalumab w schemacie CTH + DURV	
	AIC	BIC
wykładniczy	193,4	195,2
Weibulla	186,5	190,2
log-normalny	188,4	192,0
log-logistyczny	187,1	190,7
Gompertza	190,9	194,6
uog. gamma	188,4	193,9
gamma	186,4	190,1

Najlepszym dopasowaniem według kryteriów statystycznych cechuje się model gamma, przy czym różnica wartości BIC pomiędzy skrajnymi modelami nie była znacząca (<6). W efekcie krótkiego horyzontu obserwacji oraz niewielkiej liczebności podgrupy dMMR, długookresowe projekcje czasu leczenia różnią się znacząco pomiędzy modelami (10-letnie prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia od 1 do 42%).

Z tego względu, w analizie podstawowej uwzględniono drugą z przedstawionych opcji modelowania, tj. założono stałe prawdopodobieństwa zakończenia leczenia (0,0316/miesiąc), wyznaczone na podstawie mediany TDT w ramieniu CTH + DURV w podgrupie dMMR w badaniu *DUO-E* (21,91 mies.). Wykres krzywej przedstawiono poniżej.

Wykres 19. Krzywa czasu do zakończenia leczenia durwalumabem w ramieniu CTH + DURV, przyjęta w analizie podstawowej (subpopulacja dMMR).



Pozostałe opcje, tj. modele parametryczne dopasowane do indywidualnych danych pacjentek, jak również założenie czasu leczenia na poziomie mediany TDT, testowano w analizie scenariuszy.

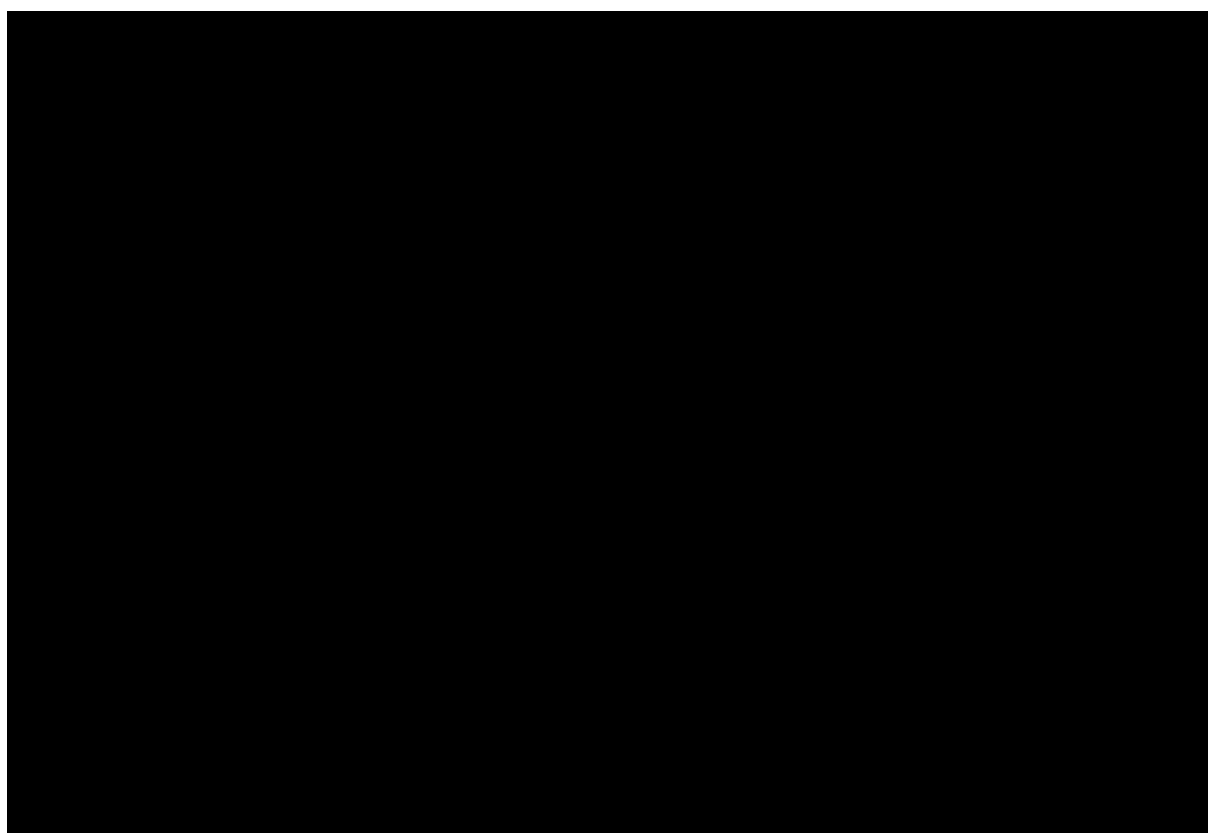
5.4.2 Subpopulacja bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR)

W ramach badania *DUO-E* pacjentki leczone chemioterapią otrzymywały leczenie skojarzone karboplatiną z paklitakselem, dla których niezależnie zbierano dane dotyczące czasu leczenia. W celu uproszczenia obliczeń dane o czasie leczenia dla obu substancji leczniczych zagregowano, po czym wyznaczono średni czas leczenia chemioterapią. Analogiczną metodę obliczeniową przyjęto w ramieniu CTH + DURV + OLA. Tabela poniżej przedstawia oszacowane średnie czasy leczenia schematami chemioterapii w obu ramionach analizy.

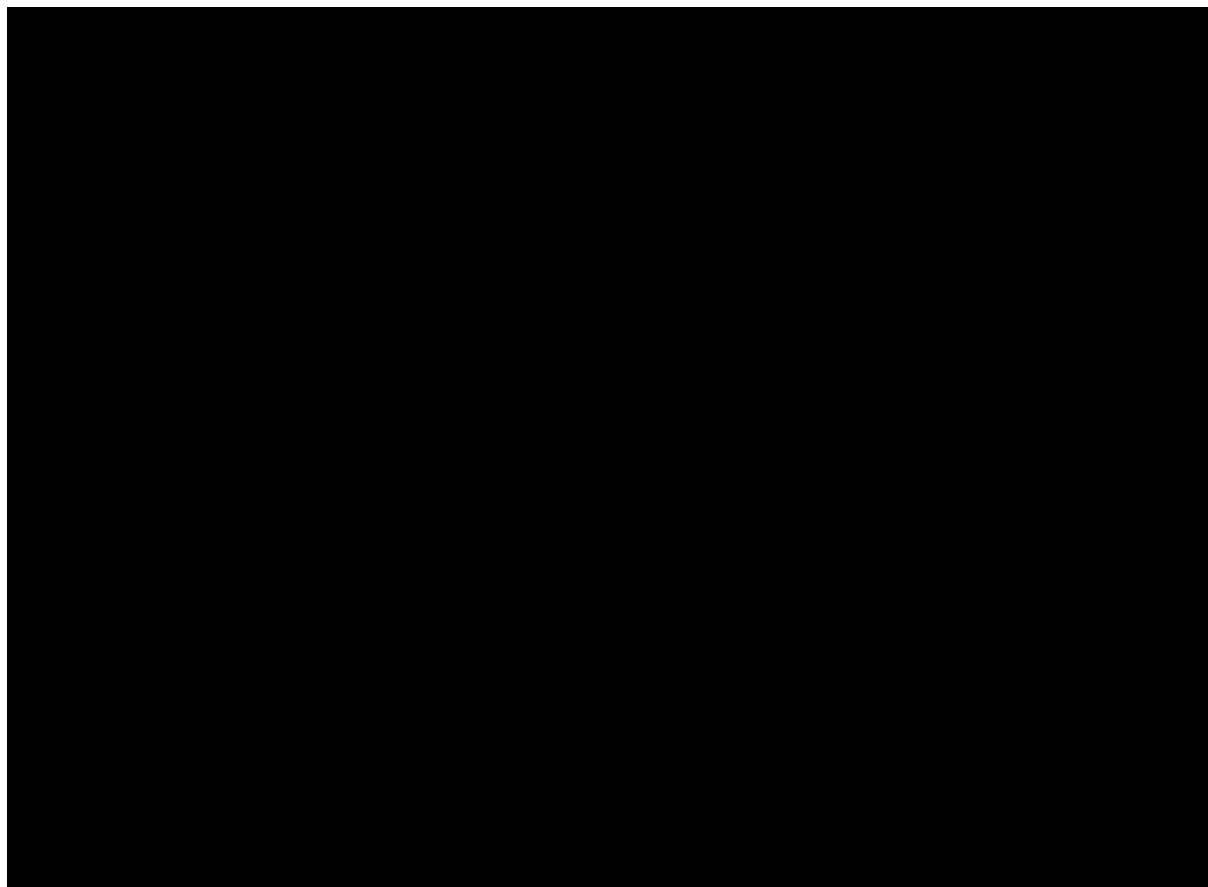
Tabela 17. Średni czas leczenia w fazie CTH (podgrupa pMMR, na podstawie badania *DUO-E*).

Schemat leczenia	Średni czas leczenia CTH
CTH + DURV + OLA	■
CTH	■

Wykresy estymatora Kaplana-Meiera czasu do zakończenia leczenia durwalumabem oraz olaparybem w subpopulacji pMMR, w ramieniu CTH + DURV + OLA badania *DUO-E*, przedstawia kolejno: Wykres 20 (DURV) i Wykres 21 (OLA).

Wykres 20. Estymator Kaplana-Meiera TDT dla durwalumabu w subpopulacji pMMR badania *DUO-E*.

Wykres 21. Estymator Kaplana-Meiera TDT dla olaparybu w subpopulacji pMMR badania DUO-E.

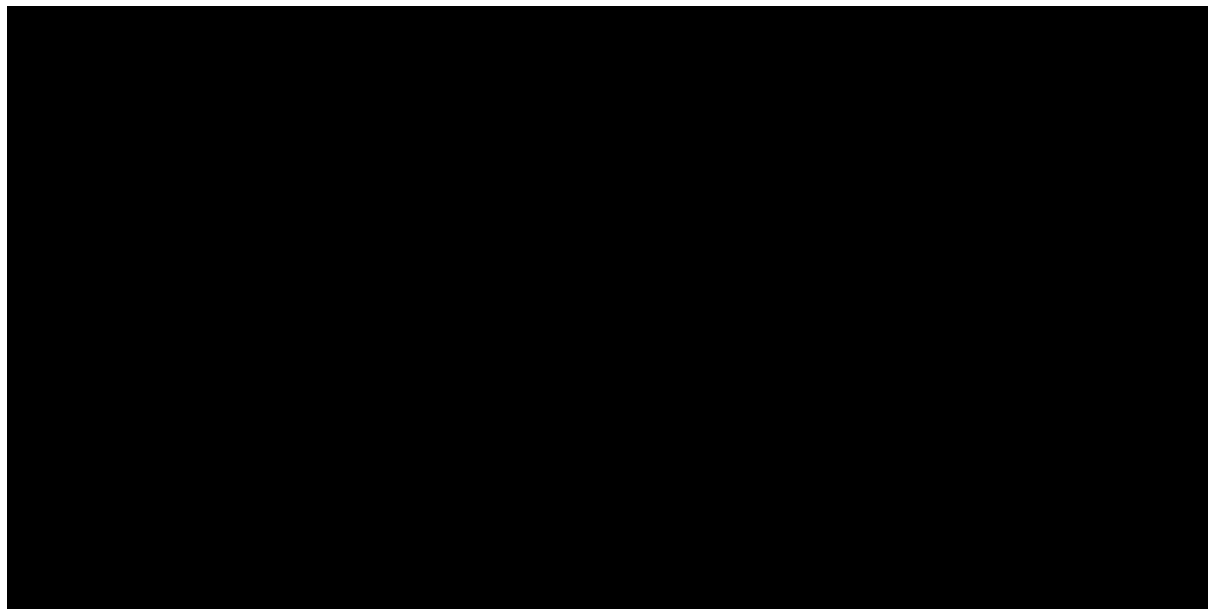


Analogicznie jak w subpopulacji dMMR (por. Rozdział 5.4.1), uwzględniono opcjonalnie trzy sposoby modelowania czasu leczenia wnioskowaną technologią:

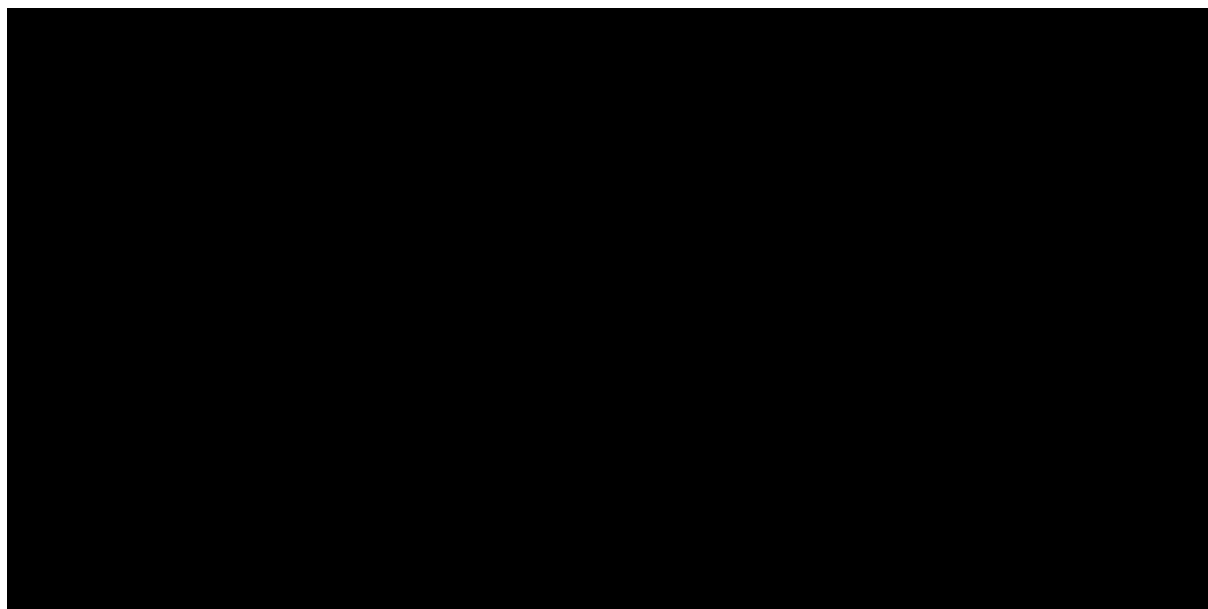
- Dopasowanie do indywidualnych danych TDT pacjentek z badania DUO-E indywidualnych modeli parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, gamma i uogólniony gamma
- Założenie stałego w czasie prawdopodobieństwa zakończenia leczenia, wyznaczonego na podstawie mediany TDT [REDACTED] – durwalumab i [REDACTED] - olaparyb), tj. równoważnie – krzywej wykładniczej z medianą 11,53 mies. (DURV) / 11,01 mies. (OLA), hazardem miesięcznym równym $\ln(2)/\text{mediana TDT} = [REDACTED]$ i średnią wynoszącą $1/\text{hazard} = [REDACTED]$
- Założenie czasu leczenia na poziomie mediany TDT w subpopulacji pMMR badania DUO-E ([REDACTED] [REDACTED] – durwalumab i [REDACTED] - olaparyb).

Krzywe parametryczne dopasowane do danych IPD przedstawiono kolejno dla durwalumabu (Wykres 22) i olaparybu (Wykres 23).

Wykres 22. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o czasie do zakończenia leczenia dla durwalumabu w ramieniu CTH + DURV + OLA (subpopulacja pMMR).



Wykres 23. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o czasie do zakończenia leczenia dla olaparybu w ramieniu CTH + DURV + OLA (subpopulacja pMMR).



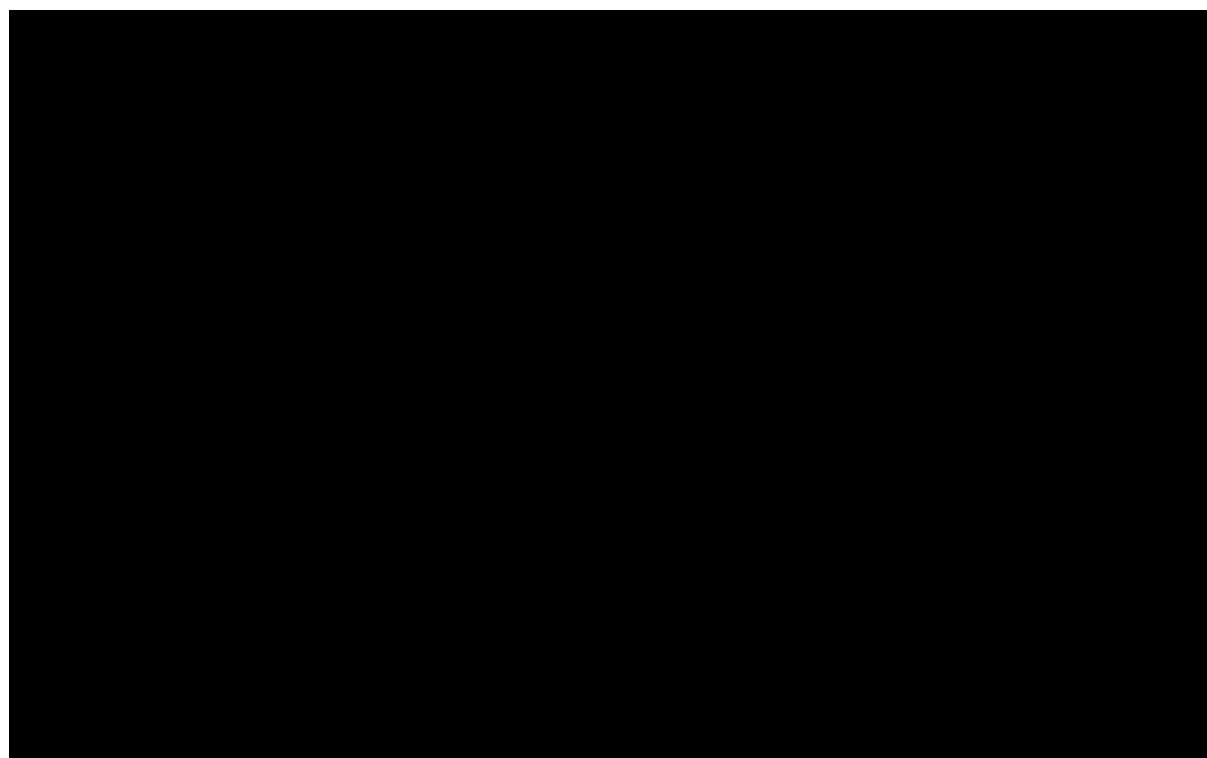
W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania krzywych według kryteriów statystycznych AIC i BIC.

Tabela 18. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu do zakończenia leczenia durwalumabem i olaparybem w schemacie CTH + DURV + OLA (subpopulacja pMMR).

Model parametryczny	Durwalumab w schemacie CTH + DURV + OLA		Olaparyb w schemacie CTH + DURV + OLA	
	AIC	BIC	AIC	BIC
wykładniczy	961,6	964,9	675,8	678,8
Weibulla	963,6	970,1	677,6	683,7
log-normalny	978,9	985,4	668,0	674,0
log-logistyczny	962,3	968,8	670,0	676,1
Gompertza	962,6	969,1	675,5	681,5
uog. gamma	965,4	975,1	669,4	678,4
gamma	963,6	970,1	677,1	683,2

Analogicznie jak dla populacji dMMR, w analizie podstawowej założono stałe prawdopodobieństwa zakończenia leczenia (■/miesiąc – DURV i ■/miesiąc - OLA), wyznaczone na podstawie mediany TDT w ramieniu CTH + DURV + OLA w podgrupie dMMR w badaniu DUO-E (■. – DURV i ■. - OLA). Wykres krzywych przedstawiono poniżej.

Wykres 24. Krzywe czasu do zakończenia leczenia durwalumabem i olaparybem w ramieniu CTH + DURV + OLA, przyjęte w analizie podstawowej (subpopulacja pMMR).



Pozostałe opcje, tj. modele parametryczne dopasowane do indywidualnych danych pacjentek, jak również założenie czasu leczenia na poziomie mediany TDT, testowano w analizie scenariuszy.

Należy zauważyć, że przedstawione krzywe czasu leczenia olaparybem odnoszą się do pacjentów, u których zainicjowano olaparyb w badaniu *DUO-E*. Zgodnie z *ChPL Lynparza*, olaparyb jest włączany u pacjentów, których choroba nie uległa progresji podczas fazy chemioterapii, tj. pierwszej linii leczenia durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem. W subpopulacji pMMR badania *DUO-E*, przynajmniej jedną dawkę olaparybu w ramieniu CTH + DURV + OLA otrzymało u [REDACTED] pacjentów. Odsetek ten przyjęto w modelu ekonomicznym do oszacowania czasu (i w konsekwencji kosztów) leczenia inhibitorem PARP. Innymi słowy, krzywe czasu leczenia olaparybem w modelu uwzględniano od momentu zakończenia fazy chemioterapii (po 18 tygodniu), przyjmując inicjację leczenia w tym punkcie czasowym u [REDACTED] pacjentek. Oznacza to, że średni czas stosowania olaparybu w przeliczeniu na jedną pacjentkę z ramienia CTH + DURV + OLA (niezależnie od tego czy otrzymała olaparyb) stanowił [REDACTED] średniego czasu leczenia wynikającego z krzywej TDT dla olaparybu ([REDACTED]).

5.5 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych st. ≥ 3

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych pochodziły z badania rejestracyjnego *DUO-E* dla populacji ITT (zob. Tabela 19). Uwzględniono AEs, które w badaniu raportowano u co najmniej 5% pacjentek w którymkolwiek z ramion leczenia. W analizie przyjęto, że częstości AEs są niezależne od statusu molekularnego guza, tj. jednakowe dla subpopulacji dMMR i pMMR.

Tabela 19. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (*DUO-E*).

Zdarzenie niepożądane	Częstości wystąpienia zdarzenia w stopniu nasilenia ≥ 3		
	CTH + DURV	CTH + DURV + OLA	CTH
Anemia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Neutropenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie liczby neutrofilii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie liczby limfocytów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie liczby białych krwinek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nadciśnienie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zatorowość płucna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hipokaliemia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych posłużyły do oszacowania obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia AEs (zob. Rozdział 5.6.3) oraz kosztów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (zob. Rozdział 6.7).

5.6 Użyteczności stanów zdrowia (CUA)

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- okres wolny od progresji choroby,
- okres po wystąpieniu progresji choroby,
- zgon.

