

Pembrolizumab (Keytruda®)
w skojarzeniu z enfortumabem
wedotyny w leczeniu pierwszej linii
raka urotelialnego nieoperacyjnego lub
z przerzutami

Analiza ekonomiczna

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD.

Zamawiający

MSD Polska
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, P) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (EV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych. Na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego jako komparator dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu wybrano chemioterapię opartą na związkach platyny, tj. **gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną**, a następnie **terapię podtrzymującą awelumabem** u pacjentów bez progresji choroby.

Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego i zbudowanego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących kosztów jednostkowych. W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2024).

Jak wykazano w *Analizie klinicznej*, pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wykazuje istotną statystycznie przewagę nad chemioterapią w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby), w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności opartą na badaniu KEYNOTE-A39/EV-302, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) oraz kosztów-efektywności, w której miarą efektu były zyskane lata życia.

Struktura i parametry analizy

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

Z uwagi na charakter choroby w analizie przyjęto 30-letni horyzont, co według danych dotyczących przeżycia we wnioskowanym wskazaniu, odzwierciedla horyzont dożywności. Długość jednego cyklu w modelu wynosi 7 dni (1 tydzień).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnych terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki paliatywnej.

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

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

Dane dotyczące kosztów chemioterapii przyjęto w oparciu o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych

i chemioterapii (Komunikat DGL), a koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych na podstawie danych z przetargów (Przetarg EV, Przetarg AVE). Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ, z uwzględnieniem wyceny punktowej na podstawie Obwieszczenie Prezesa AOTMiT lub Informatora o umowach NFZ.

Wyniki

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

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny vs. chemioterapia oparta na związkach platyny ± terapia podtrzymująca awelumabem, w wersji uwzględniającej RSS, jest równy [REDAKTOWANE], zaś inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) jest równy [REDAKTOWANE]. W scenariuszowej analizie wrażliwości wykazano, że wynik ICUR mieści się w zakresie od [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.

Wnioski

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 wykazano, że czas przeżycia jest istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu do wybranego komparatora, co przekłada się na szacowany wzrost QALY w modelu ekonomicznym. Wyższe koszty dla interwencji związane są głównie z kosztem innowacyjnych leków, tj. pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny, których koszt jest wyższy w porównaniu do kosztów standardowej chemioterapii.

Przy akceptacji założeń przeprowadzonej analizy kosztów-żyteczności otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jako dedykowanej w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami opcji terapeutycznej, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami **umożliwi chorym o bardzo niekorzystnym rokowaniu** (wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 9%), **dostęp do technologii lekowej o udowodnionej, wysokiej skuteczności klinicznej** (w zakresie twardych, klinicznie istotnych punktów końcowych) i **akceptowalnym, korzystnym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru odpowiedniej terapii**. Obecnie w leczeniu analizowanej populacji opcję leczenia stanowi chemioterapia oparta na platynach, która na tym etapie zaawansowania choroby ma niską skuteczność, ale za to dużą toksyczność, co przekłada się na brak wzrostu przeżywalności pacjentów. U wybranych pacjentów, tj. z dobrą odpowiedzią na chemioterapię (brak progresji), od listopada 2022 roku jest możliwość zastosowania terapii podtrzymującej

awelumabem, jednak w momencie podejmowania decyzji o leczeniu pierwszej linii nie można w pełni przewidzieć odpowiedzi pacjenta na chemioterapię, a co za tym idzie - możliwości zakwalifikowania do terapii podtrzymującej awelumabem.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych **terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie czasu przeżycia i czasu do progresji oraz większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie przy braku obniżenia jakości życia.** Objęcie refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny umożliwi dostosowanie aktualnej praktyki klinicznej do najnowszych wytycznych europejskich (EAU 2024, ESMO 2024), które rekomendują w pierwszej kolejności zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem, niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną.

Słowa kluczowe

pembrolizumab, enfortumab wedotyny, rak urotelialny, analiza ekonomiczna

Spis treści

Streszczenie	3
Słowa kluczowe.....	6
Spis treści.....	7
Wykaz skrótów i akronimów	10
1 Cel analizy	11
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	12
3 Strategia analityczna	14
4 Perspektywa	15
5 Horyzont czasowy.....	16
6 Technika analityczna	18
7 Model	19
7.1 Populacja	19
7.2 Interwencja i komparator	19
7.3 Struktura modelu.....	22
7.4 Selekcja modeli przeżycia	24
7.4.1 Podejście ogólne	24
7.4.2 Przeżycie całkowite (OS)	26
7.4.2.1 Testy diagnostyczne założenia proporcjonalności ryzyk.....	26
7.4.2.2 Ocena modeli przeżycia.....	28
7.4.2.2.1 Dostosowywane osobno jednoelementowe modele parametryczne.....	28
7.4.2.2.2 Dostosowywane osobno parametryczne modele segmentowe	32
7.4.2.2.3 Dostosowywane osobno modele oparte o krzywe sklejane	36
7.4.2.2.4 Dostosowywane osobno jednoelementowe modele parametryczne przy użyciu odciętych danych OS dla PEV	39
7.4.2.2.5 Dostosowywane osobno modele oparte o krzywe sklejane przy użyciu odciętych danych OS dla PEV	41
7.4.2.2.6 Wiarygodność kliniczna: zapobieganie krzyżowaniu (<i>cross-over</i>) między dwoma ramionami w zakresie OS	42
7.4.3 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	43
7.4.3.1 Testy diagnostyczne założenia proporcjonalności ryzyk.....	43
7.4.3.2 Ocena modeli przeżycia.....	45
7.4.3.2.1 Dostosowywane osobno jednoelementowe modele parametryczne.....	45
7.4.3.2.2 Dostosowywane osobno parametryczne modele segmentowe	48
7.4.3.2.3 Dostosowywane osobno modele oparte o krzywe sklejane	51
7.4.3.2.4 Wiarygodność kliniczna: zapobieganie <i>cross-over</i> między ramionami w zakresie PFS ..	54
7.4.4 Wiarygodność kliniczna: <i>cross over</i> między PFS i OS w każdym ramieniu.....	55
7.4.5 Walidacja zewnętrzna krzywych OS i PFS	59