5.6.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Przeprowadzono wyszukiwanie użyteczności dla populacji chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wyszukiwanie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wybranie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów i abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 31 października 2024 r. w bazie informacji medycznej MEDLINE (poprzez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenie dotyczące uwzględniania

użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Uwzględniono publikację w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 20. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku endometrium.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
populacja	chore z zaawansowanym rakiem endometrium	populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
wyniki	użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od progresji choroby i po progresji choroby)	brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających co najmniej jednemu z wyróżnionych stanów modelu
metoda pomiaru	kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ5D, SF-6D, HUI-3, 15D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonych jednym ze zdefiniowanych powyżej kwestionariuszy, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru	inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia
język	angielski lub polski	inny niż określony w kryteriach włączenia

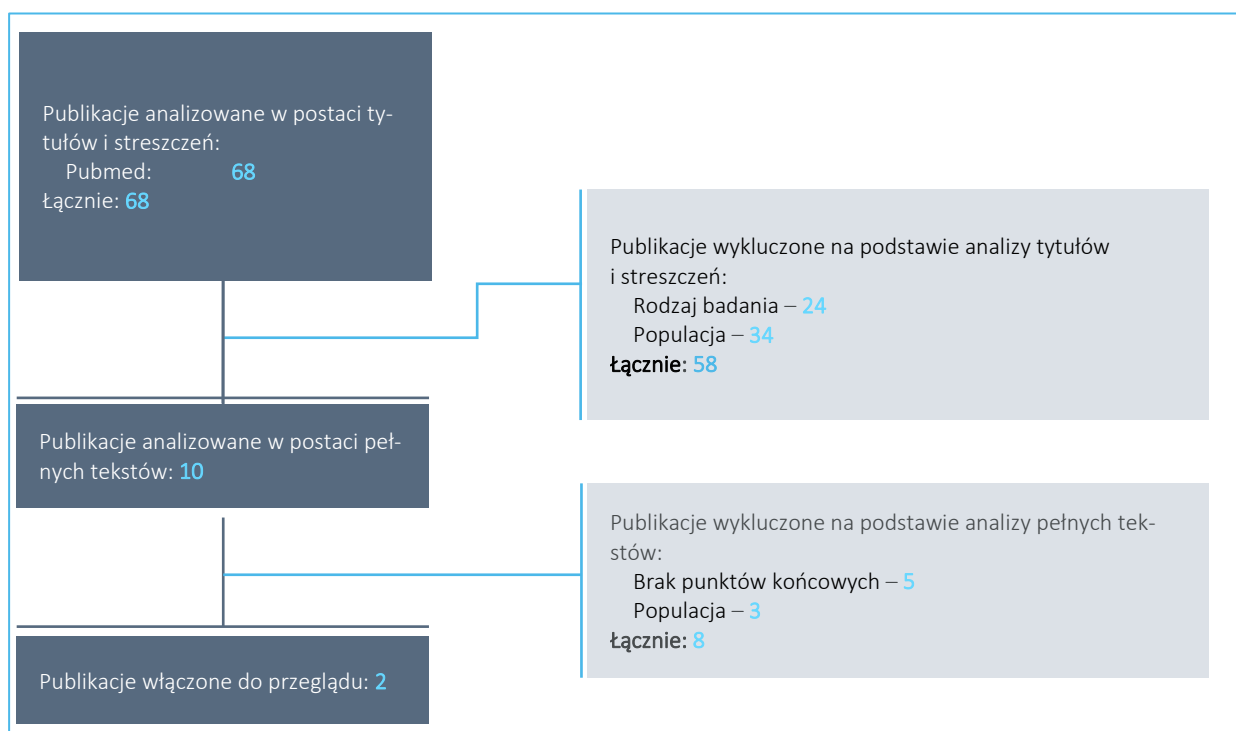
Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medycznej *MEDLINE (Pubmed)* zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	Endometrium carcinoma	43 048
#2	"health status"[tiab] OR "health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "HUI"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF- 6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab]	100 174
#3	#1 AND #2	68

Wykres 25 przedstawia diagram prezentujący liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 25. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z rakiem endometrium.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono 2 publikacje. W trakcie przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych użyteczności. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 22. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
O'Malley 2022	Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) pacjentek wcześniej leczonych z powodu zaawansowanego raka endometrium włączonych do badania II fazy, wielokohortowego, <i>open-label</i> , bez randomizacji KEYNOTE-158	Dorośle pacjentki z wcześniej leczonym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, w stanie ECOG 0-1 leczone pembrolizumabem (PEMBRO, N = 90), w tym: - CR/PR (n = 36) - SD (n = 12) - PD (n = 17)	EQ-5D-3L	- łączna kohorta: 0,72 (SD: 0,18) w podziale ze względu na odpowiedź na leczenie PEMBRO - CR/PR: 0,73 (SD: 0,17) - SD: 0,79 (SD: 0,13) - PD: 0,63 (SD: 0,20)
Thurgar 2021	Analiza kosztów efektywności porównująca leczenie pembrolizumabem i chemioterapią pacjentek z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H na podstawie danych badania II fazy KEYNOTE-158 z perspektywy USA	Dorośle pacjentki z nieresekcyjnym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H wcześniej leczone chemioterapią (USA)	EQ-5D	- Stan PFS: 0,817 (95% CI: 0,797-0,836) - Stan PD: 0,779 (95% CI: 0,699-0,859)

CR – complete response; PR – partial response; SD – stable disease; PD – progressive disease

Badanie *O'Malley 2022* przedstawia ocenę jakości życia HRQoL pacjentek z wcześniej leczonym, zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, które otrzymywały monoterapię pembrolizumabem w ramach wielokohortowego, *open-label*, badania II fazy bez randomizacji *KEYNOTE-158*. Do badania włączono 90 pacjentek, przy czym dane PRO analizowano dla 84 pacjentek, spośród których 79 uzupełniło kwestionariusz EQ-5D-3L na początku badania. Średnia wartość użyteczności dla całej populacji w badaniu wynosiła 0,72 (SD: 0,18). W zależności od odpowiedzi na leczenie wartości użyteczności wahały się w przedziale od 0,63 do 0,79.

Publikacja *Thurgar 2021* prezentuje wyniki analizy kosztów-efektywności zastosowania pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w leczeniu dorosłych pacjentek z nieresekcyjnym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, otrzymujących wcześniejsze leczenie schematami chemioterapii. Użyteczności wykorzystane w analizie pochodziły z badania *KEYNOTE-158*, które dostosowano z wykorzystaniem algorytmu specyficznego dla pacjentek ze Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej. Dla stanu PFS przyjęto użyteczność 0,817 (95% CI: 0,797-0,836), natomiast dla stanu PD – 0,779 (95% CI: 0,699-0,859).

5.6.2 Jakość życia pacjentek w badaniu DUO-E

W ramach badania *DUO-E* przeprowadzono ocenę jakości życia pacjentek z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę). Badanie prowadzono od pierwszego dnia rozpoczęcia terapii i powtarzano je co 3 tygodnie przez pierwsze 18 tygodni, po czym zmieniono częstość przeprowadzania badania kwestionariuszowego na co 4 tygodnie, zgodnie ze schematem stosowanej terapii (zob. Rozdział 2.2). Badanie prowadzono do momentu wystąpienia u pacjentek drugiej progresji choroby. Chore oceniano również w trakcie wizyty lub 2-3 dni od dnia wizyty, podczas której stwierdzano wystąpienie progresji choroby lub podjęto decyzję o przerwaniu terapii, chyba że ostatnie badanie ankietowe zostało przeprowadzone do 3 dni przed wizytą.

Zgodnie z rekomendacjami AOTMiT użyteczności z badania przeliczono na wartości ceny kwestionariusza EQ-5D-5L, z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w publikacjach *Hernández-Alava 2017* i *Hernández-Alava 2020*, na wartości odpowiadające wynikom kwestionariusza EQ-5D-3L. W celu oceny statystycznych zależności między wartościami użyteczności a stanem zdrowia i schematem leczenia przeprowadzono analizę regresji przy użyciu modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami (MMRM, z ang. *mixed model for repeated measures*), w wyniku której uzyskano wartości średnie wraz z błędami standardowymi (SE, z ang. *standard error*) z uwzględnieniem korelacji między miarami.

Analizę regresji przeprowadzono przy użyciu różnych współczynników, aby zidentyfikować, który model najlepiej pasuje do dostępnych danych. Współczynniki takie jak stosowane leczenie, stan progresji choroby (przed progresją i po progresji) i zależności pomiędzy nimi, zostały włączone jako stałe efekty. Analizę regresji przeprowadzono z wykorzystaniem czterech modeli:

- Model 1: użyteczności zależne od ramienia leczenia,
- Model 2: użyteczności zależne od stanu progresji choroby,
- Model 3: użyteczności zależne od ramienia leczenia i stanu progresji choroby,
- Model 4: użyteczności zależne od ramienia leczenia, stanu progresji choroby i wpływu ramienia leczenia na stan progresji choroby.

Najlepsze dopasowanie uzyskano w przypadku przyjęcia stanu progresji choroby jako jedynej zmiennej, w wyniku którego uzyskano użyteczności dla stanów PFS i PD, niezależnie od ramienia leczenia. Uzyskany zestaw użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli (wyniki niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem).

Tabela 23. Użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania DUO-E (wyniki niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę).

Stan zdrowia	Użyteczność (95% CI)
PF (stan wolny od progresji)	██████████
PD (stan po progresji)	██████████

Analizę regresji z użyciem Modelu 2 przeprowadzono również w podgrupach dMMR i pMMR, jednakże uzyskane wartości nieznacznie różniły się od użyteczności w populacji ITT.

5.6.3 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

W analizie ekonomicznej przyjęto wartości użyteczności dla następujących stanów:

- stan wolny od progresji choroby (pierwsza linia leczenia EC),
- stan po progresji choroby (druga i kolejne linie leczenia).

Dla obu stanów zdrowia przyjęto użyteczności obliczone na podstawie danych z badania DUO-E (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę). W stanie przed progresją choroby jako podstawową przyjęto wartość równą ██████, natomiast dla stanu po progresji choroby – ██████.

Wybór badania *DUO-E* jako podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynikał z następujących przesłanek:

- Populacja uwzględniona w badaniu *DUO-E* jest zgodna z populacją docelową analizy, podczas gdy badania zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego obejmowały dalszą linię leczenia (po uprzednim zastosowaniu chemioterapii)
- Dane z badania *DUO-E* umożliwiły obliczenie użyteczności w stanach zdrowotnych odpowiadających stanom niniejszego modelu (okres bez progresji / po progresji)
- pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowaną metodę pomiaru użyteczności w analizach ekonomicznych (*AOTMiT 2016*).

W obliczeniach wprowadzono korektę o użyteczności związane z wiekiem dla populacji ogólnej. Dane zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2021*, w której podano wartości użyteczności w przedziałach 10-letnich (zob. Tabela 24).

W analizie podstawowej uwzględniono obniżenie użyteczności związane ze zwiększającym się wiekiem modelowanej kohorty w horyzoncie dożywnym. W tym celu wyjściowe użyteczności stanów zdrowia (■ – PFS i ■ – progresja) mnożono w każdym cyklu modelu przez dekrementy użyteczności, obliczone jako iloraz średniej użyteczności w populacji ogólnej w danej grupie wiekowej i średniej użyteczności w populacji ogólnej w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentek w *DUO-E* (55-64 lat). Innymi słowy przyjęto, że użyteczności wyjściowe odpowiadają grupie wiekowej zgodnej ze średnim wiekiem w badaniu (62,6 lat), a wraz z przekroczeniem kolejnych kategorii wiekowych (65-74, 75+) użyteczności te będą zmniejszać się proporcjonalnie do spadku obserwowanego w populacji ogólnej. Średnie użyteczności wg wieku w populacji ogólnej kobiet w Polsce zaczerpnięto z badania *Golicki 2021*. Dane źródłowe i obliczone na ich podstawie mnożniki użyteczności związane z wiekiem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wiekiem (*Golicki 2021*).

Przedział wiekowy	Średnia użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)	Mnożnik użyteczności stanów zdrowotnych *
55-64 lat	■	■
65-74 lat	■	■
≥ 75 lat	■	■

* iloraz średniej użyteczności w populacji ogólnej w danej grupie wiekowej i średniej użyteczności w populacji ogólnej w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentek w *DUO-E* (55-64 lat)

Ponadto, na podstawie źródeł literaturowych w niniejszej analizie uwzględniono obniżenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zarówno w stanie przed progresją jak i po progresji choroby. Dane dotyczące obniżenia użyteczności pacjentek przedstawia Tabela 25.

Tabela 25. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania zdarzenia (dni)	Źródło
Anemia	-0,119	7	<i>Swinburn 2010, NICE TA411</i>
Neutropenia	-0,090	7	<i>Nafees 2008, NICE TA411</i>
Obniżenie liczby neutrofilii	0	7	Założenie o braku wpływu na wartość użyteczności, <i>NICE TA411</i>
Obniżenie liczby limfocytów	0	7	Założenie o czasie trwania i wpływie na użyteczności jak przy obniżeniu liczby neutrofilii
Obniżenie liczby białych krwinek	0	7	Założenie o czasie trwania i wpływie na użyteczności jak przy obniżeniu liczby neutrofilii
Nadciśnienie	-0,020	7	<i>NICE TA673, założenie własne</i>
Zatorowość płucna	-0,320	30,44	<i>Locadia 2004, NICE TA411</i>
Hipokaliemia	-0,074	7	<i>Nafees 2008, NICE TA411</i>

Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej (bez oddzielnie naliczanej korekty ze względu na wiek) zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 26. Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Stan przed progresją choroby		
Wartość podstawowa		DUO-E
Obniżenie użyteczności w ramieniu CTH + DURV		Obliczone na podstawie częstości występowania (zob. Tabela 19) i redukcji użyteczności (zob. Tabela 25) dla poszczególnych AEs; naliczane jednorazowo w pierwszym cyklu
Obniżenie użyteczności w ramieniu CTH + DURV + OLA		
Obniżenie użyteczności w ramieniu CTH		
Stan po progresji choroby		
Wartość podstawowa		DUO-E

Zestaw użyteczności zaczerpnięty z przeglądu systematycznego (na podstawie *Thurgar 2021*) testowano w analizie scenariuszy, przy czym należy mieć na uwadze ograniczenia związane z niepełną zgodnością populacji badania z populacją docelową dla wnioskowanej technologii.

6 Parametry kosztowe modelu

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków stosowanych w ramach porównywanych interwencji (DURV, OLA, CTH),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty monitorowania choroby w stanach zdrowotnych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty diagnostyki genetycznej,
- koszty dalszych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentki, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.5.2024) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 13/06/2024) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych wg Wariantu 3 zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

Tabela 27. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagnostyczny)	1,77 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,84 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,84 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,84 zł
SZP – katalog radioterapii	1,55 zł
SOK – katalog zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	1,71 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,77 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,49 zł

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.1 Koszty jednostkowe leków

Koszty jednostkowe produktów leczniczych Imfinzi (durwalumab) oraz Lynparza (olaparyb), przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3). W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, koszt leków dla płatnika jest równy limitowi finansowania, natomiast w wariantcie z RSS – maksymalnej CHB dla świadczeniodawcy w ramach proponowanego mechanizmu rabatowego (zob. Tabela 28).

Tabela 28. Koszty jednostkowe opakowań leków Imfinzi (durwalumab) i Lynparza (olaparyb).

Opakowanie	Cena dla płatnika (bez RSS)	Cena efektywna dla płatnika (z RSS)
Imfinzi, 1 fiol. a 10 ml	10 417,67 zł	
Imfinzi, 1 fiol. a 2,4 ml	2 500,24 zł	
Lynparza, 56 tab. a 100 mg	11 221,33 zł	
Lynparza, 56 tab. a 150 mg	11 221,33 zł	

Ceny jednostkowe chemioterapeutyków (karboplatyny i paklitakselu) przyjęto na podstawie danych publikowanych przez Departament Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia do lipca 2024 r. (DGL 25/09/2024), co przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 29. Oszacowane koszty jednostkowe substancji czynnych refundowanych z katalogu chemioterapii (DGL 25/09/2024).

Substancja czynna	Cena jednostkowa
Karboplatyna	0,2245 zł/mg
Paklitaksel	0,3684 zł/mg

Przedstawione powyżej koszty jednostkowe, wraz z oszacowaniami zużycia substancji czynnych (zob. Rozdział 6.2) posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji w modelu ekonomicznym.

6.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia

Średnią liczbę zużytych jednostek (miligramów) substancji czynnych w przeliczeniu na cykl obliczeniowy modelu obliczono jako iloczyn liczby zużytych jednostek (miligramów) zgodnie z planowanym dawkowaniem oraz względnej intensywności dawki (RDI) poszczególnych substancji czynnych.

Planowe dawkowanie immunoterapii, inhibitora PARP i chemioterapii przyjęto następująco:

- zgodnie z proponowanym programem lekowym (*APD Imfinzi 2024*), zalecana dawka durwalumabu w monoterapii wynosi 1 120 mg co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny, a następnie 1 500mg co 4 tygodnie we wszystkich kolejnych cyklach (3 tygodnie pomiędzy cyklem 6 a cyklem 7).,
- zgodnie z proponowanym programem lekowym, maksymalna całkowita dawka dobową olaparybu w skojarzeniu z durwalumabem (1 500mg) wynosi 600 mg. Leczenie należy rozpocząć co najmniej 3 tygodnie do maksymalnie 9 tygodni po dniu ostatniego wlewu chemioterapii.,
- paklitaksel podawany jest dożylnie w dawce 175 mg/m² p.c. co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli,
- karboplatyna jest podawana we wlewie dożylnym w dawce 400 mg/m² p.c. lub w dawce wyliczonej wg wzoru Calverta w dawce 5-7 mg/ml x min co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli.

W analizie uwzględniono wartości względnej intensywności dawkowania (RDI) raportowane w badaniu *DUO-E* dla durwalumabu (98,5%). Dla pozostałych leków koszty obliczano w oparciu o dawki planowe. W szczególności, raportowana w *DUO-E* względna intensywność dawki olaparybu wynosiła średnio 86,4%, jednak z uwagi na jednakową cenę opakowań produktu Lynparza: podstawowego (150 mg) i przeznaczonego do modyfikacji dawki (100 mg), zmniejszenie dawki OLA nie prowadzi do redukcji kosztu leczenia, zatem zastosowanie standardowej formuły polegającej na wymnożeniu kosztu dawki planowej przez RDI prowadziłoby do niedoszacowania kosztów dawki rzeczywistej OLA. Ze względu na brak danych dotyczących udziału czasowych przerw w leczeniu w łącznym czasie ekspozycji na olaparyb, precyzyjna kalkulacja dawki rzeczywistej leku nie była możliwa, w związku z czym założono, że intensywność dawki OLA wynikała wyłącznie z redukcji dawki a nie odstawienia leku. Założenie to można uznać za konserwatywne (gdyż prowadzi do wyższych kosztów wnioskowanej technologii), jednak wydaje się poparte danymi z badań RCT dla olaparybu we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka jajnika (*SOLO-1 i PAOLA*), wg których czasowe przerwy w leczeniu stanowiły zaledwie 2,7-4,0% łącznego czasu ekspozycji na olaparyb (*EPAR Lynparza 2019, EPAR Lynparza 2020*).

Względne intensywności dawkowania wraz ze średnim zużyciem poszczególnych substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.

Schemat dawkowania	Substancja czynna	Dawka planowa	Liczba miligramów / 3 tygodnie (wg dawki planowej)	RDI	Liczba miligramów / cykl *
CTH + DURV	durwalumab	Cykle 1-6: 1 120 mg i.v. co 3 tyg. Cykle 7+: 1 500 mg i.v. co 4 tyg.	Cykle 1-6: 1 120 mg Cykle 7+: 1 500 mg	■	■
	karboplatyna	5 mg/ml/min i.v. co 3 tyg.	750 mg	■	■
	paklitaksel	175 mg/m ² p.c. i.v. co 3 tyg.	310 mg	■	■
CTH + DURV + OLA	durwalumab	Cykle 1-6: 1 120 mg i.v. co 3 tyg. Cykle 7+: 1 500 mg i.v. co 4 tyg.	Cykle 1-6: 1 120 mg Cykle 7+: 1 500 mg	■	■
	olaparyb	600 mg p.o. codziennie	16 800 mg	■	■
	karboplatyna	5 mg/ml/min i.v. co 3 tyg.	750 mg	■	■
	paklitaksel	175 mg/m ² p.c. i.v. co 3 tyg.	310 mg	■	■
CTH	karboplatyna	5 mg/ml/min i.v. co 3 tyg.	750 mg	■	■
	paklitaksel	175 mg/m ² p.c. i.v. co 3 tyg.	310 mg	■	■

* cykl 3 tyg. (1-6 cykl DURV; CTH) lub 4 tyg. (7+ cykl DURV; OLA)

Tabela 31 przedstawia oszacowane koszty poszczególnych terapii w przeliczeniu na cykl leczenia (3 lub 4 tyg. w zależności od fazy leczenia i/lub substancji czynnej) ponoszony przez płatnika w trakcie pierwszej linii leczenia EC (z/bez leczenia podtrzymującego).

Tabela 31. Koszty lekowe ponoszone w trakcie pierwszej linii leczenia EC.

Schemat dawkowania	Substancja czynna	Koszt terapii / cykl
CTH + DURV	durwalumab	Z RSS ■
		Bez RSS ■
	karboplatyna	Cykl 1-6 (3 tyg.): 168,38 zł
	paklitaksel	Cykl 1-6 (3 tyg.): 114,11 zł
CTH + DURV + OLA	durwalumab	Z RSS ■
		Bez RSS ■

Schemat dawkowania	Substancja czynna	Koszt terapii / cykl
CTH	olaparyb	Cykl 4 tyg.: Z RSS: [REDACTED]
		Cykl 4 tyg.: Bez RSS: [REDACTED]
	karboplatyna	Cykl 1-6 (3 tyg.): 168,38 zł
	paklitaksel	Cykl 1-6 (3 tyg.): 114,11 zł
	karboplatyna	Cykl 1-6 (3 tyg.): 168,38 zł
	paklitaksel	Cykl 1-6 (3 tyg.): 114,11 zł

* cykl 3 tyg. (1-6 cykl DURV; CTH) lub 4 tyg. (7+ cykl DURV; OLA)

Średni całkowity koszt leczenia jednej pacjentki w modelu obliczano na podstawie przedstawionych kosztów cyklicznych oraz rozkładu czasu do zakończenia leczenia, omówionego w Rozdziale 5.4.

6.3 Koszty podania/wydania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjentki po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku do stosowania doustnego lub krótkiego podania podskórnego/domięśniowego. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylną wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 76/2024/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Tabela 32. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do NFZ 76/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
Świadczenia z zakresu programów lekowych				
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,77 zł	191,44 zł
Świadczenia z zakresu chemioterapii				

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	1,77 zł	554,01 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,77 zł	320,37 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,77 zł	690,30 zł

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Durwalumab i cytostatyki (paklitaksel i karboplatyna) są podawane w infuzji dożylniej, natomiast olaparyb jest stosowany doustnie. Na tej podstawie w analizie podstawowej przyjęto, że:

- W schemacie CTH + DURV w fazie chemioterapii, w każdym 3-tygodniowym cyklu rozliczone będzie świadczenie „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 76/2024/DGL); założenie jest uzasadnione faktem, że wszystkie substancje czynne są podawane w tym samym, pojedynczym dniu cyklu, a zgodnie z Art. 27. ust. 6 Zarządzenia NFZ 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, w przypadku jednoczesnego zastosowania leków z programu lekowego oraz leków z katalogu chemoterapii, rozliczeniu podlegają świadczenia z katalogu świadczeń z programu lekowego
- Podanie CTH w ramieniu komparatora będzie rozliczane poprzez świadczenie „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” z „Katalogu świadczeń podstawowych” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL)
- Podanie durwalumabu (z olaparybem i bez olaparybu) w każdym 4-tygodniowym cyklu leczenia podtrzymującego rozliczone będzie w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 76/2024/DGL)
- Jako że olaparyb jest stosowany doustnie w skojarzeniu z durwalumabem, wydanie leku pacjentkom nie wiąże się z dodatkowym kosztem (jest wliczony w koszt świadczenia w celu podania durwalumabu); odsetek stosujących OLA nie przekracza w żadnym cyklu modelu odsetka leczonych durwalumabem, zatem nie występuje hipotetyczna sytuacja, w której część kohorty otrzymywałaby wyłącznie inhibitor PARP.

Podsumowanie przyjętych założeń zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 33. Koszty podania leków w fazie chemioterapii i leczenia podtrzymującego.

Strategia leczenia	Faza leczenia	Nazwa świadczenia	Cena świadczenia	Długość cyklu	Liczba świadczeń / cykl	Koszt / cykl
CTH + DURV + OLA CTH + DURV	Faza chemioterapii	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	861,49 zł	3 tyg.	1	861,49 zł
CTH + DURV + OLA CTH + DURV	Leczenie podtrzymujące	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	861,49 zł	4 tyg.	1	861,49 zł
CTH	Faza chemioterapii	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	690,30 zł	3 tyg.	1	690,30 zł

Średni całkowity koszt podania leków u jednej pacjentki obliczano na podstawie przedstawionych kosztów cyklicznych oraz rozkładu czasu do zakończenia leczenia, omówionego w Rozdziale 5.4.

6.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia porównywanymi interwencjami

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją produktów Imfinzi i Lynparza (leczenie w ramach programu lekowego), koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia CTH + DURV +/- OLA rozliczane będą poprzez świadczenie ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia wnioskowaną technologią pokrywa się z zakresem diagnostyki w obowiązującym programie leczenia chorych na raka endometrium (zał. B.148 do *MZ 18/09/2024*); w związku z powyższym, roczny koszt diagnostyki we wnioskowanym programie przyjęto zgodnie z wyceną świadczeń „5.08.08.0000225. Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 1 rok terapii” i „5.08.08.0000226. Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 2 i kolejny rok terapii” (zał. 2 do *NFZ 76/2024/DGL*), odpowiednio dla pierwszego i kolejnych lat leczenia w programie (zob. Tabela 34).

Tabela 34. Koszt diagnostyki w trakcie leczenia we wnioskowanym programie lekowym.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na miesięczny cykl modelu
Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 76/2024/DGL				
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 1 rok terapii	3 302,80	1,77 zł	5 845,96 zł	487,16 zł

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na miesięczny cykl modelu
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 2 i kolejny rok terapii	1 622,40		2 871,65 zł	239,30 zł

Koszty diagnostyki w programie naliczono w wysokości 1/12 rocznego ryczału, tj. 487,16 zł (1. rok) i 239,30 zł (2+ rok), w każdym miesięcznym cyklu przebywania pacjentek na leczeniu (zgodnie z krzywą czasu do zakończenia leczenia).

Dla strategii komparatora przyjęto, że w trakcie chemioterapii koszty związane z diagnostyką będą w pełni rozliczane w ramach świadczenia 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o wycenie 478,61 zł za każdy miesiąc leczenia (zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL). Wycenę miesięczną świadczenia przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Koszt diagnostyki w trakcie chemioterapii.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na cykl modelu
Załącznik Nr 1j do zarządzenia Nr 10/2024/DGL				
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,77 zł	478,61 zł	478,61 zł

przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Koszty diagnostyki w trakcie CTH w ramieniu komparatora naliczono w wysokości 478,61 zł w każdym miesiącu cyklu przebywania pacjentów na leczeniu (zgodnie ze średnim czasem trwania CTH; zob. Rozdział 5.4).

6.5 Koszty diagnostyki i monitorowania po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami

Koszty diagnostyki i monitorowania po zakończeniu aktywnego leczenia 1. linii i ew. leczenia podtrzymującego, obejmują fazy:

- Przed wystąpieniem progresji choroby (tj. w przypadkach, gdy zakończenie leczenia nastąpiło z innych przyczyn niż progresja)
- Po wystąpieniu progresji choroby.

W analizie założono, że pacjentki u których zakończono leczenie w ramach pierwszej linii przed progresją choroby w dalszym ciągu otrzymują opiekę w postaci monitorowania ich stanu zdrowia. Po progresji choroby u części pacjentek zostanie zastosowane dalsze leczenie systemowe (zob. Rozdział 6.7), natomiast u pozostałych pacjentek prowadzona będzie wyłącznie obserwacja stanu zdrowia.

Rodzaj i częstość wykonywania świadczeń zaczerpnięto z badania *DUO-E* oraz analizy *NICE TA963* dotyczącej leczenia dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny zaawansowanego raka endometrium z dMMR/MSI-H. W następnej tabeli przedstawiono częstości wykonywania świadczeń w stanie wolnym od progresji choroby oraz po progresji choroby.

Tabela 36. Cykliczne częstości świadczeń związanym z monitorowaniem stanu pacjentek w stanie wolnym od progresji choroby bez aktywnego leczenia oraz w po progresji choroby (*DUO-E*, *NICE TA963*).

Ramię leczenia	Porada ambulatoryjna (liczba świadczeń / mies.)	Badanie rezonansu magnetycznego (liczba świadczeń / mies.)
Okres przed progresją choroby		
CTH + DURV	■	■
CTH + DURV + OLA	■	■
CTH	■	■
Okres po progresji choroby		
CTH + DURV	■	■
CTH + DURV + OLA	■	■
CTH	■	■

Wycenę jednostkową uwzględnionych świadczeń przedstawia Tabela 37.

Tabela 37. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem po progresji choroby.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
Załącznik 5a do NFZ 57/2023/DSOZ			
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,77 zł	132,75 zł
Załącznik 1b do NFZ 57/2023/DSOZ			
MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	767	1,49 zł	1 142,83 zł

Kalkulację miesięcznego kosztu monitorowania choroby podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Miesięczny koszt monitorowania choroby po zakończeniu leczenia (przed i po progresji choroby).

Ramię leczenia	Okres przed progresją choroby (brak aktywnego leczenia)	Okres po progresji choroby
CTH + DURV	373,20 zł	417,12 zł
CTH + DURV + OLA	373,20 zł	417,12 zł
CTH	373,20 zł	294,64 zł

Miesięczny koszt monitorowania choroby w stanie PFS po zakończeniu leczenia oszacowano naliczając cyklicznie w okresie wyznaczonym poprzez różnicę krzywych PFS i TTOT, a koszt w stanie po progresji – w każdym miesiącu przebywania w stanie po progresji choroby wyznaczonym poprzez różnicę krzywych OS i PFS.

6.6 Koszty diagnostyki genetycznej (MSI/MMR)

Do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się pacjentki, u których wykonano diagnostykę MSI/MMR. Diagnostyka MSI i MMR może być przeprowadzona przy użyciu różnych metod (np. NGS, PCR), których koszt jest rozliczany poprzez sprawozdanie odpowiedniego świadczenia z katalogu produktów do sumowania (zał. 1 do NFZ 99/2024/DSOZ) lub – w sporadycznych przypadkach – katalogu zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (zał. 1 do NFZ 68/2023/DSOZ). Wyceny punktowe i monetarne świadczeń związanych z rozliczeniem badań genetycznych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Koszty świadczeń związanych z diagnostyką genetyczną chorób nowotworowych.

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu	Wartość monetarna	Źródło
podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005001)	649	1,84 zł	1 194,16 zł	NFZ 99/2024/DSOZ
złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005002)	1 298	1,84 zł	2 388,32 zł	NFZ 99/2024/DSOZ
zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005003)	2 434	1,84 zł	4 478,56 zł	NFZ 99/2024/DSOZ
kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych (kod: 5.10.00.0000041)	533	1,71 zł	910,59 zł	NFZ 68/2023/DSOZ
kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (kod: 5.10.00.0000043)	1 065	1,71 zł	1 821,18 zł	NFZ 68/2023/DSOZ

Częstość rozliczania poszczególnych świadczeń zaczerpnięto z danych NFZ (baza SWIAD) dotyczących liczby pacjentek z rozpoznaniem raka trzonu macicy (ICD-10: C54 wraz z podkodami) u których

wykonano badanie genetyczne, przedstawionych w analizie weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją dostarlimabu (Jemperli) w 2. linii leczenia zaawansowanego dMMR/MSI-H EC (AWA *Jemperli* 2024). W niniejszej analizie wykorzystano dane za ostatni rok (2023 r.), co jest uzasadnione objęciem w tym roku refundacją dostarlimabu w 2. linii leczenia chorych na raka endometrium (MZ 18/09/2024). Ponieważ u chorych leczonych dostarlimabem w ramach programu lekowego konieczne jest zidentyfikowanie dMMR/MSI-H, w analizie przyjęto konserwatywnie, że wykonane badania genetyczne u pacjentek z rakiem trzonu macicy w 2023 roku dotyczyły w zdecydowanej większości diagnostyki MSI/MMR, co potwierdza zauważalny wzrost liczby chorych, u których przeprowadzono badanie genetyczne, względem poprzednich lat (AWA *Jemperli* 2024). Dane za 2023 rok przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Liczba pacjentek z rozpoznaniem nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54 wraz z podkodami) w 2023 r., u których wykonano badanie genetyczne (źródło: baza SWIAD, AWA *Jemperli* 2024).

Dorośle pacjentki	2023
podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005001)	890
złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005002)	712
zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005003)	1 063
kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych (kod: 5.10.00.0000041)	90
kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (kod: 5.10.00.0000043)	10
łącznie	2 765

Powyższe liczebności posłużyły jako wagi do obliczenia średniego kosztu diagnostyki, w oparciu o koszty jednostkowe poszczególnych świadczeń (zob. Tabela 41).

Tabela 41. Średni koszt diagnostyki genetycznej MSI/MMR.

Świadczenie	Odsetek pacjentek, u których wykonano badanie	Koszt
podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005001)	32,2%	1 194,16 zł
złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005002)	25,8%	2 388,32 zł
zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005003)	38,4%	4 478,56 zł
kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych (kod: 5.10.00.0000041)	3,3%	910,59 zł
kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (kod: 5.10.00.0000043)	0,4%	1 821,18 zł
Średni koszt diagnostyki genetycznej	100,0%	2 757,38 zł

Według opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez AOTMiT (*AWA Jemperli 2024*), obecnie badania molekularne u chorych na raka endometrium wykonywane są głównie podczas diagnostyki wstępnej, tj. przed rozpoczęciem planowanego leczenia. W związku z powyższym, koszty diagnostyki genetycznej w EC potencjalnie nie są różniące między ramieniem wnioskowanej technologii a komparatorem. Jednakże w analizie podstawowej przyjęto bardziej konserwatywne podejście, uwzględniając koszt badania genetycznego w ramieniu CTH + DURV + OLA oraz u tych pacjentek w ramieniu CTH, które otrzymują dalsze aktywne leczenie po progresji choroby (tj. będą diagnozowane w celu ewentualnej kwalifikacji do zastosowania refundowanego obecnie dostarlimabu lub pembrolizumabu [MZ 18/09/2024] w terapii 2. linii).

Scenariusz, w którym nie uwzględniono kosztów diagnostyki genetycznej (uznając je za nieróżniące w związku z tym, że diagnostyka została przeprowadzona wcześniej, niezależnie od kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu) testowano w ramach analizy wrażliwości.

6.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano przyjmując założenie, że każdorazowe wystąpienie zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjentki. Założenie to jest spójne z definicją zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia uwzględnionych w modelu. Koszt hospitalizacji dla pozostałych zdarzeń niepożądanych oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodem w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania).

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 42. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl dla 2023 r.).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość pkt rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Anemia, neutropenia, obniżenie liczby neutrofili, obniżenie liczby limfocytów,	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11 611,79	1,84 zł	12 048,97zł ¹⁾

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość pkt rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
obniżenie liczby białych krwinek	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4 062,34		
	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	797,66		
Nadciśnienie	E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	773	6 074,25		11 176,62 zł
Zatorowość płucna	D16 Zator płucny	18 068	5 238,77		9 639,34 zł
Hipokaliemia ²	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 910	1 934,16		3 558,85 zł

1) na podstawie średniej ważonej liczby hospitalizacji i wartości jednostek hospitalizacji;

2) najbardziej aktualne dane dostępne za 2022 r.

Dla zdarzeń związanych z chorobami krwi przyjęto jednakowy koszt hospitalizacji. Związane jest to z brakiem możliwości odnalezienia dedykowanych im grup JGP, przez co arbitralnie przypisano im grupy, w których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji w zbliżonym zakresie jednostek chorobowych. Powyższe wyceny wraz z częstościami występowania zdarzeń niepożądanych posłużyły do obliczenia całkowitego kosztu leczenia AEs.

Koszty zdarzeń niepożądanych dla każdej z uwzględnionych terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Schemat leczenia	Koszt leczenia AEs
CTH + DURV	5 392,51 zł
CTH + DURV + OLA	6 837,99 zł
CTH	5 227,70 zł

Koszty zdarzeń niepożądanych naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu obliczeniowym modelu.

6.1 Koszty kolejnych linii aktywnego leczenia po wystąpieniu progresji choroby

Pacjentki, u których nastąpiła progresja choroby po terapii w ramach pierwszej linii leczenia mogą kontynuować leczenie w ramach terapii refundowanych w ramach programu lekowego B.148 lub z katalogu chemioterapii lub otrzymać najlepszą opiekę wspomagającą w postaci obserwacji stanu zdrowia. W

badaniu *DUO-E*, łącznie u [] pacjentek wystąpiła progresja choroby niezakończona zgonem, z czego przynajmniej jedną linię dalszego leczenia rozpoczęło [] pacjentek ([] dane dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem). Odsetek leczonych po progresji oraz strukturę dalszego leczenia zaczerpnięto z badania *DUO-E*, przy czym w adaptacji polskiej modelu uwzględniono wyłącznie terapie refundowane ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu. Aktualnie w programie lekowym B.148 pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium ze zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii zawierającego platynę mogą otrzymać monoterapię dostarlimabem lub pembrolizumabem, przy czym zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego u chorych z EC możliwe jest zastosowanie wyłącznie jednej linii immunoterapii (zob. *APD Imfinzi 2024*). Pacjentki niespełniające kryteriów kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego mogą otrzymać leczenie schematami chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna), paklitakselu lub doksorubicyny. Ponadto u części pacjentek zostanie wdrożone leczenie radioterapią.

Aby zachować średnią liczbę otrzymanych linii leczenia przez pacjentkę na poziomie z badania *DUO-E*, udziały schematów uwzględnionych w warunkach polskich przeskalowano (zwiększono) proporcjonalnie (zob. Tabela 44).

Tabela 44. Udziały substancji leczniczych stosownych w dalszych liniach leczenia (z uwzględnieniem schematów refundowanych w Polsce).

Schemat leczenia	CTH + DURV	CTH + DURV + OLA	CTH
Subpopulacja dMMR			
Pembrolizumab	[]	[]	[]
Dostarlimab	[]	[]	[]
Karboplatyna	[]	[]	[]
Paklitaksel	[]	[]	[]
Doksorubicyna	[]	[]	[]
Cisplatyna	[]	[]	[]
Radioterapia	[]	[]	[]
Subpopulacja pMMR			
Karboplatyna	[]	[]	[]
Paklitaksel	[]	[]	[]
Doksorubicyna	[]	[]	[]
Cisplatyna	[]	[]	[]

Schemat leczenia	CTH + DURV	CTH + DURV + OLA	CTH
Radioterapia	I	■	■

Ceny jednostkowe leków aktualnie refundowanych z ramach programu lekowego B.148 (pembrolizumab, dostarlimab) oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2023 r. (DGL 01/03/2024) i Uchwały Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV). Ceny jednostkowe karboplatyny, paklitakselu, doksorubicyny i cisplatyny przyjęto na podstawie danych publikowanych przez Departament Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia do lipca 2024 r. (DGL 25/09/2024), co przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 45. Oszacowane koszty jednostkowe substancji czynnych refundowanych w ramach programu lekowego B.148. (DGL 01/03/2024, UR NFZ 5/2024/IV) oraz chemioterapii (DGL 25/09/2024).

Substancja czynna	Cena jednostkowa
Pembrolizumab	69,36 zł/mg
Dostarlimab	27,25 zł/mg
Karboplatyna	0,2245 zł/mg
Paklitaksel	0,3684 zł/mg
Doksorubicyna	0,6491 zł/mg
Cisplatyna	0,5298 zł/mg

Koszty podania leków przyjęto zgodnie z ogólnymi założeniami w rozdziale 6.3 – podsumowanie w kolejnej tabeli.

Tabela 46. Koszty świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych (NFZ 76/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).

Substancja czynna	Sposób podania	Nazwa świadczenia	Wartość punktu	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
Pembrolizumab	i.v.	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł/pkt	861,49 zł
Dostarlimab	i.v.				
Karboplatyna	i.v.	hospitalizacja jednego dnia związana	390		690,30 zł

Substancja czynna	Sposób podania	Nazwa świadczenia	Wartość punktu	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
Paklitaksel	i.v.	z podaniem leku z części A katalogu leków			
Doksorubicyna	i.v.				
Cisplatyna	i.v.				

Dawkowanie pembrolizumabu i dostarlimabu przyjęto zgodnie z zaleceniami w aktualnym programie lekowym raka endometrium (MZ 18/09/2024), natomiast dawkowanie karboplatyny i paklitakselu zaczerpnięto z badania DUO-E. Dawkowanie doksorubicyny i cisplatyny przyjęto na podstawie ChPL (*ChPL Doxorubicinum Accord*, *ChPL Cisplatin Actavis*). Szczegóły podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 47. Schematy dawkowania terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia EC.

Schemat leczenia	Dawkowanie	RDI	Dawka leku na 3 tygodnie
Pembrolizumab	200 mg i.v. co 3 tyg.	100%	400 mg
Dostarlimab	500 mg i.v. co 3 tyg.		500 mg
Karboplatyna	5 mg/ml/min i.v. co 3 tyg.		750 mg
Paklitaksel	175 mg/m ² co 3 tyg.		313 mg
Doksorubicyna	60-75 mg/m ² co 3 tyg.		107 mg
Cisplatyna	50-120 mg/m ² co 3 tyg.		90 mg

Wartości względnej intensywności dawkowania (RDI) przyjęto konserwatywnie w wysokości 100%.

Średni czas trwania leczenia dla poszczególnych substancji czynnych przyjęto na podstawie odnalezionych danych literaturowych, co przedstawia Tabela 48.

Tabela 48. Średni czas stosowania substancji czynnych w ramach dalszego leczenia.

Schemat leczenia	Średni czas leczenia	Źródło
Pembrolizumab	7,2 mies.	Makker 2022
Dostarlimab	8,1 mies.	Oaknin 2020
Karboplatyna	3,2 mies.	Coleman 2023
Paklitaksel	3,2 mies.	
Doksorubicyna	3,2 mies.	
Cisplatyna	3,2 mies.	

Koszt radioterapii przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją” z Katalogu radioterapii (zał. 1d do NFZ 37/2024/DSOZ); zob. Tabela 49.

Tabela 49. Koszt jednostkowy radioterapii paliatywnej (NFZ 37/2024/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024).

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Cena punktu rozliczeniowego	Wartość monetarna świadczenia
Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	5.07.01.0000059	2 812	1,55 zł	4 358,60 zł

Ostatecznie, średni koszt dalszego aktywnego leczenia przypadający na jedną pacjentkę z progresją choroby niezakończoną zgonem, obliczano jako sumę iloczynów:

- Odsetka pacjentek z progresją niezakończoną zgonem, które otrzymały dalsze leczenie (██████ na podstawie badania DUO-E)
- Udziału poszczególnych terapii dalszych linii, zależnie od wcześniejszej terapii i statusu molekularnego guza (zob. Tabela 44)
- Miesięcznego kosztu poszczególnych schematów dalszej linii leczenia (obliczonego na podst. Tabela 45-Tabela 47 i Tabela 49)
- Średniego czasu stosowania poszczególnych schematów dalszej linii leczenia (zob. Tabela 48),

przy czym odsetka progresji niezakończonych zgonem wśród wszystkich epizodów progresji choroby przyjęto na poziomie ██████ zgodnie z badaniem DUO-E.

Oszacowane koszty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Całkowite koszty dalszych linii leczenia EC w przeliczeniu na pacjentkę z progresją niezakończoną zgonem, w podziale na stosowaną interwencję i status molekularny guza.

Ramię leczenia	Subpopulacja dMMR	Subpopulacja pMMR
CTH + DURV	7 886,10 zł	-
CTH + DURV + OLA	-	8 152,95 zł
CTH	107 316,10 zł	7 606,13 zł

Koszt dalszego leczenia systemowego naliczano jednorazowo w momencie przejścia do stanu progresji choroby (z uwzględnieniem odsetka progresji niezakończonych zgonem).

6.2 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbyna się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie raportu w sprawie ustalenia taryfy świadczeń AOTMiT WT.521.5.2022 dotyczącego ustalenia wyceny świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów w zależności od formy opieki paliatywnej.

Opieka paliatywna w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym

W przypadku opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego lub w ramach hospicjum domowego konieczne jest przeprowadzenie kwalifikacji pacjenta. W ramach analizy AOTMiT uwzględniono koszty związane z infrastrukturą, wynagrodzeniami, transportem oraz wynagrodzeniami za czas dojazdu. Szczegółowe zestawienie kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 51. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Kategoria kosztowa	Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego	Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego
Infrastruktura	48,78 zł	8,13 zł
Wynagrodzenie	127,36 zł	136,35 zł
Transport	nd.	30,30 zł
Wynagrodzenie za czas dojazdu	nd.	104,99 zł
łącznie koszt	176,14 zł	279,77 zł

Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnego oszacowano na 176,14 zł, a do hospicjum domowego – 279,77 zł. W oszacowaniu przyjęto, że porada kwalifikacyjna będzie wykonywana jednorazowo przed rozpoczęciem opieki końca życia.