7.4.6	Podsumowanie - modele rekomendowane w analizie podstawowej	64
7.4.7	Dodatkowe założenia w zakresie skuteczności	64
7.5	Czas trwania leczenia w pierwszej linii	65
7.5.1	Czas trwania leczenia w ramieniu PEV	65
7.5.1.1	Czas trwania leczenia pembrolizumabem w ramieniu PEV.....	65
7.5.1.2	Czas trwania leczenia enfortumabem wedotyny w ramieniu PEV.....	66
7.5.2	Czas trwania leczenia w ramieniu chemioterapii	67
7.5.2.1	Czas trwania leczenia gemcytabiną w ramieniu chemioterapii	68
7.5.2.2	Czas trwania leczenia cisplatyną w ramieniu chemioterapii.....	68
7.5.2.3	Czas trwania leczenia karboplatyną w ramieniu chemioterapii	69
7.5.2.4	Czas trwania leczenia awelumabem (terapia podtrzymująca) w ramieniu chemioterapii.....	70
7.6	Zdarzenia niepożądane	71
7.7	Jakość życia	73
7.7.1	Ogólne podejście	73
7.7.2	Podstawowe użyteczności stanów zdrowia.....	74
7.7.3	Utrata użyteczności z powodu AE	76
7.8	Kolejne terapie przeciwnowotworowe	76
7.9	Koszty	78
7.9.1	Koszty leków	79
7.9.2	Koszty podania leków	81
7.9.3	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	82
7.9.4	Koszty zdarzeń niepożądanych.....	83
7.9.5	Koszty opieki paliatywnej	86
7.10	Dyskontowanie.....	86
7.11	Podsumowanie założeń i parametrów modelu	87
7.12	Walidacja modelu	92
7.12.1	Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	92
7.12.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	96
7.13	Analiza wrażliwości	97
7.13.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	97
7.13.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	97
7.13.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	97
7.14	Analiza progowa	98
8	Wyniki analizy	99
8.1	Analiza podstawowa	99
8.2	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	100
8.3	Scenariuszowa analiza wrażliwości	106
8.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości	111
9	Ograniczenia	116

10	Dyskusja.....	119
11	Wyniki końcowe	122
12	Wnioski końcowe	123
13	Aneks	124
13.1	Tablice trwania życia	124
13.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	125
13.3	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	129
	■ [REDACTED]	131
	■ [REDACTED]	131
	■ [REDACTED]	131
	■ [REDACTED]	132
	■ [REDACTED]	132
	■ [REDACTED]	133
	■ [REDACTED]	133
13.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	136
	Spis rysunków.....	139
	Spis tabel	141
	Bibliografia	146

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AVE	awelumab
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
GC	gemcytabina + cisplatyna
GK	gemcytabina + karboplatyna
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i>)
KM	Kaplana-Meiera
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>).
mUC	rak urotelialny z przerzutami (ang. <i>metastatic urothelial carcinoma</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PEV	pembrolizumab + enfortumab wedotyny
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, P) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (EV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

Na podstawie dostępnych danych na temat aktualnej praktyki klinicznej jako komparatory dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem w analizowanym wskazaniu wybrano chemioterapię opartą na związkach platyny, tj. gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną, a następnie terapię podtrzymującą awelumabem u pacjentów bez progresji choroby. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (*Analiza problemu decyzyjnego*). Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ).

W poniższej tabeli (Tab. 1) przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami
Interwencja (I)	pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) w pierwszej linii leczenia
Komparator (C)	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) lub karboplatiną (GK) ± terapia podtrzymująca awelumabem
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	- skuteczność i zdarzenia niepożądane (AE): na podstawie badań klinicznych, - użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego, - koszty: bezpośrednie koszty medyczne
wyniki (O)	- koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY), - koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

PEV - pembrolizumab + enfortumab wedotyny, tj. cisplatyna i gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; GK - gemcytabina + karboplatyna; QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); *ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (Padcev®) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) dla pembrolizumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym pembrolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu pembrolizumabu (Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol 4 ml) przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie 14 082,64 PLN (cena zbytu netto: 13 039,48 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą¹) przyjęto na poziomie 14 927,60 PLN (Obwieszczenie MZ) (Tab. 2).

Tab. 2. Cena leku Keytruda® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml	13 039,48	14 082,64	14 927,60	0,00	14 927,60

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

[REDACTED]

¹ w związku ze zmianą marży hurtowej zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej (DNUR 2023).

Tab. 3. Cena leku Keytruda® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml					

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny dostarczony przez producenta leku, firmę MSD. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz chemioterapii opartej na pochodnych platyny, tj. gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną ($\pm$ terapia podtrzymująca awelumabem w zależności od progresji choroby podczas stosowania chemioterapii) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2024) oraz polskie normy użyteczności.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych, a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. (Rozporządzenie MZ) 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, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W niniejszym problemie decyzyjnym chory nie ponosi kosztów leczenia, w tym kosztu leku i jego podania, jak również monitorowania leczenia i choroby (wnioskowane jest finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego, pozostałe substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii lub katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Ze względu na wyjściowy wiek chorych w modelu wynoszący ok. 68 lat, spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych” (AOTMiT 2016).

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową. Ponadto, ze względu na fakt, iż badanym wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi do uchwycenia wszystkich stosownych różnic w przyszłych kosztach i wynikach na podstawie rozważanych alternatyw.

W niniejszej analizie przyjęto 30-letni horyzont czasowy. Zgodnie z wynikami modelu po 30 latach nie byłoby pacjentów pozostających przy życiu w obu grupach. Horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby uchwycić długoterminowe skutki kliniczne i ekonomiczne analizowanej populacji chorych. W związku z powyższym, niezasadne byłoby ograniczenie horyzontu czasowego do mediany okresu obserwacji (ang. *follow-up*) w badaniach klinicznych, ponieważ istniałoby ryzyko pominięcia części ponoszonych kosztów i uzyskanych efektów zdrowotnych.

Co istotne - wybrana długość horyzontu czasowego jest zasadniczo zgodna z horyzontami czasowymi innych terapii stosowanych w leczeniu raka urotelialnego ocenianymi przez AOTMiT (Tab. 4), biorąc pod uwagę wyniki w zakresie przeżycia całkowitego uzyskiwane przez pacjentów.

Tab. 4. Zestawienie długości horyzontów czasowych w innych analizach.