W kolejnym kroku określono wydatki związane z przebywaniem pacjentek w oddziale/hospicjum w przeliczeniu na osobodzień. Poszczególne kategorie kosztowe przedstawia Tabela 52

Tabela 52. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Kategoria kosztowa	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
Pobyt	656,12 zł	94,56 zł
Leki	23,13 zł	0,25 zł
Wyroby medyczne	5,91 zł	1,89 zł
Procedury medyczne	18,23 zł	0,58 zł

Kategoria kosztowa	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
Wolontariusze	23,43 zł	nd.
Transport	nd.	11,78 zł
łączy koszt	726,82 zł	109,05 zł

W analizie AOTMiT koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum domowym oszacowano na 726,82 zł, natomiast osobodzień w hospicjum domowym obliczono jako równy 109,05 zł.

Średnią liczbę osobodni określono na podstawie danych z AOTMiT WT.521.5.2022 o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym w latach 2017–2022 (zob. Tabela 53).

Tabela 53. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Długość pobytu	Liczba pacjentów	
	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
30 dni	26 904	22 483
60 dni	4 834	10 164
90 dni	1 789	5 765
120 dni	937	3 924
150 dni	522	2 764
180 dni	351	2 230
210 dni	262	1 750
240 dni	188	1 483
270 dni	146	1 342
300 dni	120	1 258
330 dni	107	1 512
365 dni	413	6 120
Średni ważony czas pobytu	51,2 dni	119,8 dni

Średnia liczba osobodni w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym w latach 2017–2022 wynosiła 51,2 dni, natomiast w hospicjum domowym – 119,8 dni.

W przypadku pacjentów otrzymujących opiekę końca życia w oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym uwzględniono koszty związane z żywieniem dojelitowym oraz żywieniem pozajelitowym u pacjentów, którzy nie są w stanie odżywiać się samodzielnie. W analizie AOTMiT

WT.521.5.2022 koszt żywienia dojelitowego oszacowano na 184,68 zł, natomiast koszt kompletnego żywienia pozajelitowego na 369,36 zł.

Do oszacowania liczby świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym pacjentów w trakcie opieki terminalnej wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów o liczbie zgonów w 2023 r. z powodu chorób nowotworowych (*KRN 2024*). W obliczeniach założono, że świadczenia związane z żywieniem pacjentów inną drogą niż doustną będą dotyczyły wyłącznie pacjentów z nowotworami jamy ustnej, gardła, przełyku, głowy i szyi, którym odpowiadają kody ICD-10: C00-C15. Łączna liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych wynosiła 89 066, w tym 4 586 (5,1%) zgonów dotyczyła chorób nowotworowych o kodach ICD-10: C00-C15. Jako że średnia liczba osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wynosiła 51,2 dni oszacowano, że średnia liczba świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym wynosi 2,6.

W badaniu *Domagała 2019* określono, że kompleksowe żywienie pozajelitowe może być stosowane przez nie więcej niż 2 miesiące. Na podstawie danych o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (zob. Tabela 53) oszacowano, że kompletne żywienie pozajelitowe otrzyma 13,2% pacjentów, co przekłada się na średnie zużycie 6,8 świadczeń związanych z żywieniem.

Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne			
Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnego	176 zł	1	176 zł
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	727 zł	51,2	37 236 zł
Żywienie dojelitowe	185 zł	2,6	487 zł
Kompletne żywienie pozajelitowe	369 zł	6,8	2 502 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			40 401 zł
Hospicjum domowe			
Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego	280 zł	1	280 zł
Osobodzeń w hospicjum domowym	109 zł	119,8	13 069 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			13 349 zł

Całkowity koszt opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym oszacowano na 40 401 zł, natomiast dla hospicjum domowego obliczono całkowity koszt równy 13 349 zł.

Opieka paliatywna w poradni medycyny paliatywnej

Koszty związane ze świadczeniami w ramach poradni medycyny paliatywnej w analizie AOTMiT WT.521.5.2022 oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia do 30 czerwca 2024 r. Szczegółowe zestawienie świadczeń składających się na opiekę paliatywną wraz z kosztami przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.

Nazwa świadczenia	Infrastruktura	Wynagrodzenia	Leki	Procedury medyczne	Wyroby medyczne	Całkowity koszt
Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	32,52 zł	96,81 zł	7,55 zł	11,87 zł	2,61 zł	151,36 zł
Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej	32,52 zł	48,04 zł	7,24 zł	11,11 zł	18,77 zł	117,68 zł
Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej	48,78 zł	62,55 zł	–	–	0,62 zł	111,95 zł
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	56,91 zł	117,48 zł	–	–	–	174,39 zł

Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej rozliczana jest jednorazowo przy przyjęciu pacjenta do poradni. Częstość wykonywania pozostałych świadczeń określono na podstawie Uchwał Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV), które zawierają dane o liczbie wizyt i porad w ramach poradni medycyny paliatywnej, co zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 56. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 5/2024/IV)

Kategoria	Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej
Liczba świadczeń	50 479	318
Liczba świadczeniobiorców	11 392	97
Liczba świadczeń na jednego świadczeniobiorcę	4,4	3,3

W kalkulacjach przyjęto założenie, że 50% pacjentów otrzymujących poradę lekarską skorzysta z porady psychologa.

Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w poradni medycyny paliatywnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	151 zł	4,4	671 zł
Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej	118 zł	3,3	386 zł
Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej	112 zł	2,2	248 zł
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	174 zł	1	174 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			1 479 zł

Koszt opieki końca życia

Poniżej przedstawiono uśredniony koszt opieki końca życia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego. Na podstawie liczby osób, którym udzielono świadczenia zamieszczone w Uchwale Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (*UR NFZ 5/2024/IV*) określono u jakiego odsetka pacjentów stosowane są poszczególne formy opieki paliatywnej, co przedstawia Tabela 58.

Tabela 58. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (*UR NFZ 5/2024/IV*).

Forma opieki paliatywnej	Liczba osób, którym udzielono świadczeń w 2023 r.	Udział
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	42 485	34,9%
Poradnia medycyny paliatywnej	11 780	9,7%
Hospicjum domowe	67 401	55,4%
Łącznie	121 666	100%

Z uzyskanych danych wynika, że w 2023 r. ponad połowa świadczeniobiorców otrzymała opiekę paliatywną w warunkach domowych. Powyższe udziały wykorzystano do obliczenia średniego kosztu opieki terminalnej w Polsce, co przedstawia kolejna tabela.

Tabela 59. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.

Forma opieki paliatywnej	Udział	Całkowity koszt opieki
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	34,9%	40 401,35 zł
Poradnia medycyny paliatywnej	9,7%	13 348,87 zł

Forma opieki paliatywnej	Udział	Całkowity koszt opieki
Hospicjum domowe	55,4%	1 478,91 zł
Średni koszt opieki paliatywnej		21 646,15 zł

Koszt opieki paliatywnej w Polsce oszacowano na 21 646,15 zł. Koszt ten był naliczany w modelu ekonomiczny jednorazowo, w momencie śmierci pacjentki.

7 Walidacja modelu

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają, aby w celu oceny wiarygodności modelowania przeprowadzone zostały następujące rodzaje walidacji:

- walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu,
- walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych,
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie projekcji modelu ekonomicznego z długookresowymi wynikami badań klinicznych.

7.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

- testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- analiza kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu przedstawiono w Rozdziale 14.4.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmiany kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu całkowitego,
- wzrost/redukcja użyteczności stanów zdrowotnych prowadziło do zwiększenia/zmniejszenia efektów zdrowotnych (QALY),
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmiany osiągniętych wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 10.

7.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania durwalumabu we wskazaniu leczenia raka endometrium (zob. Rozdział 14.2).

7.3 Walidacja zewnętrzna

Z wyjątkiem badania rejestracyjnego *DUO-E* nie odnaleziono innych badań długookresowych, których wyniki można porównać z projekcjami modelu ekonomicznego dla rozważanej interwencji. Z tego względu w celu porównania otrzymanych wyników zdrowotnych dla leku Imfinzi posłużono się danymi z podwójnie zaślepionego (*double-blinded*), badania III fazy z randomizacją *RUBY* (*Mirza 2023*) porównującego zastosowanie dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (DOSTAR+CP) i placebo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (PBO+CP) u pacjentek z nowozdiagnozowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium w stadium III lub IV wg skali FIGO. W badaniu randomizacji poddano 494 pacjentki. Wśród wszystkich pacjentek cechę dMMR/MSI-H potwierdzono u 118 chorych. Wśród wszystkich pacjentek do terapii dostarlimabem włączono 245 chorych, z czego w podgrupie dMMR-MSI-H leczenie dostarlimabem dostało 53 pacjentek. W ramach walidacji zewnętrznej porównano efekty leczenia schematami chemioterapii w badaniu *RUBY* i modelu ekonomicznego dla populacji ITT, w podgrupie dMMR i pMMR.

Drugim źródłem danych wykorzystanym do walidacji modelowanych danych jest publikacja *Miller 2020* przedstawiająca wyniki ostatecznej analizy przeżycia całkowitego i występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu *GOGO209*. Jest to badanie III fazy, *open-label*, z randomizacją porównujące leczenie karboplatiną w skojarzeniu z paklitakselem (CP) i paklitakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i

cisplatyną (CPT+DP) w leczeniu pacjentek z rakiem endometrium w stadium III-IV w stanie sprawności ECOG 0-2. W badaniu wzięło udział 1 381 pacjentek, z czego u 1 002 porównywano wyniki dotyczące OS. Spośród wszystkich pacjentek u 664 zastosowano leczenie CP, natomiast pozostałych (n = 640) leczono schematem CPT-DP.

Zebrane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Porównanie efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym i literaturze.

Ramię leczenia	Populacja	Punkty końcowe ¹⁾	Model ekonomiczny
CP	Badanie <i>RUBY</i> , pacjentki leczone w ramach pierwszej linii choroby zaawansowanej, N = 494, w tym: Populacja całkowita - DOSTAR+CP (n = 245) - PBO+CP (n = 249) - dMMR-MSI-H (n = 118) - pMMR-MSS (n = 376) Podgrupa dMMR-MSI-H - DOSTAR+CP (n = 53) - PBO+CP (n = 65)	Czas wolny od progresji choroby <u>Populacja dMMR-MSI-H</u> po 12 mies.: 24,6% po 24 mies.: 18,1% (95% CI: 13,0-23,9) <u>Populacja pMMR-MSS</u> po 12 mies.: 30,6% po 24 mies.: 18,8% (95% CI: 12,8-25,7) Czas przeżycia całkowitego <u>Populacja dMMR-MSI-H</u> po 12 mies.: 79,3% po 24 mies.: 58,7% (95% CI: 43,4-71,2) <u>Populacja pMMR-MSS</u> po 12 mies.: 81,7% po 24 mies.: 55,1% (95% CI: 46,8-62,5)	Czas wolny od progresji choroby <u>Populacja dMMR</u> po 12 mies.: 43,9% po 24 mies.: 27,8% <u>Populacja pMMR</u> po 12 mies.: 39,6% po 24 mies.: 12,0% Czas przeżycia całkowitego <u>Populacja dMMR</u> po 12 mies.: 75,5% po 24 mies.: 54,4% <u>Populacja pMMR</u> po 12 mies.: 79,9% po 24 mies.: 61,3%
		Czas wolny od progresji choroby Mediana: 13,2 miesiąca po 12 mies.: 53,9% po 24 mies.: 37,4% po 60 mies.: 30,2% po 120 mies.: 24,4% Czas przeżycia całkowitego Mediana: 37,0 miesiąca po 12 mies.: 78,9% po 24 mies.: 60,1% po 60 mies.: 39,9% po 120 mies.: 31,3%	Czas wolny od progresji choroby Mediana: 10 miesiąca po 12 mies.: 39,4% po 24 mies.: 12,0% po 60 mies.: 1,7% po 120 mies.: 0,4% Czas przeżycia całkowitego Mediana: 34 miesiąca po 12 mies.: 79,9% po 24 mies.: 61,3% po 60 mies.: 31,9% po 120 mies.: 15,8%

¹⁾ dane po 12 miesiącach odczytano z krzywych Kaplana-Meiera w publikacji *Mirza 2023*

W badaniu *Mirza 2023* w podgrupie dMMR-MSI-H, odsetek wolny od progresji choroby po 12 i 18 miesiącach wyniósł kolejno 24,6% i 18,8%, natomiast w modelu – 43,9% i 27,8%. Większą zbieżność

uzyskano w podgrupie pMMR, gdzie po 24 miesiącu odsetki PFS wynoszą 18,8% w badaniu *RUBY* i 12,0% w modelu ekonomicznym. Dla przeżycia całkowitego w populacji pacjentek z dMMR różnica między badaniem *RUBY* a modelem w 12 miesiącu wynosi 3,8 p.p., a w 24 miesiącu – 4,3 p.p. W podgrupie pMMR różnica między badaniem *RUBY* a modelem w 12 miesiącu wynosi 1,8 p.p., a w 24 miesiącu – 4,2 p.p. (wyższe przeżycie w modelu ekonomicznym).

Porównując wyniki badania *GOGO209* i wartości estymowane w modelu ekonomicznym, zarówno mediany OS jak i PFS mają zbliżone do siebie wartości. Przeżycie całkowite pacjentek po 12 i 24 miesiącach różni się o nie więcej niż 1,2 p.p. W przypadku PFS w każdym porównywanym punkcie czasowym przeżycie wolne od progresji choroby było niższe niż raportowane w publikacji *Miller 2020*.

Podsumowując przeprowadzoną walidację zewnętrzną należy uznać, że wykorzystany w analizie model ekonomiczny został pozytywnie zwalidowany z danymi z innych badań klinicznych. Prognozy czasu przeżycia całkowitego, stanowiące kluczowy element analizy, są w świetle odnalezionych dowodów naukowych wiarygodne, pozytywnie również należy ocenić wybór metody ekstrapolacji wyników z badania *DUO-E*.

8 Zestawienie parametrów modelu

8.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	<i>AOTMiT 2016</i>
Horyzont czasowy	dożywotni	założenie własne
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	założenie własne
Roczna stopa dyskonta kosztów	5,0%	<i>AOTMiT 2016</i>
Roczna stopa dyskonta wyników	3,5%	<i>AOTMiT 2016</i>
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek pacjentki	■	Badanie <i>DUO-E</i>
Średnia masa ciała	■	Badanie <i>DUO-E</i>

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Średnia powierzchnia ciała (BSA)		Badanie DUO-E
Parametry kliniczne		
Krzywa PFS dla CTH + DURV (dMMR)	model <i>sklejany (spline)</i> z dwoma węzłami	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania DUO-E
Krzywa PFS dla CTH (dMMR)	model <i>sklejany (spline)</i> z jednym węzłem	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania DUO-E
Krzywa PFS dla CTH + DURV + OLA (pMMR)	model log-logistyczny	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania DUO-E
Krzywa PFS dla CTH (pMMR)	model log-logistyczny	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania DUO-E
Krzywa OS dla CTH + DURV (dMMR)	model log-normalny	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania DUO-E
Krzywa OS dla CTH (dMMR)	model log-normalny	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania DUO-E
Krzywa OS dla CTH + DURV + OLA (pMMR)	model log-logistyczny	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania DUO-E
Krzywa OS dla CTH (pMMR)	model log-logistyczny	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meiera z badania DUO-E
CTH + DURV, hazard zakończenia leczenia DURV (dMMR)		Model wykładniczy w oparciu o medianę TDT z DUO-E
CTH + DURV + OLA, hazard zakończenia leczenia DURV (pMMR)		Model wykładniczy w oparciu o medianę TDT z DUO-E
CTH + DURV + OLA, hazard zakończenia leczenia OLA (pMMR)		Model wykładniczy w oparciu o medianę TDT z DUO-E
Średnia liczba cykli CTH (CTH + DURV, dMMR)		Badanie DUO-E
Średnia liczba cykli CTH (CTH, dMMR)		Badanie DUO-E
Średnia liczba cykli CTH (CTH + DURV + OLA, dMMR)		Badanie DUO-E
Średnia liczba cykli CTH (CTH, pMMR)		Badanie DUO-E
Częstość występowania AE st. ≥3	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 19, Rozdział.5.5)	Badanie DUO-E
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby		Badanie DUO-E (wyniki niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę)
Użyteczność w okresie po progresji choroby		Badanie DUO-E (wyniki niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę)
Korekta użyteczności związana z wiekiem	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 24, Rozdział 5.6.3)	Golicki 2021

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs w ramieniu CTH + DURV, stan przed progresją choroby	-0,0135	Na podstawie danych literaturowych (zob. Tabela 25, Rozdział 5.6.3)
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs w ramieniu CTH + DURV + OLA, stan przed progresją choroby	-0,0175	Na podstawie danych literaturowych (zob. Tabela 25, Rozdział 5.6.3)
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs w ramieniu CTH, stan przed progresją choroby	-0,0095	Na podstawie danych literaturowych (zob. Tabela 25, Rozdział 5.6.3)
Parametry kosztowe		
Koszt jednostkowy opakowania Imfinzi, 1 fiol. a 10 ml	z RSS: [REDACTED] bez RSS: [REDACTED]	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Koszt jednostkowy opakowania Imfinzi, 1 fiol. a 2,4 ml	z RSS: [REDACTED] bez RSS: [REDACTED]	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Koszt jednostkowy opakowania Lynparza, 56 tab. a 100 mg	z RSS: [REDACTED] bez RSS: [REDACTED]	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Koszt jednostkowy opakowania Lynparza, 56 tab. a 150 mg	z RSS: [REDACTED] bez RSS: [REDACTED]	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Koszt jednostkowy karboplatyny	0,2245 zł/mg	DGL 25/09/2024
Koszt jednostkowy paklitakselu	0,3684 zł/mg	DGL 25/09/2024
Zużycie leków (Dawkowanie i RDI)	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 30, Rozdział 6.2)	Wnioskowany program lekowy (APD Imfinzi 2024), ChPL Imfinzi, ChPL Lynparza, badanie DUO-E
Koszty podania / wydania leków	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 33, Rozdział 6.3)	NFZ 76/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024
Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 34 i Tabela 35, Rozdział 6.4)	NFZ 76/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024
Koszt diagnostyki i monitorowania w po zakończeniu leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 38, Rozdział 6.5)	NFZ 57/2023/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024, badanie DUO-E, NICE TA963
Koszty diagnostyki genetycznej	2 757,38 zł	AWA Jemperli 2024, NFZ 99/2024/DSOZ, NFZ 68/2023/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024
Koszt dalszych linii leczenia na pacjentkę z progresją niezakończoną zgonem	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 50, Rozdział 6.7)	Badanie DUO-E, DGL 01/03/2024, UR NFZ 5/2024/IV, DGL 25/09/2024, NFZ 76/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024, ChPL Doxorubicinum Accord, ChPL Cisplatin Actavis, MZ 18/09/2024, Makker 2022, Oaknin 2020, Coleman 2023

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Odsetek progresji niezakończonych zgonem spośród wszystkich progresji choroby		Badanie <i>DUO-E</i> , dane niepublikowane
Koszty jednostkowe leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 42, Rozdział 6.7)	opracowanie danych NFZ zamieszczonych na statystyki.nfz.gov.pl , Badanie <i>DUO-E</i> , AOTMiT WT.543.5.2024
Koszty opieki końca życia	21 646,15 zł	UR NFZ 5/2024/IV, AOTMiT WT.521.5.2022
Inne parametry		
Wagi subpopulacji dMMR i pMMR w łącznej populacji docelowej		Zgodnie z prognozowanym udziałem subpopulacji w liczbie leczonych immunoterapią- założenie własne na podst. <i>BIA Imfinzi 2024</i>

Wyniki analizy w wariancie podstawowym przedstawiono w Rozdziale 9.

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na jednokierunkową (w której modyfikowano pojedyncze parametry modelu ekonomicznego) oraz analizę scenariuszową (w której testowano alternatywne założenia analizy, opcje wyboru (np. typ krzywej przeżycia) lub modyfikowano jednocześnie kilka parametrów modelu).

8.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Analizę jednokierunkową wykonano dla 179 parametrów zdefiniowanych w modelu (przy czym nie wszystkie parametry były używane w analizie podstawowej) – dla zachowania przejrzystości opisu w raporcie przedstawiono wyniki dla 10 parametrów, których wpływ na wartość wskaźnika ICUR był największy; listę ww. parametrów wraz z wartościami skrajnymi zestawiono w poniższej tabeli. Warianty minimalne i maksymalne testowanych parametrów przyjęto jako górna i dolna granica 95% przedziału ufności dla wartości uwzględnionych w analizie podstawowej.

Tabela 62. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Nr	Parametr	Wartość podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
1	CTH + DURV, hazard zakończenia leczenia DURV			

Nr	Parametr	Wartość podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
2	CTH + DURV + OLA, hazard zakończenia leczenia DURV	■	■	■
3	Stopa dyskontowania wyników	0,035	0,032	0,039
4	CTH + DURV + OLA, hazard zakończenia leczenia OLA	■	■	■
5	Użyteczność w stanie PFS	■	■	■
6	Odsetek leczonych PEMBRO po progresji (strategia CTH, dMMR)	■	■	■
7	Stopa dyskontowania kosztów	0,050	0,045	0,055
8	Użyteczność w stanie progresji choroby	■	■	■
9	Koszt hospitalizacji w celu podania leku	861,49 zł	708,51 zł	1 047,52 zł
10	Odsetek leczonych DOSTAR po progresji (strategia CTH, dMMR)	■	■	■

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.1. Pełna lista testowanych parametrów i ich wpływ na wyniki jest dostępna w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'OWSA weighted').

8.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Listę scenariuszy testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawia Tabela 63. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 63. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
1	dyskontowanie 0% (koszty) i 0% (wyniki)	Dyskontowanie kosztów: 5% / rok	Dyskontowanie kosztów / wyników: 0% / rok	Zgodnie z AOTMiT 2016
2	dyskontowanie 5% (koszty) i 5% (wyniki)	Dyskontowanie wyników: 3,5% / rok	Dyskontowanie kosztów / wyników: 5% / rok	
3	horyzont analizy: 10 lat	Dożywotni (37,4 lat)	10 lat	Pośredni horyzont czasowy, testowany w związku z koniecznością ekstrapolacji danych z badania DUO-E
4	horyzont analizy: 15 lat		15 lat	
5	horyzont analizy: 20 lat		20 lat	
6	model OS- wykładniczy	model log-normalny (dMMR) / log-logistyczny (pMMR)	model wykładniczy (dMMR i pMMR)	Alternatywne oszacowanie czasu OS w modelu ekonomicznym
7	model OS- Weibulla		model Weibulla (dMMR i pMMR)	

Nr	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
8	model OS- log-logistyczny		model log-logistyczny (dMMR i pMMR)	
9	model OS- log-normalny		model log-normalny (dMMR i pMMR)	
10	model OS- Gompertza		model Gompertza (dMMR i pMMR)	
11	model OS- uogólniony gamma		Model uogólniony gamma (dMMR i pMMR)	
12	model OS- gamma		model gamma (dMMR i pMMR)	
13	model PFS- wykładniczy	model <i>sklejany (spline)</i> z dwoma węzłami (dMMR, DURV + CTH) / z jednym węzłem (CTH)	model wykładniczy (dMMR i pMMR)	Alternatywne oszacowanie czasu PFS w modelu ekonomicznym
14	model PFS- Weibulla		model Weibulla (dMMR i pMMR)	
15	model PFS- log-logistyczny		model log-logistyczny (dMMR i pMMR)	
16	model PFS- log-normalny		Model log-normalny (dMMR i pMMR)	
17	model PFS- Gompertza		model Gompertza (dMMR i pMMR)	
18	model PFS- uogólniony gamma	model log-logistyczny (pMMR)	model uogólniony gamma (dMMR i pMMR)	
19	model PFS- gamma		model gamma (dMMR i pMMR)	
20	model TDT- wykładniczy		model TDT – wykładniczy (dMMR i pMMR)	
21	model TDT- Weibulla	Model wykładniczy w oparciu o medianę TDT (dMMR i pMMR)	model Weibulla (dMMR i pMMR)	Alternatywne oszacowanie czasu TDT w modelu ekonomicznym
22	model TDT- log-logistyczny		model log-logistyczny (dMMR i pMMR)	
23	model TDT- log-normalny		model log-normalny (dMMR i pMMR)	
24	model TDT- Gompertza		model Gompertza (dMMR i pMMR)	
25	model TDT- uogólniony gamma		model uogólniony gamma (dMMR i pMMR)	
26	model TDT- gamma		model gamma (dMMR i pMMR)	
27	czas leczenia na poziomie mediany TDT		mediana TDT (dMMR i pMMR)	

Nr	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
28	nieuwzględnienie kosztów diagnostyki genetycznej	tak (koszty uwzględnione)	nie (koszty nieuwzględnione)	Wariant uzasadniony faktem, że diagnostyka genetyczna wykonywana jest głównie w diagnostyce wstępnej, tj. niezależnie od kwalifikacji pacjentek do programu (na podst. opinii ekspertów w AWA Jemperli 2024), zatem koszt testowania nie będzie różniący
29	RDI = 100% dla wszystkich leków	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 30, Rozdział 6.2)	100%	Scenariusz z założeniem dawek planowych
30	bez korekty połowy cyklu	zastosowana korekta połowy cyklu	brak korekty połowy cyklu	Założenie własne
31	zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego	▪ PFS: [REDACTED] ▪ PD: [REDACTED]	▪ PFS: 0,817 ▪ PD: 0,779	Thurgar 2021
32	wagi populacji dMMR i pMMR zgodnie z epidemiologią	Zgodnie z udziałem w liczbie leczonych immunoterapią ([REDACTED])	Zgodnie z udziałem epidemiologicznym ([REDACTED])	Założenie własne na podst. Lorenzo 2020

Wyniki analizy scenariuszowej przedstawiono w Rozdziale 10.2.

8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli zebrano zestawienie rozkładów probabilistycznych przypisanych poszczególnym kategoriom parametrów modelu w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA). W zależności od typu zmiennej wykorzystano rozkłady: normalny, log-normalny, log-logistyczny, beta i gamma. Celem uwzględniania korelacji parametrów modeli przeżycia (OS, PFS) zastosowano rozkład Choleskiego.

W celu zdefiniowania niepewności parametrów tam, gdzie było to możliwe, wykorzystywano błąd standardowy ze źródeł przyjmowanych wartości, a w przypadku braku takich danych, odchylenie standardowe lub 95% przedziały ufności. Dla parametrów, dla których nieznane było SE, przyjęto, że będzie ono wynosić 10% wartości oczekiwanej.

W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia tej analizy, natomiast pełny zestaw danych wejściowych modelu, przypisanych im rozkładów probabilistycznych oraz parametrów tychże rozkładów przedstawiono w ramach arkusza Microsoft Excel zawierającego model ekonomiczny (zakładka 'Parameters'), stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Tabela 64. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny
Charakterystyki wyjściowe kohorty	Rozkład normalny
Parametry krzywych przeżycia OS, PFS i TTD	wielowymiarowy rozkład normalny
Czas trwania epizodu AEs	Rozkład log-normalny
Użyteczności stanów zdrowia	Rozkład beta
Utrata użyteczności związana z AEs	Rozkład beta
Odsetek pacjentów z progresją, którzy otrzymują dalszą linię aktywnego leczenia	Rozkład beta
Odsetek pacjentów z progresją niezakończoną zgonem	Rozkład beta
Częstości występowania AEs	Rozkład beta
Zużyte zasoby / miesiąc	Rozkład gamma
Koszty jednostkowe	Rozkład gamma
Hazardy względne OS i PFS	Rozkład log-normalny
Czas trwania dalszych linii leczenia	Rozkład normalny

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.3.

9 Wyniki analizy podstawowej

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej:

- zestawienie oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych osiągniętych przez porównywane interwencje,
- wyniki analizy w wariancie podstawowym:
- wyniki analizy wrażliwości (deterministycznej i probabilistycznej).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Biorąc pod uwagę brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparatory w ramach leczenia EC, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jedną pacjentkę, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla

ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych. Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

9.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, w podziale na główne kategorie w zestawieniu ocenianej interwencji z komparatorami.

Tabela 65. Zestawienie kosztów osiągniętych w analizie kosztów-użyteczności.

Kategoria	CTH + DURV+/-OLA	CTH	Różnica
Leki, w tym:	z RSS: ████████ bez RSS: 898 588 zł	1 545 zł	z RSS: ████████ bez RSS: 897 043 zł
durwalumab (Imfinzi)	z RSS: ████████ bez RSS: 730 356 zł	0 zł	z RSS: ████████ bez RSS: 730 356 zł
olaparyb (Lynparza)	z RSS: ████████ bez RSS: 166 689 zł	0 zł	z RSS: ████████ bez RSS: 166 689 zł
CTH	1 542 zł	1 545 zł	-3 zł
Podanie / wydanie leków	21 639 zł	3 783 zł	17 856 zł
Diagnostyka / monitorowanie (PFS)	16 791 zł	7 236 zł	9 555 zł
Diagnostyka genetyczna	2 757 zł	1 871 zł	886 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	6 216 zł	5 228 zł	989 zł
Dalsze aktywne leczenie	4 805 zł	33 493 zł	-28 688 zł
Diagnostyka / monitorowanie (progresja)	16 146 zł	8 479 zł	7 667 zł
Opieka terminalna	14 627 zł	17 998 zł	-3 371 zł
Całkowity koszt	z RSS: ████████ bez RSS: 981 571 zł	79 633 zł	z RSS: ████████ bez RSS: 901 937 zł

Łącznie koszty leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w ramieniu CTH + DURV +/- OLA oszacowano na ████████ tys. zł w wariacie z uwzględnieniem proponowanego RSS oraz **981,6 tys. zł** bez RSS. Koszty wnioskowanej interwencji względem samej chemioterapii są wyższe o ████████ przy uwzględnieniu RSS oraz o 901,9 tys. zł bez RSS.

W kolejnej tabeli przedstawiono średnie wyników zdrowotnych, osiągniętych w dożywotnym horyzoncie analizy dla porównywanych strategii.

Tabela 66. Efekty zdrowotne osiągane w analizie kosztów-użyteczności.

Kategoria	CTH + DURV+/-OLA	CTH	Różnica
lata życia, w tym:	7,93	4,19	3,74
lata życia wolne od progresji choroby	4,25	1,57	2,68
lata życia po progresji choroby	3,67	2,62	1,06
QALY, w tym:	5,51	2,97	2,55
w okresie wolnym od progresji choroby	3,09	1,19	1,90
w okresie po progresji choroby	2,44	1,78	0,65
utrata QALY związana z AEs	-0,02	-0,01	-0,01

Zastosowanie terapii skojarzonej CTH + DURV+/-OLA zamiast samej chemioterapii bez dalszego leczenia podtrzymującego w populacji wnioskowanej prowadzi do istotnych korzyści klinicznych w postaci dodatkowych **2,55 QALY** oraz dodatkowych 3,74 lat życia.

9.2 Analiza inkrementalna

9.2.1 Wariant uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki podstawowej analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 67. Wyniki inkrementalne CUA i CEA – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	CTH + DURV+/-OLA	CTH	Inkrementalne
Całkowite koszty	██████████	79 633 zł	██████████
Całkowita liczba lat życia (LY)	7,93	4,19	3,74
Całkowita liczba QALY	5,51	2,97	2,55
ICER [zł/LYG]	██████████		
ICUR [zł/QALY]	██████████		

Zastosowanie terapii CTH + DURV+/-OLA w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████ oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci zyskanych 2,55 QALY i 3,74 lat życia w porównaniu do terapii CTH.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi ██████████. Uzyskana wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY), co oznacza, że

wnioskowana technologia **jest efektywna kosztowo** w warunkach polskich. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED].

9.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W następnej tabeli przedstawiono wyniki podstawowej analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w wariantcie bez proponowanego RSS.

Tabela 68. Wyniki inkrementalne CUA i CEA – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	CTH + DURV+/-OLA	CTH	Inkrementalne
Całkowite koszty	981 571 zł	79 633 zł	901 937 zł
Całkowita liczba lat życia (LY)	7,93	4,19	3,74
Całkowita liczba QALY	5,51	2,97	2,55
ICER [zł/LYG]		241 373 zł/LYG	
ICUR [zł/QALY]		354 027 zł/QALY	

Zastosowanie terapii CTH + DURV+/-OLA w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości 901,9 tys. zł oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci zyskanych 2,55 QALY i 3,74 lat życia w porównaniu do terapii CTH.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi 354 027 zł/QALY. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na 241 373 zł.

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

9.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (217 641 zł/QALY).

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania, również w analizie progowej przyjęto [REDAKTOWANE]

Ponieważ wnioskowana technologia obejmuje dwa produkty lecznicze (łącznie w czterech prezentacjach), istnieje wiele kombinacji cen leków Imfinzi i Lynparza, przy których wartość ICUR jest równa wysokości progu kosztowej efektywności. W podstawowej analizie progowej przyjęto neutralnie, że procentowa obniżka cen leków Imfinzi i Lynparza względem cen wnioskowanych (tj. limitu finansowania w wariancie RSS i maksymalnej CHB dla świadczeniodawców w wariancie z RSS) będzie jednakowa. Należy zauważyć, że [REDAKTOWANE], w związku z czym stosunek cen leków Imfinzi i Lynparza różni się w wariantach z RSS i bez RSS. Oznacza to, że w konsekwencji przyjętego założenia proporcjonalnej obniżki cen obu leków, progowe ceny w obu wariantach także będą się różnić, w związku z czym przedstawiono je oddzielnie (zob. Tabela 69).

Tabela 69. Wyniki analizy progowej dla ceny produktów Imfinzi i Lynparza.

cena progowa	Imfinzi 500 mg	Imfinzi 120 mg	Lynparza 56 x 100 mg	Lynparza 56 x 150 mg
Z uwzględnieniem RSS				
cena zbytu netto (CZN)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
cena hurtowa brutto (CHB)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Bez uwzględnienia RSS				
cena zbytu netto (CZN)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
cena hurtowa brutto (CHB)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W wariancie z uwzględnieniem RSS, progową cenę hurtową brutto oszacowano odpowiednio na [REDAKTOWANE] dla opakowania Imfinzi 500 mg, [REDAKTOWANE] dla Imfinzi 120 mg, [REDAKTOWANE] dla Lynparza 56 x 100 mg oraz [REDAKTOWANE] dla Lynparza 56 x 150 mg.

10 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, która składała się z:

- jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (OWSA),
- scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).

Analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

10.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

10.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W tabeli poniżej podsumowano wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Jak wspomniano w Rozdziale 8.2, w raporcie przedstawiono 10 wariantów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR. Pełne wyniki analizy dla wszystkich uwzględnionych 179 parametrów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego.

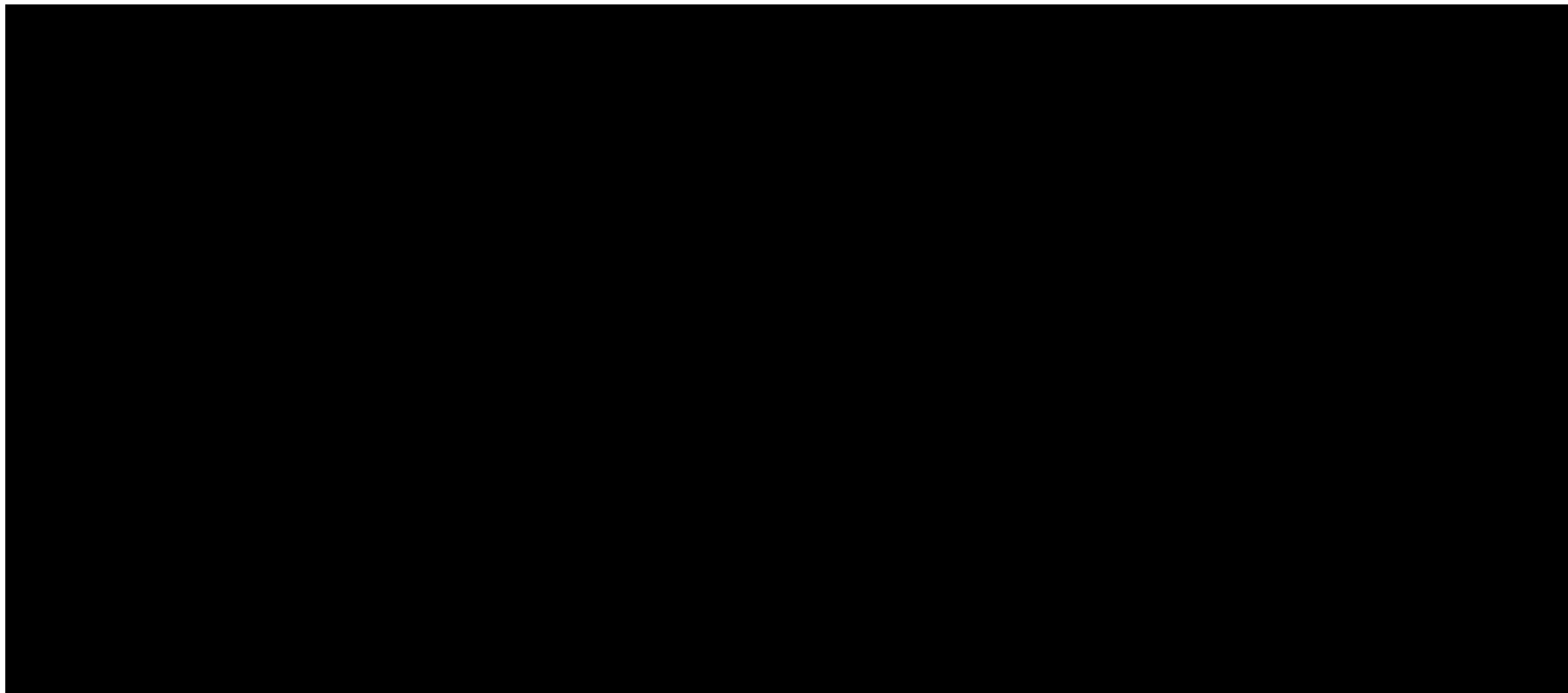
Tabela 70. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.

Wariant	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości ICUR między wariantami skrajnymi
	Różnica	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Różnica	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	
CTH + Durv, hazard zakończenia leczenia DURV	██████	2,55	██████	██████	2,55	██████	██████
CTH + Durv + Ola, hazard zakończenia leczenia DURV	██████	2,55	██████	██████	2,55	██████	██████
Stopa dyskontowania wyników	██████	2,65	██████	██████	2,45	██████	██████
CTH + Durv + Ola, hazard zakończenia leczenia Ola	██████	2,55	██████	██████	2,55	██████	██████
Użyteczność w stanie PFS	██████	2,51	██████	██████	2,58	██████	██████
Odsetek leczonych PEMBRO po progresji (strategia CTH, dMMR)	██████	2,55	██████	██████	2,55	██████	██████
Stopa dyskontowania kosztów	██████	2,55	██████	██████	2,55	██████	██████
Użyteczność w stanie progresji choroby	██████	2,53	██████	██████	2,57	██████	██████
Koszt hospitalizacji w celu podania leku	██████	2,55	██████	██████	2,55	██████	██████
Odsetek leczonych DOSTAR po progresji (strategia CTH, dMMR)	██████	2,55	██████	██████	2,55	██████	██████

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność przyjętych założeń. W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, największa niepewność wyników analizy związana jest z hazardem zakończenia leczenia durwalumabem w ramieniu CTH + DURV, generując wartości ICUR w zakresie od ██████/QALY do ██████ zł/QALY (odpowiednio wariant z wartością minimalną i maksymalną parametru).

Wyniki uzyskanych wartości ICUR zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 26. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach OWSA, z uwzględnieniem RSS CTH + DURV +/- OLA vs CTH



10.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli zestawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) bez uwzględnienia proponowanego RSS. Analogicznie do wariantu z uwzględnieniem RSS, przedstawiono 10 wariantów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR. Pełne wyniki analizy dla wszystkich parametrów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego.

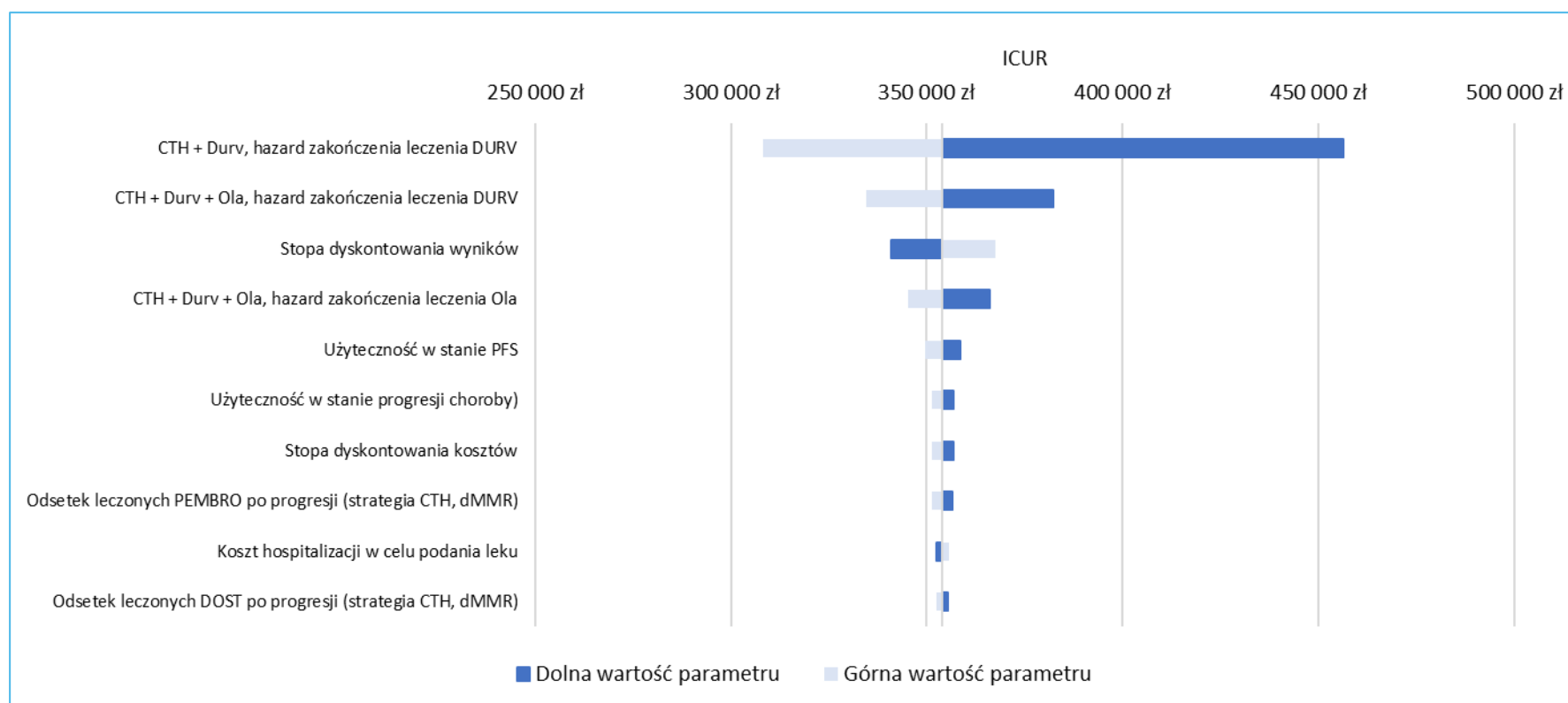
Tabela 71. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.

Wariant	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości ICUR między wariantami skrajnymi
	Różnica	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Różnica	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	
CTH + Durv, hazard zakończenia leczenia DURV	1 162 572 zł	2,55	456 331 zł	785 075 zł	2,55	308 157 zł	148 175 zł
CTH + Durv + Ola, hazard zakończenia leczenia DURV	973 989 zł	2,55	382 309 zł	852 483 zł	2,55	334 615 zł	47 693 zł
Stopa dyskontowania wyników	901 937 zł	2,65	340 805 zł	901 937 zł	2,45	367 465 zł	26 660 zł
CTH + Durv + Ola, hazard zakończenia leczenia Ola	932 504 zł	2,55	366 025 zł	879 562 zł	2,55	345 244 zł	20 781 zł
Użyteczność w stanie PFS	901 937 zł	2,51	358 697 zł	901 937 zł	2,58	349 575 zł	9 122 zł
Odsetek leczonych PEMBRO po progresji (strategia CTH, dMMR)	901 937 zł	2,53	356 880 zł	901 937 zł	2,57	351 291 zł	5 589 zł
Stopa dyskontowania kosztów	908 809 zł	2,55	356 725 zł	895 290 zł	2,55	351 418 zł	5 307 zł
Użyteczność w stanie progresji choroby	908 126 zł	2,55	356 457 zł	894 882 zł	2,55	351 258 zł	5 199 zł
Koszt hospitalizacji w celu podania leku	898 247 zł	2,55	352 579 zł	906 424 zł	2,55	355 788 zł	3 209 zł
Odsetek leczonych DOSTAR po progresji (strategia CTH, dMMR)	905 503 zł	2,55	355 427 zł	897 873 zł	2,55	352 432 zł	2 995 zł

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność przyjętych założeń. Wpływ modyfikacji poszczególnych parametrów modelu na wyniki jest analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem RSS.