Interwencja	Wskazanie	Horyzont czasowy	Źródło
AOTMiT			
Keytruda (pembrolizumab)	Rak urotelialny (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)	20 lat	AWA Keytruda 2019, AWA Keytruda 2024
Bavencio (awelumab)	Rak urotelialny (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)	20 lat	AWA Bavencio 2021
Opdivo (niwolumab)	Nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny	30 lat	AWA Opdivo 2018
Opdivo (niwolumab)	Rak urotelialny u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0	30 lat	AWA Opdivo 2023
Zagraniczne agencje HTA			
Keytruda (pembrolizumab)	Pierwsza linia leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.	15 lat	PBAC 2024
Keytruda (pembrolizumab)	Nieoperacyjny lub przerzutowy rak urotelialny w pierwszej linii leczenia u	30 lat	Medicinrådet 2024

Interwencja	Wskazanie	Horyzont czasowy	Źródło
	pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny.		
Keytruda (pembrolizumab)	Nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej	15 lat	CADTH 2024

Biorąc pod uwagę średnią wieku w populacji docelowej (67,9 lata), 30-letni horyzont czasowy jest zasadnym przybliżeniem horyzontu życia.

Długość jednego cyklu w modelu wynosi 7 dni (1 tydzień). Długość cyklu jest pozwala na dokładne uchwycenie kluczowych efektów klinicznych i dawkowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz komparatorów. Tygodniowa długość cyklu pozwala również na precyzyjne obliczenie kosztów nabycia i podania leku.

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

7 Model

W modelu wykorzystano wyniki badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV-302 (data odcięcia danych: 8 sierpnia 2023 r., mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.) w zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), celem oszacowania wpływu stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) i terapią podtrzymującą awelumabem (u pacjentów bez progresji choroby podczas stosowania chemioterapii) na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne.

Badanie KEYNOTE-A39/EV-302 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby w populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (ale niekwalifikującym się do leczenia radykalnego) lub z przerzutami w pierwszej linii leczenia².

7.1 Populacja

Zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem do stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami oraz projektem głównego badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV-302, populację docelową w modelu stanowią dorośli chorzy z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami leczeni w pierwszej linii leczenia, co odpowiada ogólnej populacji ITT z badania KEYNOTE-A39/EV-302. Charakterystyka wejściowa pacjentów modelu została oparta na charakterystyce pacjentów z badania (Tab. 5).

Tab. 5. Charakterystyka wejściowa pacjentów.

Charakterystyka	Populacja ITT	Źródło
Wiek, lata średnia	67,9	KEYNOTE-A39/EV-302
Mężczyźni, %	76,7	

7.2 Interwencja i komparator

Interwencja

Interwencją badaną w tym modelu jest pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) odpowiadający ramieniu interwencyjnemu w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302. Pacjenci otrzymywali:

² chorzy, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego w przypadku rak urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (dopuszczalne było wcześniejsze leczenie chemioterapią neoadjuwantową lub chemioterapią adjuwantową po cystektomii jeżeli nawrót choroby wystąpił w czasie >12 miesięcy od zakończenia leczenia).

- EV w dawce 1,25 mg/kg w infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu cyklu co 3 tygodnie. Redukcja dawki lub opóźnienie w przypadku toksyczności związanej z EV były dozwolone według uznania badacza w danym ośrodku. Dozwolone było zmniejszenie dawki z 1,25 mg/kg do 1 mg/kg lub do 0,75 mg/kg, w zależności od rodzaju i nasilenia toksyczności³;
- pembrolizumab w infuzji dożylniej w dawce 200 mg w 1. dniu cyklu co 3 tygodnie (dawkowanie przyjęte w modelu zgodnie z badaniem KEYNOTE-A39/EV-302) lub wlew dożylny w dawce 400 mg w dniu 1. co 6 tygodni (alternatywna zatwierdzona dawka, uwzględniona w ramach analizy scenariuszy) po zakończeniu wlewu EV.

Enfortumab wedotyny można było podawać przez nieograniczoną liczbę cykli, dopóki nie wystąpi określony w protokole powód przerwania badania (m. in. progresja choroby, rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienie niedopuszczalnych skutków toksycznych). Pembrolizumab można było podawać przez maksymalnie 35 cykli. Maksymalny czas trwania leczenia opisany jest liczbą cykli, a nie liczbą miesięcy ze względu na możliwe opóźnienia lub przerwy w podaniu leku.

Pacjenci, u których wystąpiła niedopuszczalna toksyczność przypisywana wyłącznie pembrolizumabowi lub enfortumabowi wedotyny, mogli kontynuować odpowiednio monoterapię enfortumabem wedotyny do czasu wystąpienia przyczyny przerwania badania określonej w protokole lub monoterapię pembrolizumabem do maksymalnie 35 cykli.

Komparator - chemioterapia

Komparatorem w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302, a zarazem w niniejszym modelu jest gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną ± terapia podtrzymująca awelumabem (GC/GK±AVE). Pacjenci w ramach chemioterapii otrzymywali:

- GC:
 - gemcytabinę w dawce $1\,000\text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała (pc.) w infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu cyklu co 3 tygodnie;
 - cisplatynę w dawce 70 mg/m^2 pc. w infuzji dożylniej w 1. dniu cyklu co 3 tygodnie
- lub GK:
 - gemcytabinę w dawce $1\,000\text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała (pc.) w infuzji dożylniej w 1. i 8. dniu cyklu co 3 tygodnie;
 - karboplatynę w dawce AUC 5 zgodnie z założeniami modelu globalnego (300 mg/m^2), wlew dożylny w 1. dniu cyklu co 3 tygodnie.

Na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 w populacji całkowitej 51% pacjentów otrzymywało GC, a 49% - GK w ramieniu chemioterapii.

Pacjenci, u których wystąpiła niedopuszczalna toksyczność, którą można przypisać wyłącznie chemioterapii zawierającej platynę lub gemcytabinie, mogli kontynuować odpowiednio

³ W modelu przyjęto rozkład dawek EV na podstawie indywidualnych danych pacjenckich z badania KEYNOTE-A39/EV-302.

monoterapię gemcytabiną lub chemioterapię zawierającą jedynie platynę (przez maksymalnie 6 cykli).

Terapia podtrzymująca awelumabem

U pacjentów bez progresji choroby, którzy kwalifikowali się do terapii podtrzymującej stosowano awelumab w dawce 800 mg we wlewie dożylnym trwającym 60 minut co 2 tygodnie po zakończeniu i/lub przerwaniu leczenia GC/GK (Bavencio ChPL).

Na podstawie danych pochodzących z badania KEYNOTE-A39/EV-302 leczenie podtrzymujące awelumabem otrzymało 31,2% pacjentów, którzy rozpoczęli chemioterapię w ramieniu kontrolnym (parametr w modelu ekonomicznym). Należy zaznaczyć, że jest to odsetek w odniesieniu do całkowitej liczby chorych włączonych w ramieniu chemioterapii (N=444), a nie w odniesieniu do liczby chorych kwalifikujących się do terapii podtrzymującej awelumabem (tj. chorych z co najmniej chorobą stabilną).

W grupie kontrolnej badania KEYNOTE-A39/EV-302 (w ramach pierwszej oceny śródkresowej, IA1) całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 55 chorych; częściową odpowiedź 141 chorych, a chorobę stabilną 149 chorych - zatem łącznie 345 osób spośród 444 (77,70%) w grupie kontrolnej miało minimum stabilizację choroby, która umożliwiała zastosowanie terapii podtrzymującej. Spośród 345 chorych, którzy teoretycznie mogli być uprawnieni do otrzymania terapii podtrzymującej, otrzymały ją 143 osoby (41,45%) (spośród tych, które uzyskały minimum stabilizację choroby) (Raport EMA).

Na podstawie dostępnych danych NFZ nie jest możliwe oszacowanie liczby nowych chorych włączanych do terapii awelumabem - publikowane są bowiem liczebności chorych leczonych w ramach danego programu lekowego jako nowi chorzy oraz chorzy kontynuujący terapię z poprzedniego roku). Liczba nowych pacjentów włączonych do leczenia terapią awelumabem mogła być oszacowana jedynie dla pierwszego roku refundacji.

Zgodnie z analizą weryfikacyjną (AWA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i analizą wpływu na budżet dla leku Bavencio (awelumab) w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego (AWA Bavencio 2021, BIA Bavencio 2021) oraz opiniami ekspertów przedstawionymi w AWA, do terapii awelumabem w pierwszym roku refundacji mogłoby się kwalifikować:

- 850 chorych wg opinii prof. Jakuba Kucharza;
- 750 wg opinii dr Piotra Tomczaka;
- 842-875 wg założeń wnioskodawcy odpowiednio w I, II i III roku horyzontu czasowego.

Po objęciu refundacją awelumabu (od 1 listopada 2022 r.) w ramach nowoutworzonego programu lekowego B141.FM, w pierwszym pełnym kalendarzowym roku refundacji terapię tę otrzymało 284 pacjentów, co stanowi względem liczby chorych kwalifikujących się do tej terapii:

- 33,4% chorych (opinia prof. Jakuba Kucharza);
- 37,9% chorych (opinia dra Piotra Tomczaka);
- 33,7% chorych względem I roku założeń wnioskodawcy.

Należy zatem stwierdzić, że odsetek chorych, którzy otrzymali w badaniu klinicznym terapię podtrzymującą spośród chorych ze stabilizacją choroby (41,5%) jest spójny z danymi płatnika

publicznego odzwierciedlającymi sytuację w Polsce (wg których ok. 33-38% otrzymało taką terapię, porównując z założeniami opublikowanymi przez AOTMiT).

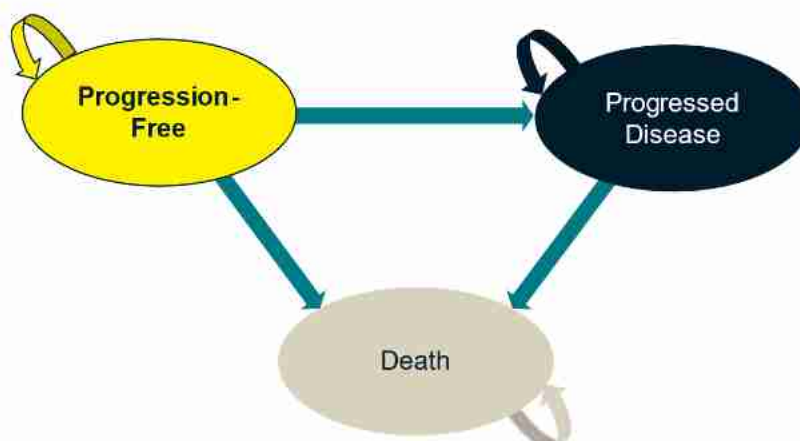
Odsetek pacjentów stosujących terapię podtrzymującą awelumabem jest istotnym parametrem mającym wpływ na koszty w ramieniu kontrolnym (skuteczność modelowana jest na podstawie badania). [REDACTED]

Należy zaznaczyć, że uwzględnienie w analizie podstawowej odsetka pacjentów stosujących awelumab na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 jest założeniem konserwatywnym (bez przeszacowywania kosztów leków w stosunku do skuteczności po stronie komparatora).

7.3 Struktura modelu

Wykorzystano model podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*) z następującymi trzema wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowia (Ryc. 1): wolny od progresji (ang. *progression-free*), progresja choroby (ang. *progressed disease*, PD) i zgon.

Ryc. 1. Struktura modelu.

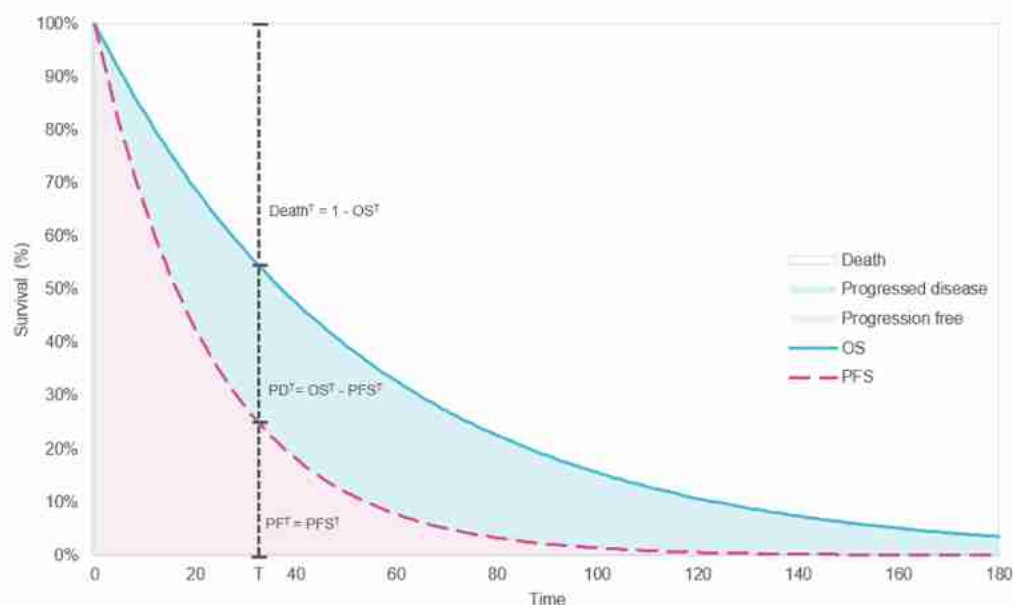


Struktura modelu jest zgodna z efektami klinicznymi (tj. OS i PFS) zwykle stosowanymi w badaniach klinicznych w onkologii, takich jak KEYNOTE-A39/EV-302 (Woods 2017). Analiza podzielonego przeżycia wykorzystuje niezależnie dopasowane krzywe PFS i OS do obliczenia zajętości stanu zdrowia w danym czasie, przy użyciu powierzchni/obszaru pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC). Zajętość stanu zdrowia przedstawiono na Ryc. 2, a w szczególności:

- odsetek pacjentów w stanie wolnym od progresji jest obliczany bezpośrednio przy użyciu krzywej PFS w czasie T (PFS^T);

- odsetek pacjentów w stanie progresji choroby jest równy OS^T minus PFS^T ;
- odsetek pacjentów w stanie zgon jest obliczany jako $1-OS^T$ w czasie T ;

Ryc. 2. Zajętość stanów zdrowia w czasie T .



OS - przeżycie całkowite; PD - progresja choroby; PF - wolny od progresji; PFS, przeżycie wolne od progresji.

Modele podzielonego przeżycia umożliwiają określenie odsetka pacjentów w każdym stanie zdrowia na podstawie indywidualnych krzywych parametrycznych przeżycia dopasowanych do danych z badania. Struktura ta jest najczęściej stosowana w modelach onkologicznych chorób zaawansowanych i przerzutowych oraz jest uznana metodą z prostym wdrożeniem i objaśnieniem (Woods 2017). Nie wymaga definiowania wyraźnych przejść między stanami zdrowia i automatycznie uwzględnia zależności czasowe w odsetkach zdarzeń. Struktura modelu podzielonego przeżycia jest również uważana za najbardziej odpowiednią, ponieważ została wykorzystana w poprzednich wnioskach NICE dotyczących terapii 1L raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (NICE 2021, NICE 2018, NICE 2022a).

W analizie podstawowej pacjent wchodzi do modelu w stanie zdrowia wolnym od progresji, w którym zgodnie z założeniem otrzymuje pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny lub komparator, tj. gemcytabinę z w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną. Pacjent pozostaje w stanie zdrowia wolnym od progresji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Koszty i użyteczności zdrowia są stosowane w oparciu o stan zdrowia.

- W stanie zdrowia wolnym od progresji pacjent generuje koszty nabycia i podania leku w pierwszej linii w ramach interwencji lub komparatora w zależności od czasu leczenia (ang. *time on treatment*, ToT), koszty diagnostyki i monitorowania danego leczenia, jednorazowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, wraz z użytecznością stanu wolnego od progresji.
- W ramach stanu progresji choroby pacjent generuje jednorazowe koszty nabycia, podania, diagnostyki i monitorowania zastosowywanych kolejnych terapii w przypadku progresji choroby wraz z użytecznością stanu po progresji.

- Pacjent przechodzący do stanu zgon generuje jednorazowe koszty opieki końca życia (opieki terminalnej).

W modelu zastosowano długość cyklu wynoszącą 7 dni (1 tydzień). Zastosowano korektę połowy cyklu do efektów zdrowotnych i stosownych kosztów w analizie podstawowej.

7.4 Selekcja modeli przeżycia

7.4.1 Podejście ogólne

W przypadku pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) oraz gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną ± terapia podtrzymująca awelumabem (GC/GK±AVE), które stanowią dwa ramiona leczenia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302, parametryczne modele przeżycia dostosowywano do punktów końcowych czasu do zdarzenia (tj. OS, PFS) przy użyciu indywidualnych danych pacjenckich (ang. *individual patient data*, IPD) z badania KEYNOTE-A39/EV-302. Dostosowywanie i wybór modelu przeżycia przeprowadzono zgodnie z wytycznymi NICE *Decision Support Unit* (DSU)(Ara 2011):

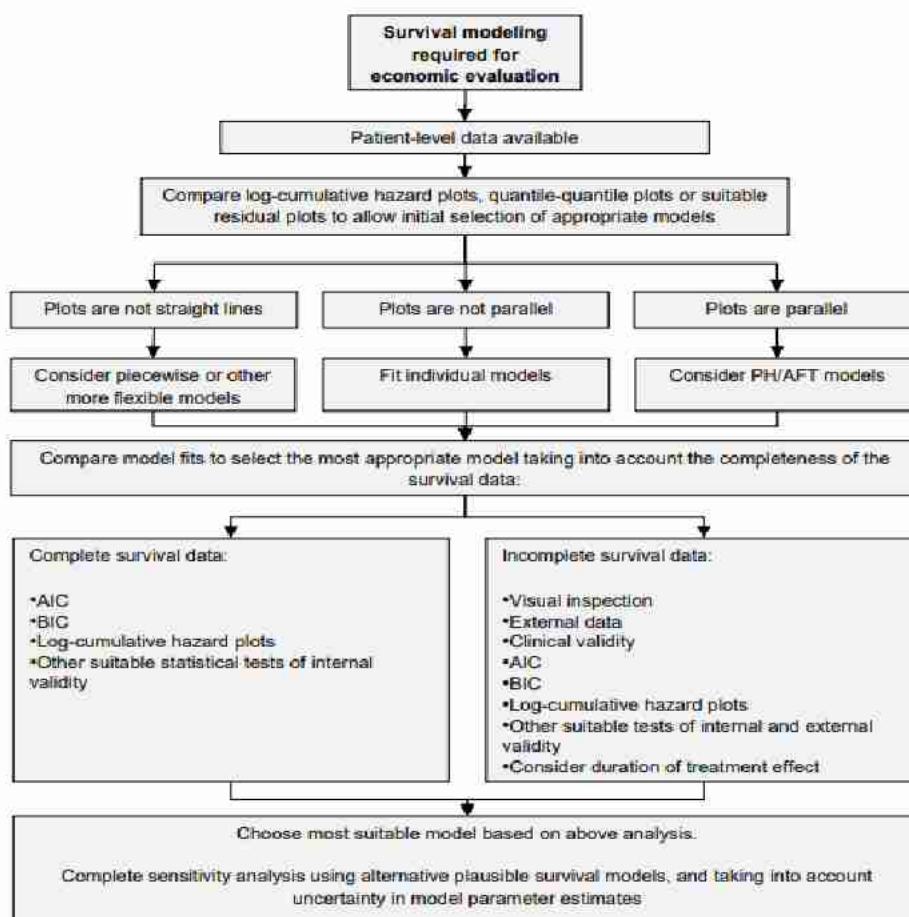
- Jednoelementowe standardowe parametryczne modele przeżycia, w tym wykładniczy, gamma, uogólniony gamma, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i Weibulla, zostały dopasowane osobno dla PEV i GC/GK±AVE oraz dopasowane łącznie dla obu ramion przy użyciu ramienia leczenia jako współzmiennej.
- Segmentowe parametryczne modele przeżycia z jednym punktem odcięcia (dane Kaplana-Meiera wykorzystane bezpośrednio przed punktem odcięcia, a standardowe modele parametryczne po punkcie odcięcia) dostosowywano oddzielnie dla PEV i GC/GK±AVE.
 - Punkt odcięcia wybrano na podstawie zmian strukturalnych stwierdzonych w testach Chow i ocenie wizualnej.
- Modele wykorzystujące krzywe sklejane dostosowywano osobno dla PEV i GC/GK±AVE oraz wspólnie dla obu ramion, przy użyciu leczenia jako współzmiennej.
 - W modelach krzywych sklejanych Roystona-Parmara dane Kaplana-Meiera dzieli się na wiele sekcji, dopasowuje krzywą parametryczną do danych w każdej sekcji i łączy krzywe na każdym przecięciu lub "węźle" (Royston 2002).
 - Użytkownik może określić, czy krzywe sklejane są dopasowane przy użyciu rozkładu normalnego, czy zgodnie z założeniem proporcjonalności ryzyk lub proporcjonalności szans. Użytkownik może również wybrać 1, 2 lub 3 węzły.