Wyniki uzyskanych wartości ICUR zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 27. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach OWSA, bez uwzględnienia RSS CTH + DURV +/- OLA vs CTH



10.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości przetestowano alternatywne założenia (szczegóły w Rozdziale 8.2.2, dotyczące głównych parametrów modelu, m.in. dyskontowania, horyzontu czasowego czy przyjętych modeli parametrycznych ekstrapolacji krzywych OS, PFS i czasu do zakończenia leczenia).

10.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Tabela 72. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.

Wariant	Koszt: CTH + DURV +/- OLA	w tym: koszt ref. Imfinzi i Lynparza	koszt: CTH	Różnica kosztów	QALY: CTH + DURV +/- OLA	QALY: CTH	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR [%]	Progowa CZN za opak. Im- finzi 500 mg	Progowa CZN za opak. Im- finzi 120 mg	Progowa CZN za opak. Lynparza 56 x 100 mg	Progowa CZN za opak. Lynparza 56 x 150 mg
Wariant podstawowy			79 633		5,51	2,97	2,55		-				
AW 1: dyskontowanie 0% (koszty) i 0% (wyniki)			90 431		7,44	3,56	3,88		-28%				
AW 2: dyskontowanie 5% (koszty) i 5% (wyniki)			79 633		4,97	2,78	2,18		17%				
AW 3: horyzont analizy: 10 lat			75 442		3,78	2,51	1,27		96%				
AW 4: horyzont analizy: 15 lat			77 678		4,52	2,74	1,78		41%				
AW 5: horyzont analizy: 20 lat			78 641		4,99	2,85	2,14		18%				
AW 6: model OS - wykładni- czy			78 306		4,57	2,55	2,02		25%				

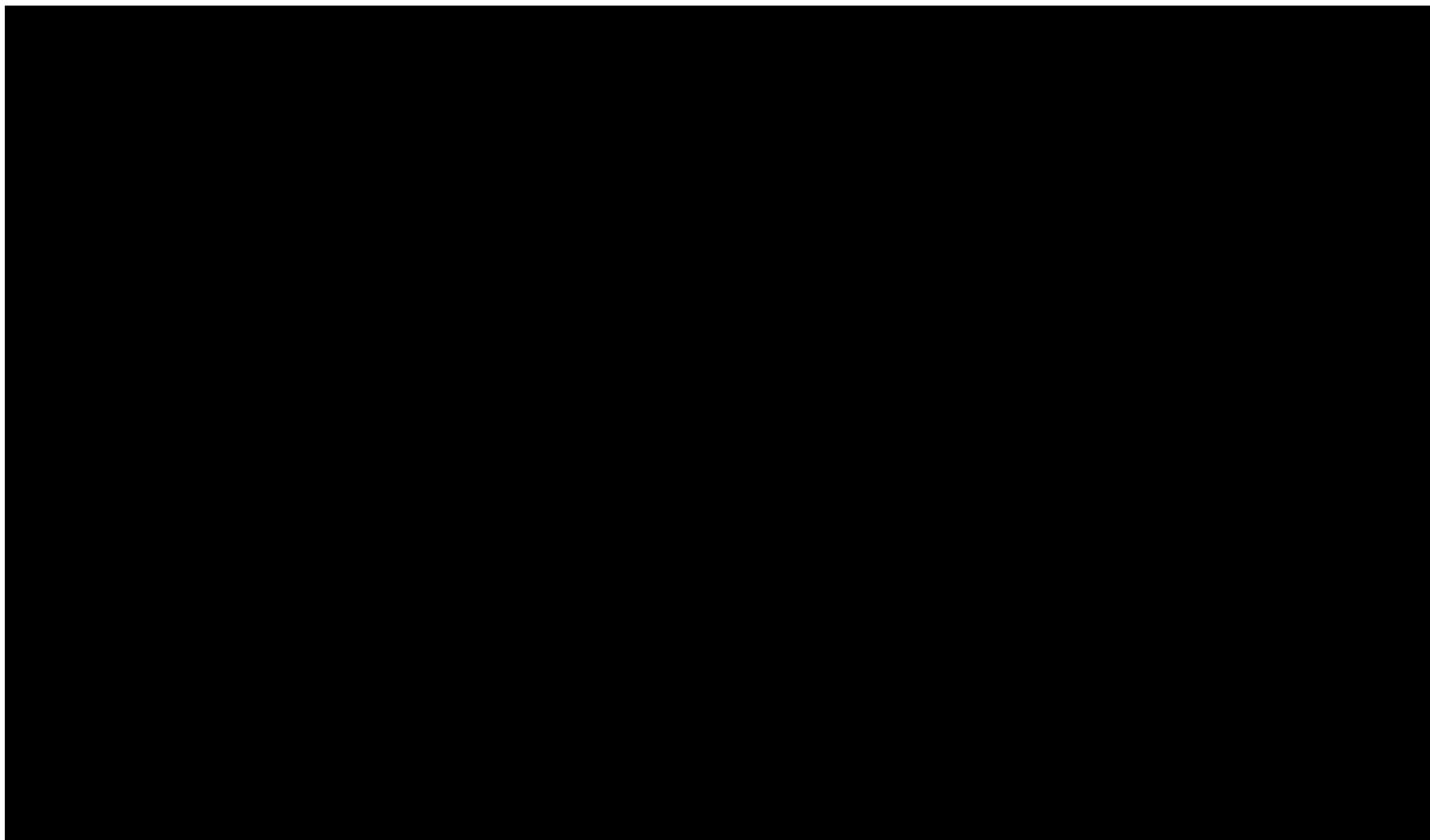
AW 7: model OS - Weibulla	████	████	77 162	████	4,29	2,21	2,09	████	21%	████	████	████	████
AW 8: model OS - log-logi- styczny	████	████	79 544	████	5,19	2,94	2,25	████	13%	████	████	████	████
AW 9: model OS - log-nor- malny	████	████	80 954	████	6,08	3,38	2,71	████	-6%	████	████	████	████
AW 10: model OS - Gom- pertza	████	████	76 336	████	4,39	1,96	2,42	████	5%	████	████	████	████
AW 11: model OS - uogól- niony gamma	████	████	79 277	████	4,06	2,87	1,19	████	112%	████	████	████	████
AW 12: model OS - gamma	████	████	77 423	████	4,35	2,29	2,07	████	22%	████	████	████	████
AW 13: model PFS - wykład- niczy	████	████	80 414	████	5,43	2,95	2,48	████	3%	████	████	████	████
AW 14: model PFS - Wei- bulla	████	████	80 643	████	5,43	2,94	2,48	████	3%	████	████	████	████
AW 15: model PFS - log-logi- styczny	████	████	80 559	████	5,47	2,95	2,52	████	1%	████	████	████	████
AW 16: model PFS - log-nor- malny	████	████	80 590	████	5,49	2,95	2,54	████	<1%	████	████	████	████
AW 17: model PFS - Gom- pertza	████	████	80 205	████	5,48	2,95	2,53	████	1%	████	████	████	████
AW 18: model PFS - uogól- niony gamma	████	████	79 618	████	5,47	2,96	2,51	████	2%	████	████	████	████
AW 19: model PFS - gamma	████	████	80 698	████	5,42	2,94	2,48	████	3%	████	████	████	████
AW 20: model TDT - wykład- niczy	████	████	79 633	████	5,51	2,97	2,55	████	3%	████	████	████	████
AW 21: model TDT - Wei- bulla	████	████	79 633	████	5,51	2,97	2,55	████	31%	████	████	████	████

AW 22: model TDT - log-logistyczny			79 633		5,51	2,97	2,55		79%				
AW 23: model TDT - log-normalny			79 633		5,51	2,97	2,55		87%				
AW 24: model TDT - Gompertza			79 633		5,51	2,97	2,55		86%				
AW 25: model TDT - uogólniony gamma			79 633		5,51	2,97	2,55		36%				
AW 26: model TDT - gamma			79 633		5,51	2,97	2,55		19%				
AW 27: czas leczenia na poziomie mediany TDT			79 633		5,51	2,97	2,55		-27%				
AW 28: nieuwzględnienie kosztów diagnostyki genetycznej			77 762		5,51	2,97	2,55		<1%				
AW 29: RDI = 100%			79 633		5,51	2,97	2,55		1%				
AW 30: bez korekty połowy cyklu			79 633		5,51	2,97	2,55		<1%				
AW 31: zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego			79 633		3,07	1,18	1,89		35%				
AW 32: wagi populacji dMMR i pMMR zgodnie z epidemiologią			68 689		4,85	3,06	1,79		43%				

Przeprowadzona scenariuszowa analiza wrażliwości również potwierdziła stabilność przyjętych założeń. W wariancie z uwzględnieniem RSS największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszach: 11, dotyczącym modelowania krzywej czasu przeżycia całkowitego według modelu uogólnionego gamma (wzrost wartości ICUR o 112%) oraz 1, dotyczącym braku dyskontowania kosztów i efektów (spadek wartości ICUR o 28%).

Poniżej przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w sposób graficzny.

Wykres 28. Wykres przedstawiający wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, wariant z uwzględnieniem RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.



IMFINZI (durwalumab)
i LYNPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

10.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli zestawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

Tabela 73. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.

Wariant	Koszt: CTH + DURV +/- OLA	w tym: koszt ref. Imfinzi i Lynparza	koszt: CTH	Różnica kosztów	QALY: CTH + DURV +/- OLA	QALY: CTH	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR [%]	Progowa CZN za opak. Im- finzi 500 mg	Progowa CZN za opak. Im- finzi 120 mg	Progowa CZN za opak. Lynparza 56 x 100 mg	Progowa CZN za opak. Lynparza 56 x 150 mg
Wariant podstawowy	981 571	897 046	79 633	901 937	5,51	2,97	2,55	354 027	0%				
AW 1: dyskontowanie 0% (koszty) i 0% (wyniki)	1 074 440	962 632	90 431	984 009	7,44	3,56	3,88	253 654	-28%				
AW 2: dyskontowanie 5% (koszty) i 5% (wyniki)	981 571	897 046	79 633	901 937	4,97	2,78	2,18	413 070	17%				
AW 3: horyzont analizy: 10 lat	962 085	891 061	75 442	886 643	3,78	2,51	1,27	699 556	98%				
AW 4: horyzont analizy: 15 lat	973 058	896 380	77 678	895 380	4,52	2,74	1,78	503 243	42%				
AW 5: horyzont analizy: 20 lat	977 144	896 967	78 641	898 502	4,99	2,85	2,14	420 430	19%				
AW 6: model OS - wykładni- czy	976 827	897 046	78 306	898 521	4,57	2,55	2,02	445 486	26%				
AW 7: model OS - Weibulla	975 388	897 046	77 162	898 226	4,29	2,21	2,09	430 484	22%				
AW 8: model OS - log-logi- styczny	979 917	897 046	79 544	900 373	5,19	2,94	2,25	400 929	13%				
AW 9: model OS - log-nor- malny	984 470	897 046	80 954	903 517	6,08	3,38	2,71	333 989	-6%				

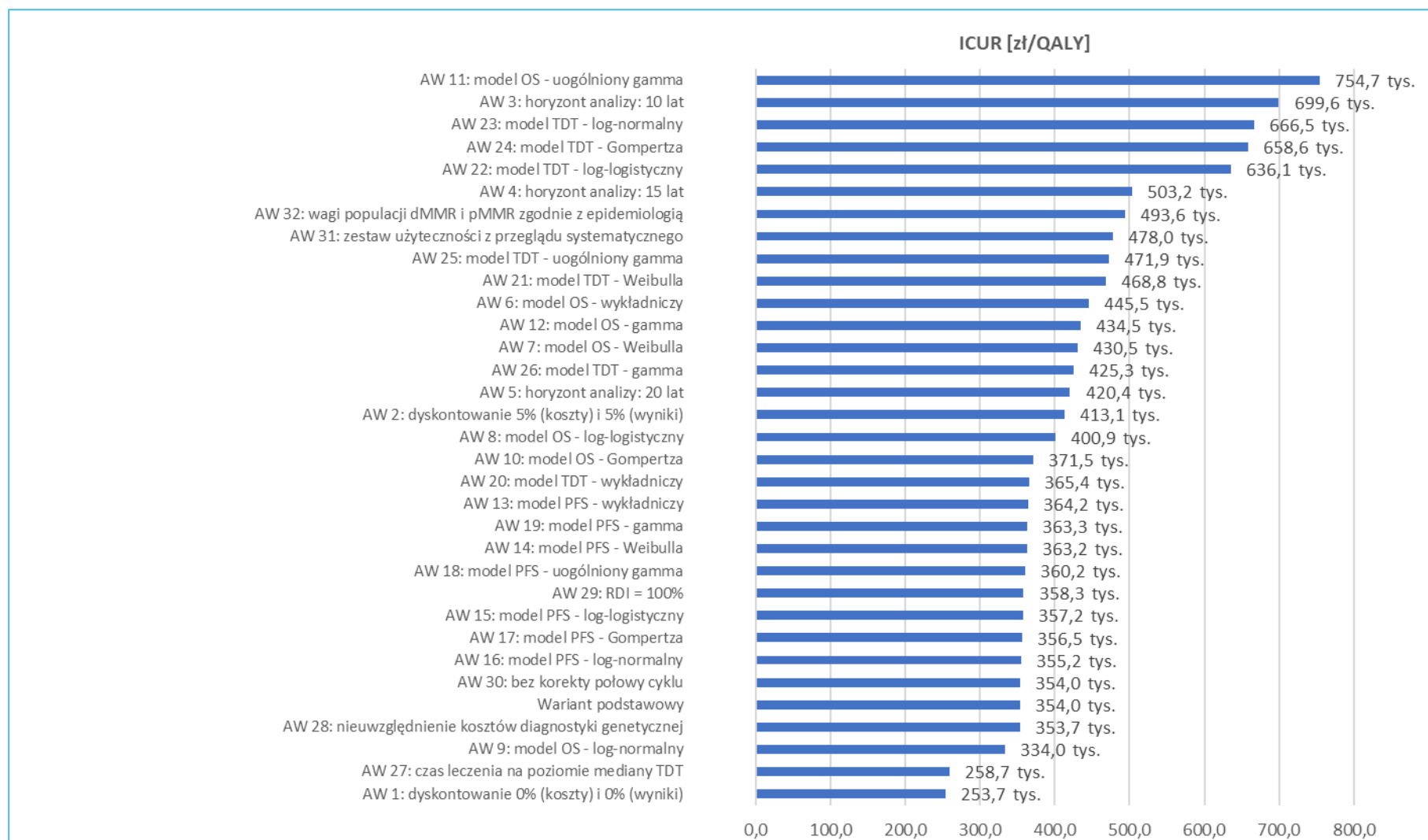
AW 10: model OS - Gompertza	975 744	897 046	76 336	899 408	4,39	1,96	2,42	371 473	5%	████	████	████	████
AW 11: model OS - uogólniony gamma	974 150	897 046	79 277	894 873	4,06	2,87	1,19	754 716	113%	████	████	████	████
AW 12: model OS - gamma	975 700	897 046	77 423	898 277	4,35	2,29	2,07	434 461	23%	████	████	████	████
AW 13: model PFS - wykładniczy	982 883	897 046	80 414	902 469	5,43	2,95	2,48	364 154	3%	████	████	████	████
AW 14: model PFS - Weibulla	982 890	897 046	80 643	902 247	5,43	2,94	2,48	363 176	3%	████	████	████	████
AW 15: model PFS - log-logistyczny	982 170	897 046	80 559	901 611	5,47	2,95	2,52	357 204	1%	████	████	████	████
AW 16: model PFS - log-normalny	981 949	897 046	80 590	901 359	5,49	2,95	2,54	355 229	<1%	████	████	████	████
AW 17: model PFS - Gompertza	982 132	897 046	80 205	901 927	5,48	2,95	2,53	356 454	1%	████	████	████	████
AW 18: model PFS - uogólniony gamma	982 277	897 046	79 618	902 658	5,47	2,96	2,51	360 179	2%	████	████	████	████
AW 19: model PFS - gamma	982 904	897 046	80 698	902 206	5,42	2,94	2,48	363 327	3%	████	████	████	████
AW 20: model TDT - wykładniczy	1 010 470	925 394	79 633	930 837	5,51	2,97	2,55	365 371	3%	████	████	████	████
AW 21: model TDT - Weibulla	1 274 029	1 183 073	79 633	1 194 395	5,51	2,97	2,55	468 823	32%	████	████	████	████
AW 22: model TDT - log-logistyczny	1 700 081	1 600 771	79 633	1 620 447	5,51	2,97	2,55	636 056	80%	████	████	████	████
AW 23: model TDT - log-normalny	1 777 720	1 676 560	79 633	1 698 087	5,51	2,97	2,55	666 531	88%	████	████	████	████
AW 24: model TDT - Gompertza	1 757 600	1 658 030	79 633	1 677 967	5,51	2,97	2,55	658 633	86%	████	████	████	████

AW 25: model TDT - uogólniony gamma	1 281 891	1 193 540	79 633	1 202 257	5,51	2,97	2,55	471 909	33%				
AW 26: model TDT - gamma	1 163 143	1 074 448	79 633	1 083 509	5,51	2,97	2,55	425 298	20%				
AW 27: czas leczenia na poziomie mediany TDT	738 755	658 259	79 633	659 121	5,51	2,97	2,55	258 717	-27%				
AW 28: nieuwzględnienie kosztów diagnostyki genetycznej	978 813	897 046	77 762	901 051	5,51	2,97	2,55	353 679	<1%				
AW 29: RDI = 100%	992 414	907 889	79 633	912 781	5,51	2,97	2,55	358 284	1%				
AW 30: bez korekty połowy cyklu	981 571	897 046	79 633	901 937	5,51	2,97	2,55	354 027	<1%				
AW 31: zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego	981 571	897 046	79 633	901 937	3,07	1,18	1,89	477 965	35%				
AW 32: wagi populacji dMMR i pMMR zgodnie z epidemiologią	954 573	874 252	68 689	885 884	4,85	3,06	1,79	493 615	39%				

Przeprowadzona scenariuszowa analiza wrażliwości również potwierdziła stabilność przyjętych założeń. W wariantcie bez uwzględnienia RSS największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszach: 11, dotyczącym modelowania krzywej czasu przeżycia całkowitego według modelu uogólnionego gamma (wzrost wartości ICUR o 113%) oraz 1, dotyczącym braku dyskontowania kosztów i efektów (spadek wartości ICUR o 28%)

Poniżej przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w sposób graficzny.

Wykres 29. Wykres przedstawiający wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, wariant z uwzględnieniem RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.



10.3 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 8.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych powtórzeń modelu po ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

10.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

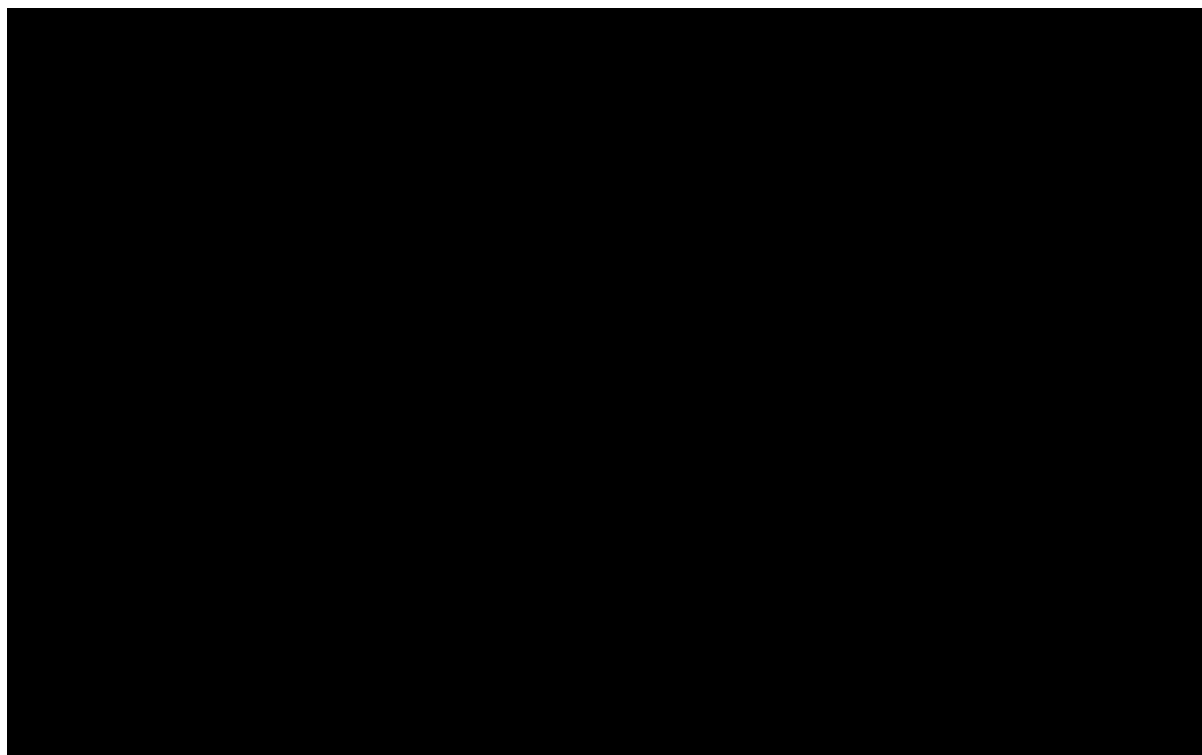
Tabela 74. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	CTH + Durv+/-Ola	CTH	Inkrementalne
Całkowite koszty; średnia (SD)		83 796 zł (5 220 zł)	
Całkowita liczba lat życia (LY) ; średnia (SD)	8,18 (1,09)	4,36 (0,66)	3,81 (1,25)
Całkowita liczba QALY; średnia (SD)	5,68 (0,71)	3,09 (0,45)	2,60 (0,83)
ICER [zł/LYG]			
ICUR [zł/QALY]			

Uśrednione wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do punktowego oszacowania deterministycznej analizy podstawowej (por. Rozdział 9.2.1).