Statystyki dopasowania, oparte na kryterium informacyjnym Akaikego (AIC) i Bayesowskim kryterium informacyjnym (BIC), ocenę wizualną (np. porównanie dopasowywanych modeli parametrycznych z obserwowanymi wykresami Kaplana-Meiera w okresie obserwacji badania) oraz kliniczną wiarygodność ekstrapolacji w dłuższej perspektywie (w porównaniu z danymi zewnętrznymi, jeśli były dostępne, i/lub opinią ekspertów klinicznych) wykorzystano do wyboru parametrycznych modeli przeżycia do analizy podstawowej w oparciu o algorytm wyboru modelu NICE Technical Support Document 14 (TSD) (Ryc. 3) (Latimer 2011). Dokładny proces wyboru modeli przeżycia OS i PFS dla PEV i GC/GK±AVE

w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 opisano na Ryc. 4. Alternatywne wiarygodne modele parametryczne przeżycia eksplorowano w analizach scenariuszy.

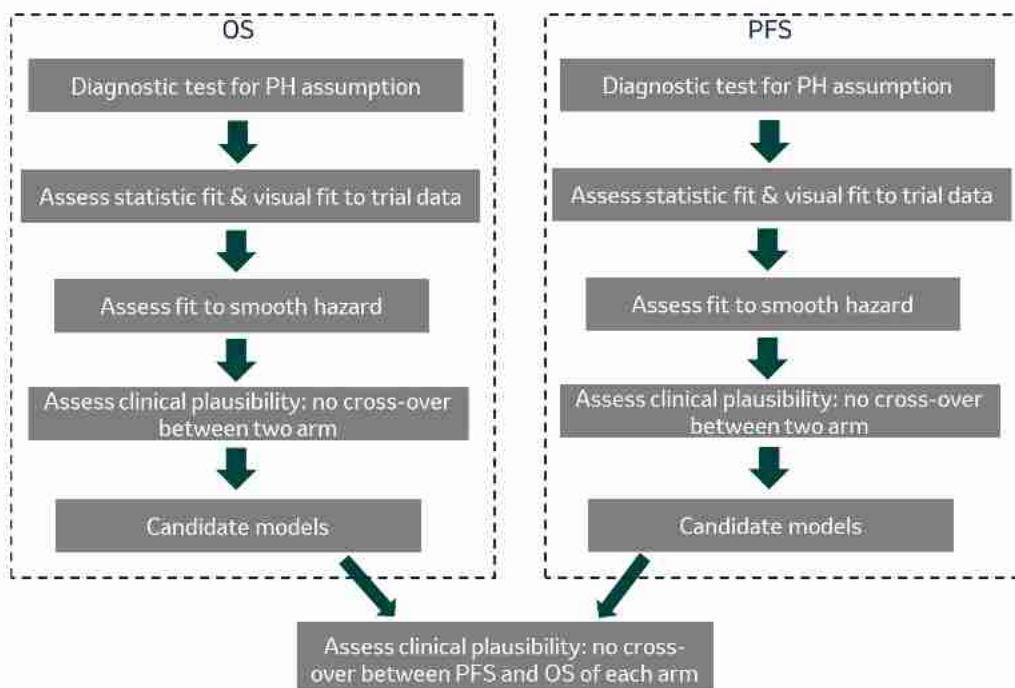
W tej sekcji opisano wyłącznie modele przeżycia dopasowywane osobno dla każdego ramienia i uznane za potencjalne do użycia w modelu podstawowym, ponieważ ogólnie uważa się, że nie ma potrzeby przestrzegania restrykcyjnych założeń wspólnie dopasowywanych modeli (np. proporcjonalności ryzyk między PEV i GC/GK±AVE), gdy dostępne są IPD, jak stwierdzono w NICE TSD 14.(Latimer 2011). W szczególności, gdy założenie proporcjonalności ryzyk jest odrzucane w testach statystycznych lub wydaje się nie być spełnione w wizualnej ocenie (np. nierównoległe log-skumulowane wykresy ryzyka), należy rozważać tylko oddzielnie dopasowywane modele przeżycia. Ponadto mechanizm działania jest zasadniczo różny między interwencją, a komparatorem w badaniu, przez co połączone podejście do modelowania parametrycznego (które nie pozwoliłoby na dwuwymiarowy wpływ leczenia zarówno na parametry kształtu, jak i skali) jest nieuzasadnione. W związku z tym wspólnie dostosowywane modele przeżycia zostały wykluczone z rozważań pod kątem analizy podstawowej.

Ryc. 3. Algorytm NICE TSD 14 (Latimer 2011) procesu selekcji modelu przeżycia.