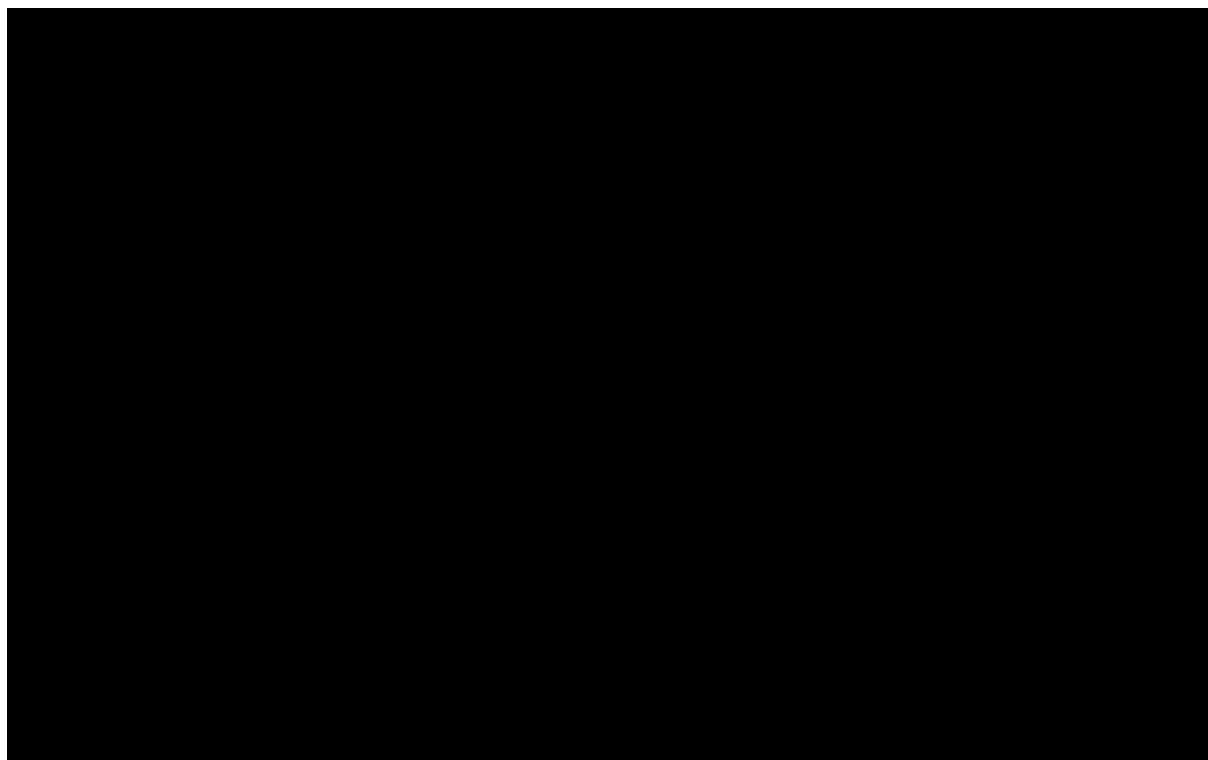
Niepewność wyników modelu zobrazowano również w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu, przedstawia inkrementalne koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY) dla porównania wnioskowanej technologii i komparatora.

Wykres 30. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CTH + DURV +/- OLA vs CTH (wariant z RSS).



Na kolejnym wykresie przedstawiono krzywe opłacalności ocenianej interwencji i komparatora.

Wykres 31. Krzywa opłacalności CTH + DURV +/- OLA vs CTH (wariant z RSS).



Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności CTH + DURV +/- OLA względem CTH wynosi [redacted].

10.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

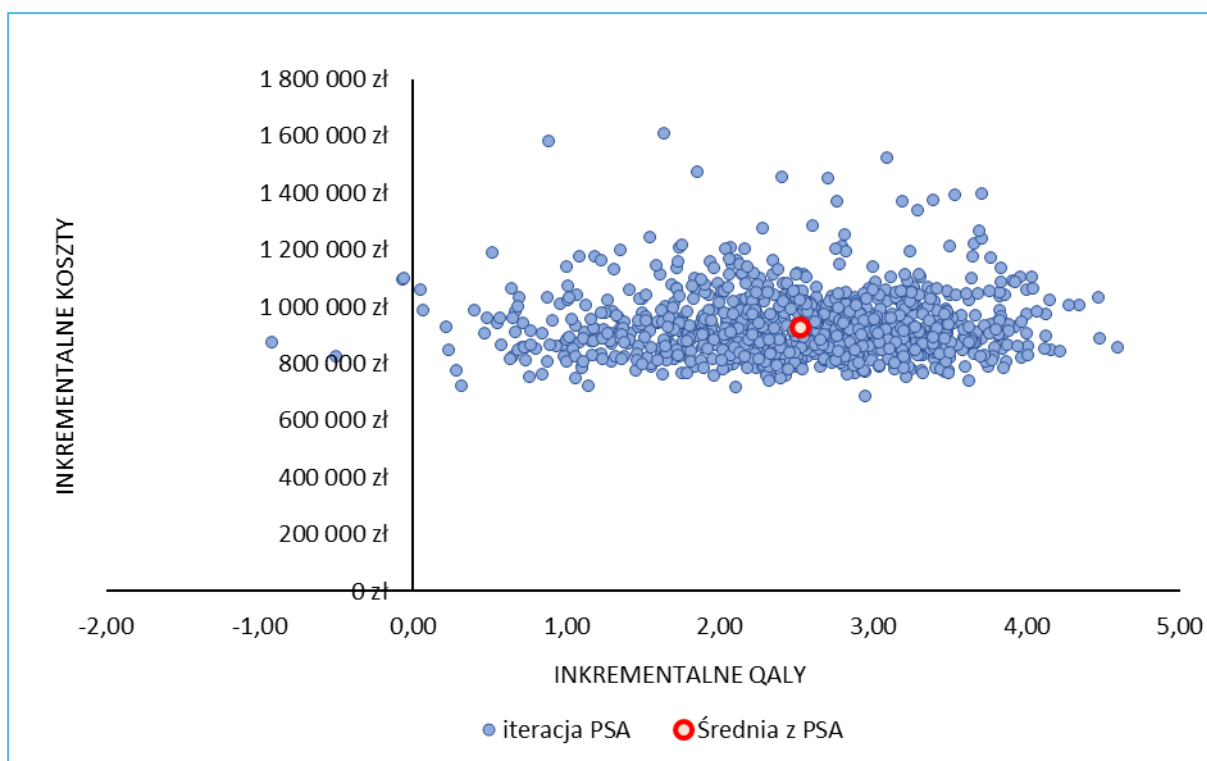
Tabela 75. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	CTH + Durv+/-Ola	CTH	Inkrementalne
Całkowite koszty; średnia (SD)	1 013 395 zł (113 455 zł)	81 861 zł (4 810 zł)	931 534 zł (113 539 zł)
Całkowita liczba lat życia (LY) ; średnia (SD)	8,13 (1,05)	4,43 (0,65)	3,70 (1,26)
Całkowita liczba QALY; średnia (SD)	5,65 (0,69)	3,13 (0,44)	2,52 (0,84)
ICER [zł/LYG]	252 045 zł/LYG		
ICUR [zł/QALY]	369 485 zł/QALY		

Uśrednione wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do punktowego oszacowania deterministycznej analizy podstawowej (por. Rozdział 9.2.2).

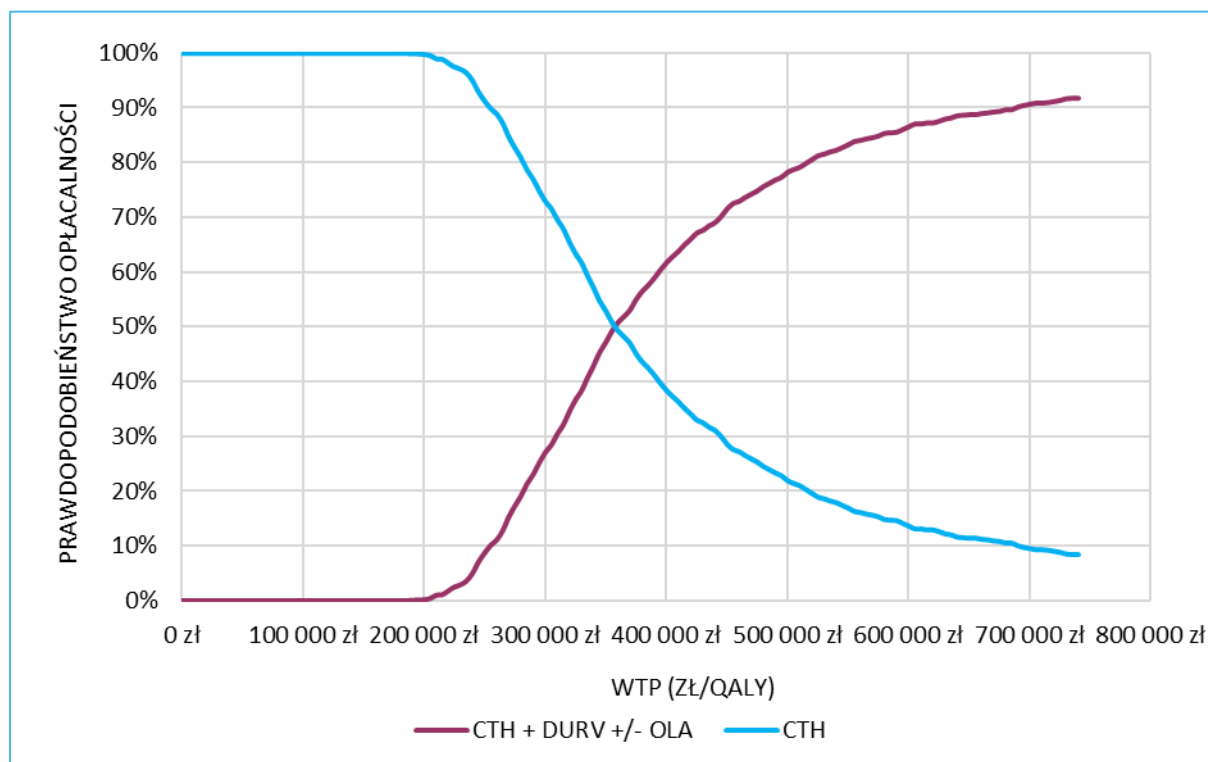
Niepewność wyników modelu zobrazowano również w postaci graficznej za pomocą wykresów rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na których każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu, umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia koszty całkowite oraz wyniki zdrowotne (QALY) porównywanych strategii leczenia.

Wykres 32. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CTH + DURV +/- OLA vs CTH (wariant bez RSS).



Na kolejnym wykresie przedstawiono krzywe opłacalności ocenianej interwencji i komparatora.

Wykres 33. Krzywa opłacalności CTH + DURV +/- OLA vs CTH (wariant bez RSS).



Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności CTH + DURV +/- OLA względem CTH wynosi 1%.

11 Ograniczenia analizy

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentek chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR/MSI-H) lub bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR/MSS).

W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które te parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy:

- Analizę ekonomiczną oparto m.in. na danych klinicznych, opisanych w analizie klinicznej (AKL *Imfinzi 2024*), wobec czego opisane tam ograniczenia (w szczególności dotyczące badania RCT

DUO-E) występują również w niniejszej analizie. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

- W badaniu *DUO-E*, w momencie odcięcia danych wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej, mediana okresu obserwacji pacjentek wynosiła 18,4 miesięcy wśród leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią, 18,7 miesięcy w ramieniu CTH + DURV + OLA, oraz 18,6 miesięcy u chorych przyjmujących samą chemioterapię. Maksymalny horyzont obserwacji nie przekraczał 3 lat, a odsetek pacjentek z obserwacją ponad dwuletnią był bardzo niski (<10%). Ze względu na względnie krótki horyzont obserwacji OS, przeprowadzone długookresowe estymacje przeżycia całkowitego pacjentek z EC obarczone są znaczną niepewnością, zwłaszcza w subpopulacji dMMR (stanowiącej 20% populacji ITT badania), w której również liczba zdarzeń OS była niewielka. Z uwagi na wyszczególnione powyżej ograniczenia obciążone niepewnością są również przeprowadzone estymacje PFS oraz średniego czasu leczenia.
- Dodatkowo wartości użyteczności stanów zdrowotnych przyjęto na podstawie danych z próby *DUO-E* – odpowiednio [] dla stanu wolnego od progresji choroby oraz [] dla stanu po progresji). Wartości te przyjęto dla średniej wieku chorych na EC, czyli [] lat, co wiąże się z ryzykiem uzyskania nieadekwatnych wartości użyteczności u pacjentek w innych przedziałach wiekowych w porównaniu do populacji osób zdrowych. Aby uniknąć takiego zdarzenia, w obliczeniach uwzględniono korektę o użyteczności związane z wiekiem dla populacji ogólnej (dane zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2021*).
- Struktura dalszego leczenia systemowego została określona w oparciu o dane z badania *DUO-E*, w którym stosowano – poza standardową chemioterapią i immunoterapią w subpopulacji z dMMR – terapie nierefundowane w warunkach polskich w niniejszym wskazaniu (immunoterapię w subpopulacji pMMR, lenwatynib). Z tego względu, w adaptacji modelu do warunków polskich uwzględniono wyłącznie strategie refundowane w Polsce, a udziały terapii nierefundowanych przypisano proporcjonalnie do terapii uwzględnionych w analizie.

12 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktów leczniczych Imfinzi (durwalumab) oraz Lynparza (olaparyb) w terapii skojarzonej z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny. U pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR/MSI-H)

wnioskowany schemat terapii obejmuje durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią, natomiast u chorych na EC bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR/MSS) – durwalumab w skojarzeniu z olaparybem oraz chemioterapią.

W wykorzystanym globalnym modelu farmakoekonomicznym, modelowanie efektywności kosztów wnioskowanej technologii przeprowadzono oddzielnie dla subpopulacji pMMR i dMMR. W ramach adaptacji do warunków polskich, funkcjonalność modelu rozszerzono o możliwość łącznej oceny w całym zakresie wnioskowanych wskazań, wając koszty i wyniki zdrowotne (QALY, LYG) porównywanych strategii leczenia w subpopulacjach dMMR i pMMR prognozowanym udziałem obu podgrup w liczbie pacjentek włączanych na wnioskowaną technologię w analizie wpływu na budżet. Prezentacja wyników analizy ekonomicznej dla połączonych subpopulacji pMMR i dMMR jest uzasadniona tym, że wniosek o objęcie refundacją produktów Imfinzi i Lynparza dotyczy nierozdzielnie łącznej populacji, w której status molekularny guza determinuje zastosowanie schematu leczenia z lub bez olaparybu. Ocena opłacalności powinna być zatem całościowa i obejmować łączną populację docelową analizy.

Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było badanie III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo *DUO-E*. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania schematu CTH + DURV +/- OLA oraz samej CTH. Jako komparator właściwy dla wnioskowanej interwencji przyjęto chemioterapię dwulekową opartą na związkach platyny, bez późniejszego leczenia podtrzymującego, jako schemat finansowany w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w warunkach polskich. Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę płatnika publicznego uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowania wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów.

Parametry dotyczące efektywności klinicznej oraz czasu leczenia schematami CTH + DURV, CTH + DURV + OLA oraz CTH wyznaczono na podstawie badania *DUO-E*, w ramach którego były porównywane *head-to-head*. Do krzywych Kaplana-Meiera z badania dopasowano modele ekonomiczne najczęściej stosowane w analizach ekonomicznych, estymując długookresowe wartości przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do zakończenia leczenia.

W ramach analizy kosztów uwzględniono wszystkie główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z przebiegiem terapii raka endometrium: koszty porównywanych schematów leczenia, administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania stanu pacjentki, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty ponoszone po progresji choroby w ramach dalszych linii leczenia, koszty diagnostyki genetycznej

oraz opieki końca życia. Wycenę kosztów jednostkowych oparto o najnowsze dostępne publikowane dane NFZ oraz MZ.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że terapia CTH + DURV +/- OLA jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną w porównaniu z przyjętym komparatorem. Uzyskana wartość ICUR w wariancie z uwzględnieniem RSS dla produktów Imfinzi i Lynparza znajduje się poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY).

Analiza wrażliwości potwierdziła wyższy koszt i wyższą skuteczność wnioskowanej technologii, przy czym wpływ alternatywnych modeli przeżycia całkowitego i czasu do zakończenia leczenia na wartość ICUR był dość znaczący. W analizie jednokierunkowej w wariancie z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, największa niepewność wyników analizy związana jest z hazardem zakończenia leczenia durwalumabem w ramieniu CTH + DURV, generując wartości ICUR w zakresie od [] do [] (odpowiednio wariant z wartością minimalną i maksymalną parametru). Wpływ modyfikacji poszczególnych parametrów modelu na wyniki w OWSA bez uwzględnienia RSS jest analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem RSS. W analizie scenariuszowej w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszach: 11, dotyczącym modelowania krzywej czasu przeżycia całkowitego według modelu uogólnionego gamma (wzrost wartości ICUR o 112% w AW z uwzględnieniem RSS oraz o 113% w AW bez RSS) oraz 1, dotyczącym braku dyskontowania kosztów i efektów (spadek wartości ICUR w AW z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS o 28%).

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1 000 symulacji modelu w dwóch wariantach, w zależności od uwzględniania zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. Uzyskane w ramach analizy probabilistycznej uśrednione wyniki nie odbiegały znacząco od punktowego oszacowania z analizy podstawowej. Rozrzut inkrementalnych kosztów i wyników zdrowotnych w analizie probabilistycznej był dość znaczący, co należy tłumaczyć niepewnością estymacji parametrów modeli przeżycia (OS, TDT) wynikającą z niewielkiej liczebności subpopulacji dMMR i względnie krótkiego horyzontu obserwacji pacjentek w badaniu *DUO-E*.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA. W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedno opracowanie ekonomiczne – *Zhu 2024*. W analizie podsumowano

wyniki metaanalizy sieciowej i analizy kosztów-żyteczności immunoterapii w porównaniu z chemioterapią, w leczeniu zaawansowanego raka endometrium, z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR/MSI-H) lub bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR/MSS). Według oszacowań autorów, leczenie schematami durwalumab + chemioterapia + olaparyb oraz dostarlimab + chemioterapia jest wiąże się z wyższym efektem zdrowotnym w zakresie przeżycia w populacjach pMMR/MSS i dMMR/MSI-H względem samej chemioterapii. Strategia z zastosowaniem durwalumabu z lub bez olaparyb nie była jednak efektywna kosztowo w warunkach systemu ochrony zdrowia w USA (ICUR > 150 tys. \$/QALY).

13 Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii CTH + DURV +/-OLA w leczeniu pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię w stosunku do porównywanego komparatora.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED]. Uzyskana wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY).

Zaawansowany i nawrotowy rak endometrium wiąże się z wyjątkowo złym rokowaniem. Spośród pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym EC bardzo niewiele przeżywa dłużej niż 12 miesięcy, a duży odsetek doświadcza nawrotu choroby. Nawet w przypadku choroby we wczesnym stadium, która zazwyczaj wiąże się z korzystnymi rokowaniami, około 13% pacjentek doświadcza nawrotu choroby w ciągu swojego życia.

Obecnie jedyną opcją leczenia pierwszej linii dla kobiet z EC jest chemioterapia, która zwykle stosowana jest przez krótki okres, ze względu na ograniczoną tolerancję pacjentek związaną z jej toksycznością (obrzękiem limfatycznym, neurotoksycznością, zmęczeniem, nudnościami, wymiotami i łysieniem).

Objęcie finansowaniem leków Imfinzi oraz Lynparza byłoby odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę kliniczną w postaci dostępu do nowej, tolerowalnej i skutecznej formy terapii, jaką jest leczenie celowane.

Pod względem mechanizmu działania durwalumab stanowi całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80

(B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, jednak poprzez selektywną blokadę interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T (*ChPL Imfinzi*).

14Załączniki

14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

14.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

14.2.1 Metodyka

14.2.1.1 Cel

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

14.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: dorosłe w pierwszej linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium;
- Interwencja: durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią a następnie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

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

14.2.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

14.2.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 31 października 2024 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Pubmed i Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Imfinzi w leczeniu EC– Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 251 040
#2	Imfinzi OR durvalumab	2 023
#3	#1 AND #2	94

Tabela 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Imfinzi w leczeniu EC – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	114 433
#2	Imfinzi OR durvalumab	1 405
#3	#1 AND #2	51

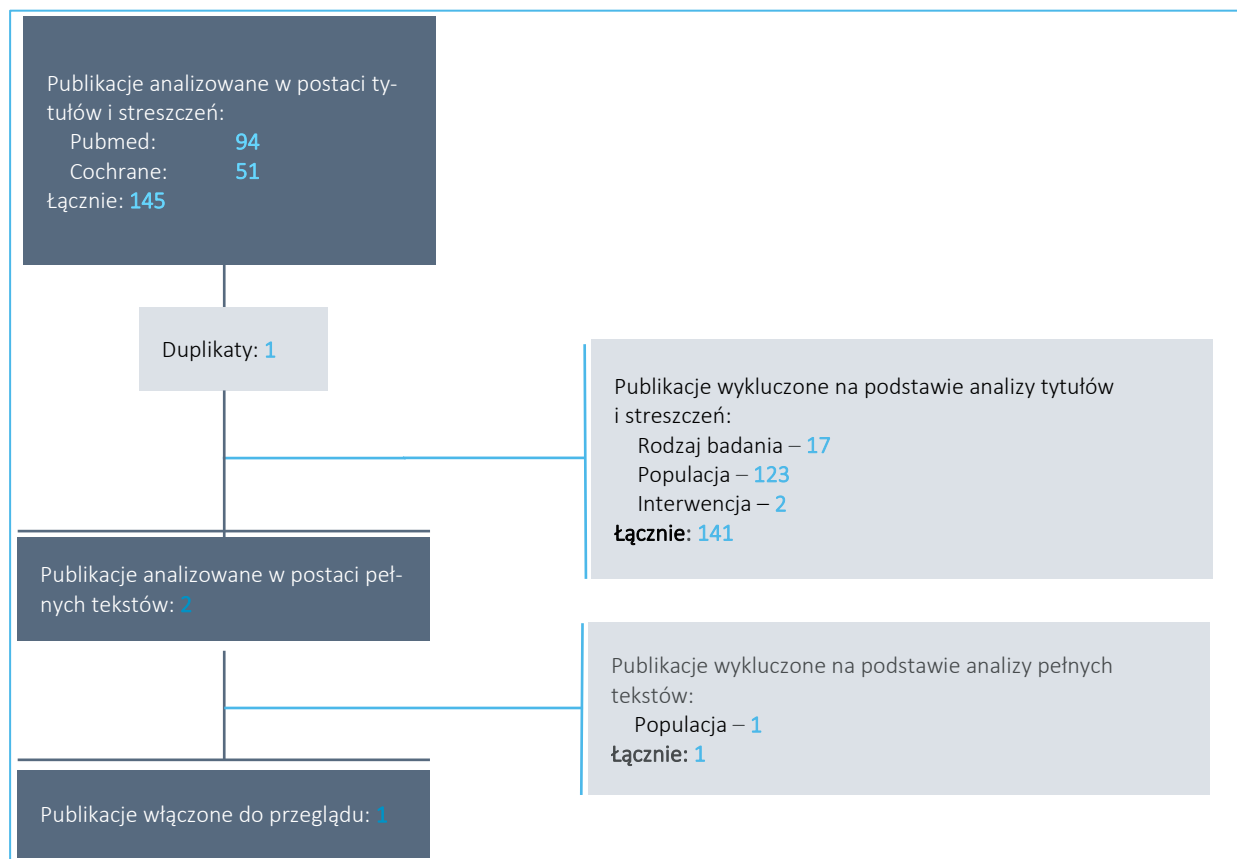
W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 145 publikacji, które zostały podane analizie.

14.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 144 publikacje. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

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

Wykres 34. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Imfinzi.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono **jedno** opracowanie ekonomiczne – *Zhu 2024*.

Tabela 78. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii durwalumabem w leczeniu zaawansowanego EC.

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki analizy podstawowej
<i>Zhu 2024</i> [^]	- Populacja: dorosłe pacjentki z zaawansowanym EC z dMMR/MSI-H) lub pMMR/MSS, objęte immunoterapią w badaniach klinicznych (N = 2577) - Sposób modelowania: model Markowa - Typ analizy: CUA - Perspektywa: Stany Zjednoczone, koszty w \$ - Horyzont: dożywotni - Dyskontowanie: bd. - Użyteczności: bd.	CTH + DURV + OLA vs CTH, DOSTAR + CTH vs CTH, PEMBRO + CTH vs CTH [^]	Wynik PEMBRO + CTH vs CTH w populacji dMMR/MSI-H: <u>ICUR: 143 894 \$/QALY</u> ΔQALY: 3,76 Δkoszty: 540 817 \$ Pozostałe schematy immunoterapii + CTH (w tym DURV +/- OLA + CTH) nie były opłacalne względem CTH

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki analizy podstawowej
	- Źródło danych klinicznych: bd. - Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY.		

[^] Pełnotekstowa publikacja nie była dostępna, wobec czego opisano wyniki przedstawione w abstrakcie.

Z uwagi na brak dostępu do pełnotekstowego dokumentu *Zhu 2024*, w tabeli powyżej opisano wyniki odnalezione w abstrakcie publikacji. W analizie podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej i analizy kosztów-użyteczności immunoterapii w porównaniu z chemioterapią, w leczeniu zaawansowanego raka endometrium, z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR/MSI-H) lub bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR/MSS). Autorzy wykonali analizę badań RCT III fazy, dotyczących leczenia 1. linii pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego, przeprowadzonego przy użyciu baz *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* oraz *Web of Science Databases* w okresie od 1 stycznia 2010 r. do 30 października 2023 r. Według oszacowań autorów, leczenie schematami durwalumab + chemioterapia + olaparyb oraz dostarlimab + chemioterapia jest korzystniejsze dla przeżycia w populacjach pMMR/MSS i dMMR/MSI-H względem samej chemioterapii (nie przedstawiono wyników ICUR), natomiast zastosowanie terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do CTH wiąże się uzyskaniem dodatkowego QALY w wysokości 3,76 oraz dodatkowym kosztem 540 817 \$. Uzyskany ICUR wynosił 143 894 \$/QALY. Pozostałe strategie leczenia, w tym DURV +/- OLA + CTH nie były efektywne kosztowo względem CTH (wartości ICUR > 150 tys. \$/QALY, nie przedstawione szczegółowo w abstrakcie).

14.2.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniając 31 października 2024 roku przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Imfinzi w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Imfinzi 2024*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;

- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*
- *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA)*

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej wnioskowanej technologii w rozważanym wskazaniu klinicznym.

14.3 Tablice trwania życia

W ramach analizy korzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w populacji ogólnej kobiet wg wieku w Polsce, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2023 rok (*GUS 2024*). Wykorzystane tablice przedstawiono poniżej.

Tabela 79. Roczne ryzyko zgonu kobiet w Polsce (stratyfikacja ze względu na wiek, 2023 rok.

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
18	0,00025	46	0,00141	74	0,02303
19	0,00026	47	0,00156	75	0,02541
20	0,00028	48	0,00174	76	0,02807
21	0,00028	49	0,00193	77	0,03109
22	0,00029	50	0,00215	78	0,03451
23	0,00029	51	0,00238	79	0,03846
24	0,00030	52	0,00264	80	0,04309
25	0,00030	53	0,00291	81	0,04853
26	0,00031	54	0,00321	82	0,05486
27	0,00032	55	0,00354	83	0,06231
28	0,00033	56	0,00390	84	0,07089
29	0,00035	57	0,00430	85	0,08058
30	0,00037	58	0,00476	86	0,09130
31	0,00040	59	0,00528	87	0,10303
32	0,00043	60	0,00588	88	0,11554

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
33	0,00047	61	0,00655	89	0,12884
34	0,00052	62	0,00728	90	0,14294
35	0,00057	63	0,00808	91	0,15788
36	0,00061	64	0,00892	92	0,17364
37	0,00067	65	0,00981	93	0,19025
38	0,00072	66	0,01076	94	0,20761
39	0,00077	67	0,01178	95	0,22563
40	0,00083	68	0,01291	96	0,24417
41	0,00089	69	0,01417	97	0,26308
42	0,00097	70	0,01557	98	0,28220
43	0,00105	71	0,01715	99	0,30138
44	0,00115	72	0,01891	100	0,32044
45	0,00127	73	0,02087		

14.4 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 80. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Parametry związane z kosztami leków			
Obniżenie ceny durwalumabu o 100%	Arkusz 'Cost inputs', komórki J10:J11	Obniżenie kosztów całkowitych terapiami CTH + DURV +/- OLA	Potwierdzenie
Zwiększenie ceny durwalumabu o 100%	Arkusz 'Cost inputs', komórki J10:J11	Zwiększenie kosztów całkowitych terapiami CTH + DURV +/- OLA	Potwierdzenie
Obniżenie ceny olaparybu o 100%	Arkusz 'Cost inputs', komórki J22:J23	Obniżenie kosztów całkowitych terapiami CTH + DURV +/- OLA	Potwierdzenie
Zwiększenie ceny olaparybu o 100%	Arkusz 'Cost inputs', komórki J22:J23	Zwiększenie kosztów całkowitych terapiami CTH + DURV +/- OLA	Potwierdzenie
Parametry związane z horyzontem analizy			
Horyzont czasowy równy 1 rok	Arkusz 'Settings', komórka E29	Wzrost wskaźników ICER i ICUR	Potwierdzenie
Horyzont czasowy równy 100 lat	Arkusz 'Settings', komórka E29	Brak wpływu na wyniki analizy	Potwierdzenie
Pozostałe parametry			
Koszty opieki końca życia równe 0 zł	Arkusz 'Cost inputs', komórka F233	Obniżenie całkowitych kosztów porównywanych interwencji	Potwierdzenie
Użyteczności w stanie PF i PD równe 0	Arkusz 'Utility & AE Inputs', komórki D8:D9	Całkowite QALY porównywanych terapii równe 0	Potwierdzenie
Użyteczności w stanie PF i PD równe 1	Arkusz 'Utility & AE Inputs', komórki D8:D9	Całkowite QALY porównywanych terapii równe LY	Potwierdzenie

Spis Tabel

Tabela 1. Zestawienie porównywanych strategii leczenia wg statusu molekularnego guza.....	17
Tabela 2. Udział subpopulacji dMMR i pMMR w analizie ekonomicznej w całym zakresie wnioskowanych wskazań.....	19
Tabela 3. Obecne warunki finansowania produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza (MZ 18/09/2024).....	25
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Imfinzi (durwalumab) i Lynparza (olaparyb).....	25
Tabela 5. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym.....	35
Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu wolnego od progresji choroby (subpopulacja dMMR).....	39
Tabela 7. Mediana PFS i odsetki przeżycia wolnego od progresji w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych modeli parametrycznych (subpopulacja dMMR).....	39
Tabela 8. Mediana PFS i odsetki przeżycia wolnego od progresji w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych modeli sklepanych (subpopulacja dMMR).....	42
Tabela 9. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu wolnego od progresji choroby (subpopulacja pMMR).....	46
Tabela 10. Mediana PFS i odsetki przeżycia wolnego od progresji w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych modeli parametrycznych (subpopulacja pMMR).....	46
Tabela 11. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu przeżycia całkowitego (subpopulacja dMMR).....	50
Tabela 12. Mediana OS i odsetki przeżycia całkowitego w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych modeli parametrycznych (subpopulacja dMMR).....	50
Tabela 13. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu przeżycia całkowitego (subpopulacja pMMR).....	54
Tabela 14. Mediana OS i odsetki przeżycia całkowitego w wybranych punktach czasowych dla dopasowanych modeli parametrycznych (subpopulacja pMMR).....	54
Tabela 15. Średni czas leczenia w fazie CTH (podgrupa dMMR, na podstawie badania DUO-E).....	56
Tabela 16. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu do zakończenia leczenia durwalumabem w schemacie CTH + DURV (subpopulacja dMMR).....	58
Tabela 17. Średni czas leczenia w fazie CTH (podgrupa pMMR, na podstawie badania DUO-E).....	60
Tabela 18. Ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC dla czasu do zakończenia leczenia durwalumabem i olaparybem w schemacie CTH + DURV + OLA (subpopulacja pMMR).....	63
Tabela 19. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (DUO-E).....	64
Tabela 20. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku endometrium.....	66
Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Pubmed.....	66

Tabela 22. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	67
Tabela 23. Użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania <i>DUO-E</i> (wyniki niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę).	69
Tabela 24. Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wiekiem (<i>Golicki 2021</i>).	70
Tabela 25. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs.	71
Tabela 26. Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.	71
Tabela 27. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.	72
Tabela 28. Koszty jednostkowe opakowań leków Imfinzi (durwalumab) i Lynparza (olaparyb).	73
Tabela 29. Oszacowane koszty jednostkowe substancji czynnych refundowanych z katalogu chemioterapii (<i>DGL 25/09/2024</i>).	73
Tabela 30. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.	75
Tabela 31. Koszty lekowe ponoszone w trakcie pierwszej linii leczenia EC.	75
Tabela 32. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1 do <i>NFZ 76/2024/DGL</i>).	76
Tabela 33. Koszty podania leków w fazie chemioterapii i leczenia podtrzymującego.	78
Tabela 34. Koszt diagnostyki w trakcie leczenia we wnioskowanym programie lekowym.	78
Tabela 35. Koszt diagnostyki w trakcie chemioterapii.	79
Tabela 36. Cykliczne częstotliwości świadczeń związanym z monitorowaniem stanu pacjentek w stanie wolnym od progresji choroby bez aktywnego leczenia oraz w po progresji choroby (<i>DUO-E, NICE TA963</i>).	80
Tabela 37. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem po progresji choroby.	80
Tabela 38. Miesięczny koszt monitorowania choroby po zakończeniu leczenia (przed i po progresji choroby).	81
Tabela 39. Koszty świadczeń związanych z diagnostyką genetyczną chorób nowotworowych.	81
Tabela 40. Liczba pacjentek z rozpoznaniem nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54 wraz z podkodami) w 2023 r., u których wykonano badanie genetyczne (źródło: baza SWIAD, <i>AWA Jemperli 2024</i>).	82
Tabela 41. Średni koszt diagnostyki genetycznej MSI/MMR.	82
Tabela 42. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i> dla 2023 r.).	83
Tabela 43. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.	84
Tabela 44. Udziały substancji leczniczych stosowanych w dalszych liniach leczenia (z uwzględnieniem schematów refundowanych w Polsce).	85
Tabela 45. Oszacowane koszty jednostkowe substancji czynnych refundowanych w ramach programu lekowego B.148. (<i>DGL 01/03/2024, UR NFZ 5/2024/IV</i>) oraz chemioterapii (<i>DGL 25/09/2024</i>).	86
Tabela 46. Koszty świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych (<i>NFZ 76/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024</i>).	86
Tabela 47. Schematy dawkowania terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia EC.	87
Tabela 48. Średni czas stosowania substancji czynnych w ramach dalszego leczenia.	87

Tabela 49. Koszt jednostkowy radioterapii paliatywnej (NFZ 37/2024/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024).	88
Tabela 50. Całkowite koszty dalszych linii leczenia EC w przeliczeniu na pacjentkę z progresją niezakończoną zgonem, w podziale na stosowaną interwencję i status molekularny guza.	88
Tabela 51. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	89
Tabela 52. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	89
Tabela 53. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	90
Tabela 54. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.	91
Tabela 55. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.	92
Tabela 56. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 5/2024/IV)	92
Tabela 57. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.	93
Tabela 58. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 5/2024/IV).	93
Tabela 59. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.	93
Tabela 60. Porównanie efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym i literaturze.	96
Tabela 61. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	97
Tabela 62. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.	100
Tabela 63. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.	101
Tabela 64. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	104
Tabela 65. Zestawienie kosztów osiągniętych w analizie kosztów-użyteczności.	105
Tabela 66. Efekty zdrowotne osiągnięte w analizie kosztów-użyteczności.	106
Tabela 67. Wyniki inkrementalne CUA i CEA – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	106
Tabela 68. Wyniki inkrementalne CUA i CEA – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	107
Tabela 69. Wyniki analizy progowej dla ceny produktów Imfinzi i Lynparza.	108
Tabela 70. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.	110
Tabela 71. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.	112
Tabela 72. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.	114
Tabela 73. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.	118
Tabela 74. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	122
Tabela 75. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	124
Tabela 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Imfinzi w leczeniu EC– Pubmed.	134
Tabela 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Imfinzi w leczeniu EC – Cochrane Library.	134
Tabela 78. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla terapii durwalumabem w leczeniu zaawansowanego EC.	135

Tabela 79. Roczne ryzyko zgonu kobiet w Polsce (stratyfikacja ze względu na wiek, 2023 rok.....	137
Tabela 80. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.	139

Spis Wykresów

Wykres 1. Struktura modelu ekonomicznego produktów Imfinzi i Lynparza.....	32
Wykres 2. Estymator Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji dMMR badania <i>DUO-E</i>	37
Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu CTH + DURV (subpopulacja dMMR).	38
Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu CTH (subpopulacja dMMR).	38
Wykres 5. Dopasowanie modeli sklepanych PFS w ramieniu CTH + DURV (subpopulacja dMMR).	41
Wykres 6. Dopasowanie modeli sklepanych PFS w ramieniu CTH (subpopulacja dMMR).	41
Wykres 7. Krzywe dopasowane do danych Kaplana-Meiera o przeżyciu wolnym od progresji choroby (subpopulacja dMMR)	43
Wykres 8. Estymator Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji pMMR badania <i>DUO-E</i>	44
Wykres 9. Dopasowanie modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu CTH + DURV + OLA (subpopulacja pMMR).....	45
Wykres 10. Dopasowanie modeli parametrycznych dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu CTH (subpopulacja pMMR).	45
Wykres 11. Estymator Kaplana-Meiera OS w subpopulacji dMMR badania <i>DUO-E</i>	48
Wykres 12. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym w ramieniu CTH + DURV (subpopulacja dMMR).	49
Wykres 13. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym w ramieniu CTH (subpopulacja dMMR).	49
Wykres 14. Estymator Kaplana-Meiera OS w subpopulacji pMMR badania <i>DUO-E</i>	52
Wykres 15. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym w ramieniu CTH + DURV + OLA (subpopulacja pMMR).	53
Wykres 16. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o przeżyciu całkowitym w ramieniu CTH (subpopulacja pMMR).	53
Wykres 17. Estymator Kaplana-Meiera TDT dla durwalumabu w subpopulacji dMMR badania <i>DUO-E</i>	57
Wykres 18. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o czasie do zakończenia leczenia dla durwalumabu w ramieniu CTH + DURV (subpopulacja dMMR).	58
Wykres 19. Krzywa czasu do zakończenia leczenia durwalumabem w ramieniu CTH + DURV, przyjęta w analizie podstawowej (subpopulacja dMMR).....	59
Wykres 20. Estymator Kaplana-Meiera TDT dla durwalumabu w subpopulacji pMMR badania <i>DUO-E</i>	60
Wykres 21. Estymator Kaplana-Meiera TDT dla olaparybu w subpopulacji pMMR badania <i>DUO-E</i>	61

Wykres 22. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o czasie do zakończenia leczenia dla durwalumabu w ramieniu CTH + DURV + OLA (subpopulacja pMMR).	62
Wykres 23. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych o czasie do zakończenia leczenia dla olaparybu w ramieniu CTH + DURV + OLA (subpopulacja pMMR).	62
Wykres 24. Krzywe czasu do zakończenia leczenia durwalumabem i olaparybem w ramieniu CTH + DURV + OLA, przyjęte w analizie podstawowej (subpopulacja pMMR).	63
Wykres 25. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z rakiem endometrium.	67
Wykres 26. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach OWSA, z uwzględnieniem RSS CTH + DURV +/- OLA vs CTH	111
Wykres 27. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach OWSA, bez uwzględnienia RSS CTH + DURV +/- OLA vs CTH	113
Wykres 28. Wykres przedstawiający wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, wariant z uwzględnieniem RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.	117
Wykres 29. Wykres przedstawiający wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, wariant z uwzględnieniem RSS – CTH + DURV +/- OLA vs CTH.	121
Wykres 30. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CTH + DURV +/- OLA vs CTH (wariant z RSS).	123
Wykres 31. Krzywa opłacalności CTH + DURV +/- OLA vs CTH (wariant z RSS).	124
Wykres 32. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CTH + DURV +/- OLA vs CTH (wariant bez RSS).	125
Wykres 33. Krzywa opłacalności CTH + DURV +/- OLA vs CTH (wariant bez RSS).	126
Wykres 34. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Imfinzi.	135

Piśmiennictwo

- AKL Imfinzi 2024** Aestimo s.c. Imfinzi (durwalumab) i Lynparza (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Analiza kliniczna. Kraków, 2024.
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT WT.543.5.2024** AOTMiT. Dokonanie analizy oraz przygotowanie raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej i wydanie rekomendacji, w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r., poz. 1352). Dostęp online pod adresem: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc>. Data ostatniego dostępu: 10.10.2024 r.
- APD Imfinzi 2024** Aestimo s.c. Imfinzi (durwalumab) i Lynparza (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2024.
- AWA Jemperli 2024** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.42.2024. Data ukończenia: 03.10.2024 r.
- BIA Imfinzi 2024** Aestimo s.c. Imfinzi (durwalumab) i Lynparza (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków, 2024.
- ChPL Cisplatin Actavis** Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin Actavis. Dostęp online pod adresem: http://chpl.com.pl/data_files/Cisplatin_actavis.pdf. Data ostatniego dostępu: 14.10.2024 r.
- ChPL Doxorubicinum Accord** Charakterystyka produktu leczniczego Doxorubicinum Accord. Dostęp online pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24330/characteristic>. Data ostatniego dostępu: 14.10.2024 r.
- ChPL Imfinzi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>.
- ChPL Lynparza** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>. Data ostatniego dostępu: 15.10.2024 r.
- Coleman 2023** Coleman RL, Garside J, Hurteau J, Nguyen J, Kobayashi M. Treatment patterns and outcomes among patients with advanced or recurrent endometrial cancer initiating first-line therapy in the United States. *Journal of Health Economics and Outcomes Research* 2023; 10(2): 82.
- DGL 25/09/2024** Komunikat DGL z dnia 25.09.2024 r., dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2024 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

- Domagała 2019** Domagała KM, Blacharska-Krzanowska KA, Strzępek KA. Parenteral nutrition in a patient with advanced cancer. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine*. 2019;11(4):184-187. doi:10.5114/pm.2019.93187.
- EPAR Lynparza 2019** Assessment report, Lynparza, EMA/330530/2019. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0023. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- EPAR Lynparza 2020** Assessment report, Lynparza, EMA/523504/2020. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0035. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.
- GUS 2024** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia w 2023 roku. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>. Data ostatniego dostępu: 15.10.2024 r.
- GUS 30/10/2024** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html>
- Hernández-Alava 2017** Hernández-Alava M, Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. *J Health Econ*. 2017 Sep;55:139-152. doi: 10.1016/j.jhealeco.2017.06.013. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28778350; PMCID: PMC5597047.
- Hernández-Alava 2020** Hernández-Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the relationship between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: results from an English Population Study. Final report. The University of Sheffield 2020.
- KRN 2024** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>. Data ostatniego dostępu: 27.09.2024 r.
- Locadia 2004** Locadia M, Bossuyt PMM, Stalmeier PFM, Sprangers MAG, van Dongen CJJ, Middeldorp S, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thromb Haemost*. 2004 Dec;92(6):1336–41.
- Lorenzi 2020** Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw KL. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology*. 2020;2020:1-17. doi:10.1155/2020/1807929
- Makker 2022** Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *New England Journal of Medicine* 2022; 386(5): 437-48.
- Miller 2020** Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *JCO*. 2020;38(33):3841-3850. doi:10.1200/JCO.20.01076
- Mirza 2023** Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2145-2158. doi:10.1056/NEJMoa2216334
- MZ 18/09/2024** 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

MZ 24/10/2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008;6(1):84. doi:10.1186/1477-7525-6-84
NFZ 10/2024/DGL	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
NFZ 175/2023/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 175/2023/DGL z dnia 30.11.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
NFZ 57/2023/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ z dnia 30-03-2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
NFZ 68/2023/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 68/2023/DSOZ z dnia 19.04.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
NFZ 76/2024/DGL	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 76/2024/DGL z dnia 02.08.2024 r., zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
NFZ 99/2024/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 99/2024/DSOZ z dnia 10.10.2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
NICE TA411	National Institute for Health & Clinical Excellence. Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer [TA411], 2016.
O'Malley 2022	O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced microsatellite instability high/mismatch repair deficient endometrial cancer in the KEYNOTE-158 study. <i>Gynecologic Oncology</i> . 2022;166(2):245-253. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.005
Oaknin 2020	Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. <i>JAMA oncology</i> 2020; 6(11): 1766-72.
Rutherford 2020	Rutherford M, Lambert P, Sweeting M, Pennington B, Crowther M, Abrams K, Latimer N. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis. 23 January 2020. Dostęp online pod adresem: https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD21-Flex-Surv-TSD-21_Final_alt_text.pdf . Data ostatniego dostępu: 21.10.2024 r.
Swinburn 2010	Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2010;26:1091-6.
Thurgar 2021	Thurgar E, Gouldson M, Matthijsse S, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab compared with chemotherapy in the US for women with previously treated deficient mismatch repair or high microsatellite instability unresectable or metastatic endometrial cancer. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2021;24(1):675-688. doi:10.1080/13696998.2021.1917140
UR 5/2024/IV	NFZ Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia nr 5/2024/IV z dnia 02-04-2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.

- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Westin 2023** Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III *DUO-E* Trial. JCO. 2024;42(3):283-299. doi:10.1200/JCO.23.02132
- Westin 2024** Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III *DUO-E* Trial. JCO. 2024;42(3):283-299. doi:10.1200/JCO.23.02132
- Zhu 2024** Zhu Y, Liu K, Zhu . Immune checkpoint inhibitor combinations for patients with advanced endometrial cancer: a network meta-analysis and cost-utility analysis. Int J Gynecol Cancer 2024