AFT - model przyspieszonego czasu do niepowodzenia AIC - kryterium Informacyjne Akaikego; BIC - Bayesowskie kryterium Informacyjne; PH - proporcjonalne ryzyka.

Ryc. 4. Proces selekcji wyboru modeli przeżycia całkowitego i wolnego od progresji do ramion leczenia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.



OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji; PH - proporcjonalne ryzyka.

W przypadku segmentowych parametrycznych modeli przeżycia (ang. *piecewise parametric survival models*), nie byłyby one brane pod uwagę w modelu analizy podstawowej, jeśli nie ma wizualnie ewidentnej zmiany w ryzykach na wczesnym etapie krzywych Kaplana-Meiera, gdzie po odcięciu pozostałaby próba o wystarczającej liczebności do dopasowania parametrycznych modeli przeżycia.

Ponadto, wytyczne NICE TSD 14 (Latimer 2011) sugerują, że wybór różnych rozkładów dla każdego ramienia przy dopasowywaniu oddzielnych modeli parametrycznych do poszczególnych ramion leczenia wymagałby starannego uzasadnienia. Dlatego w wyborze modelu uwzględniono spójność rozkładów między ramionami

W poniższych podrozdziałach opisano proces selekcji modeli przeżycia OS i PFS dla PEV i GC/GK±AVE.

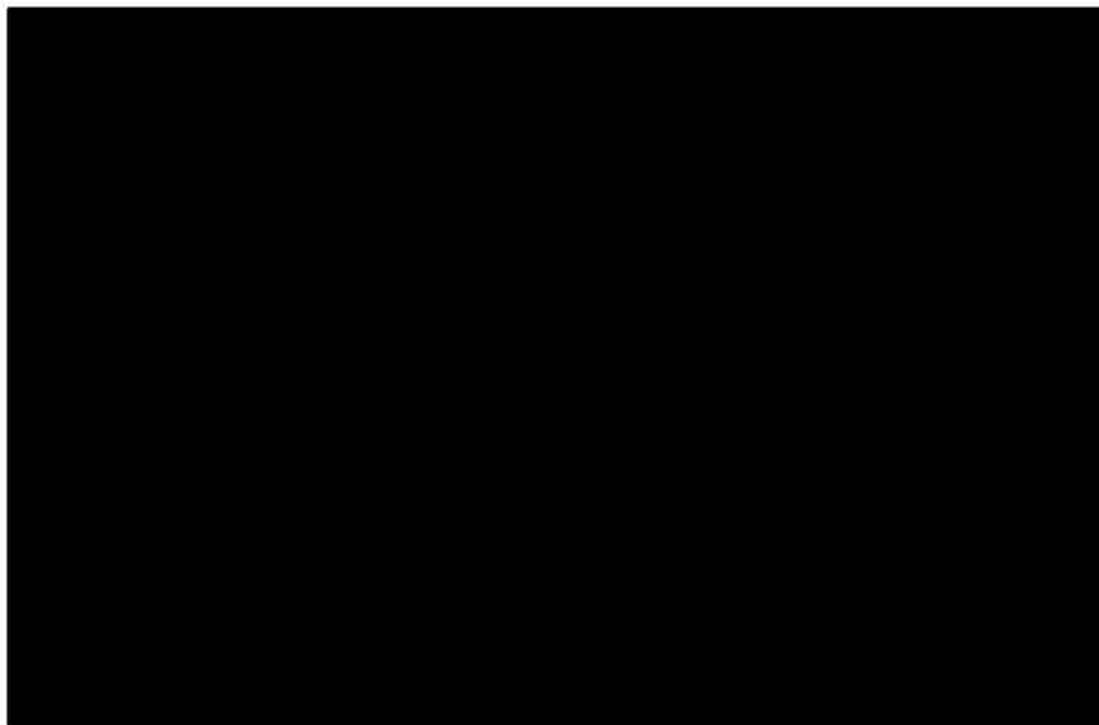
7.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

7.4.2.1 Testy diagnostyczne założenia proporcjonalności ryzyk

Test założenia proporcjonalności ryzyk wg Grambscha-Therneau dla populacji wszystkich chorych badania KEYNOTE-A39/EV-302 nie był istotny ($p=0,3788$), co wskazuje, że nie można odrzucić założenia proporcjonalności ryzyk dla OS dla ramion PEV i GC/GK±AVE. Krzywe Kaplana-Meiera (Ryc. 5) dla obu ramion zaczynają się rozdzielać na wczesnym etapie, a rozdzielanie to ogólnie wzrasta wraz z upływem czasu, aż do zauważalnego spadku w ramieniu PEV w ogonie, gdzie krzywa Kaplana-Meiera staje się niestabilna z bardzo małą liczbą pacjentów w grupie ryzyka. Ramiona krzyżowały się kilka razy na wczesnym etapie log-skumulowanych wykresów ryzyk i nie są wizualnie równoległe przez cały okres obserwacji (Ryc. 6), co sugeruje, że założenie proporcjonalności ryzyk może nie być spełnione. Co

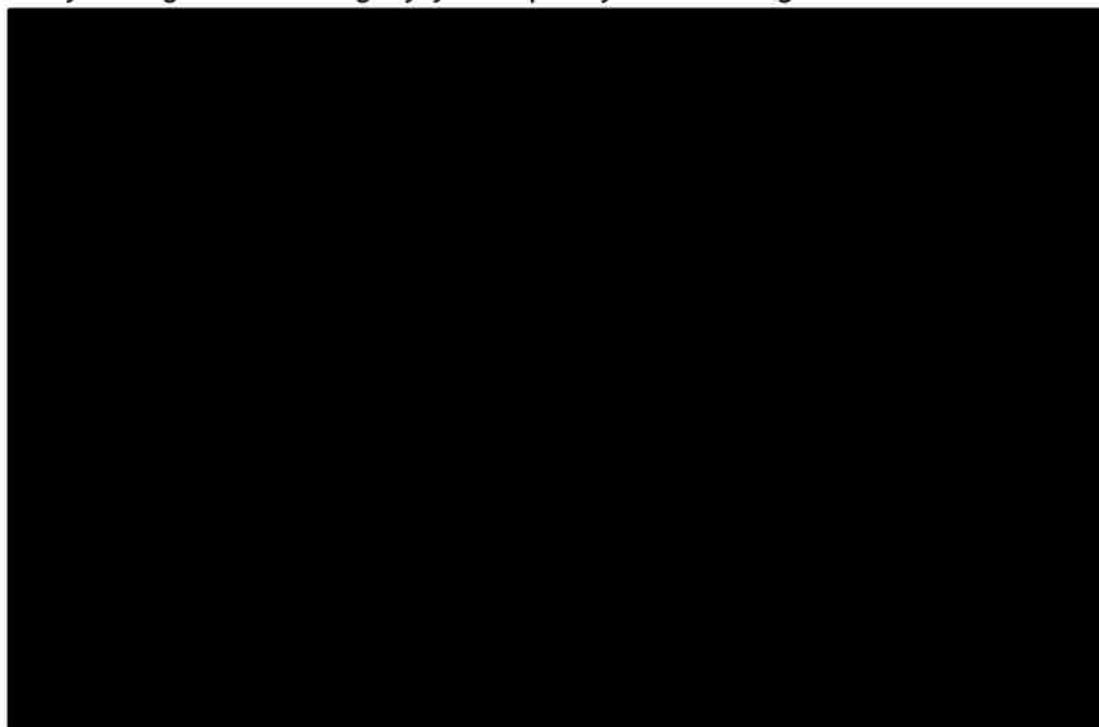
więcej, wykres reszt Schoenfelda (Ryc. 7) pokazuje, że krzywa zmieniała się w czasie, najpierw malejąc, a następnie rosnąc, co wskazuje na naruszenie założenia proporcjonalności ryzyk.

Ryc. 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego.



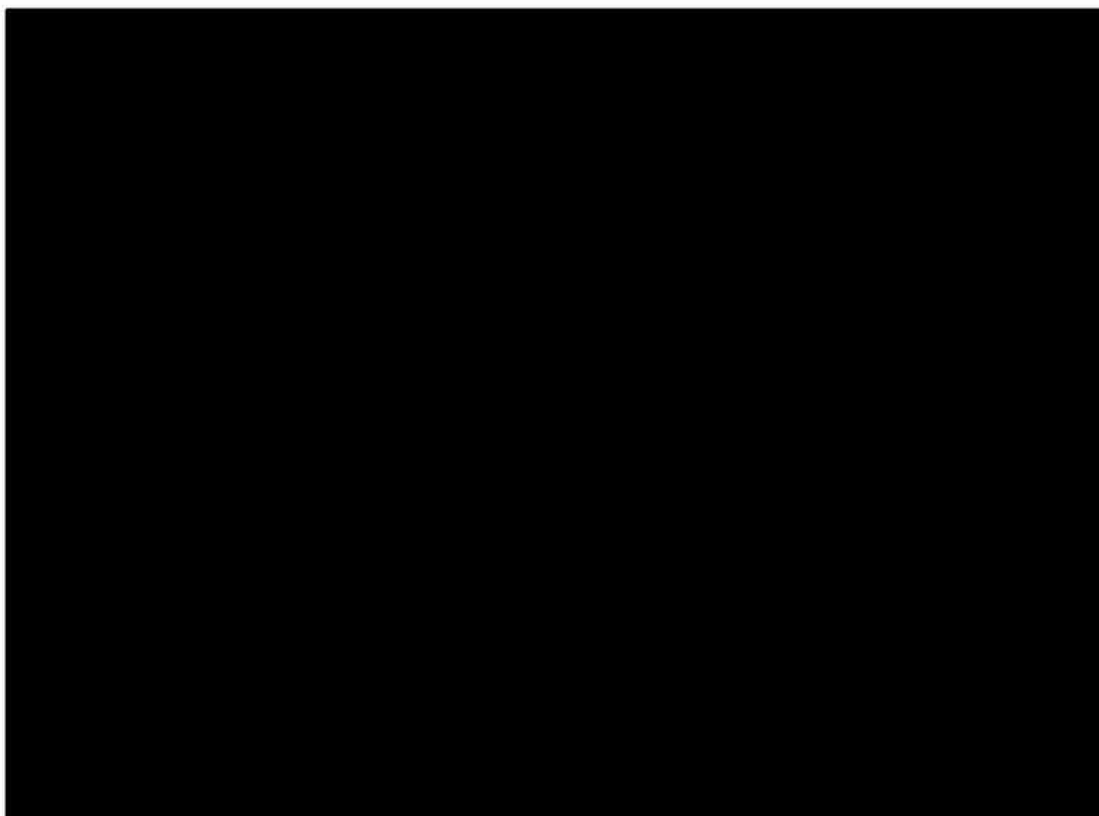
EV - enfortumab wedotyny; Pembro - pembrolizumab; OS - przeżycie całkowite; Plat+Gem - gemcytabina plus karboplatyna lub cisplatyna z lub bez awelumabu.

Ryc. 6. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla przeżycia całkowitego.



EV - enfortumab wedotyny; Pembro - pembrolizumab; OS - przeżycie całkowite; Plat+Gem - gemcytabina plus karboplatyna lub cisplatyna z lub bez awelumabu.

Ryc. 7. Wykres reszt Schoenfelda dla przeżycia całkowitego.



Ogólnie rzecz biorąc, nie jest to wystarczające do odrzucenia założenia proporcjonalności ryzyk dla OS między dwoma ramionami leczenia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 dla populacji całkowitej. Biorąc pod uwagę elastyczność i mniej restrykcyjne założenie osobno dopasowywanych modeli (rozdz. 7.4.1), uznano, że wspólnie dopasowywane modele nie są odpowiednie do modelowania OS w populacji całkowitej.

7.4.2.2 Ocena modeli przeżycia

7.4.2.2.1 Dostosowywane osobno jednoelementowe modele parametryczne

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

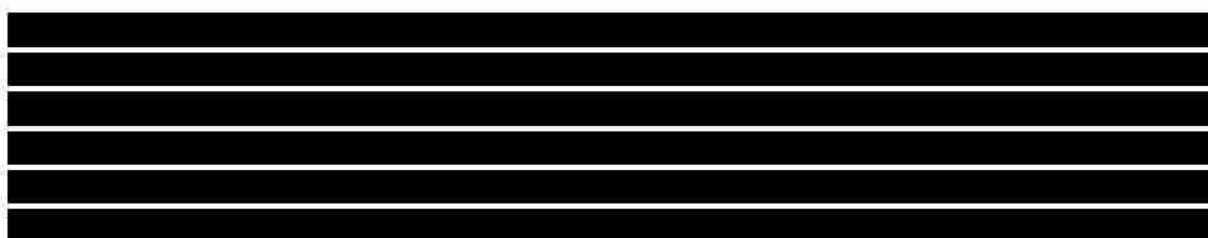
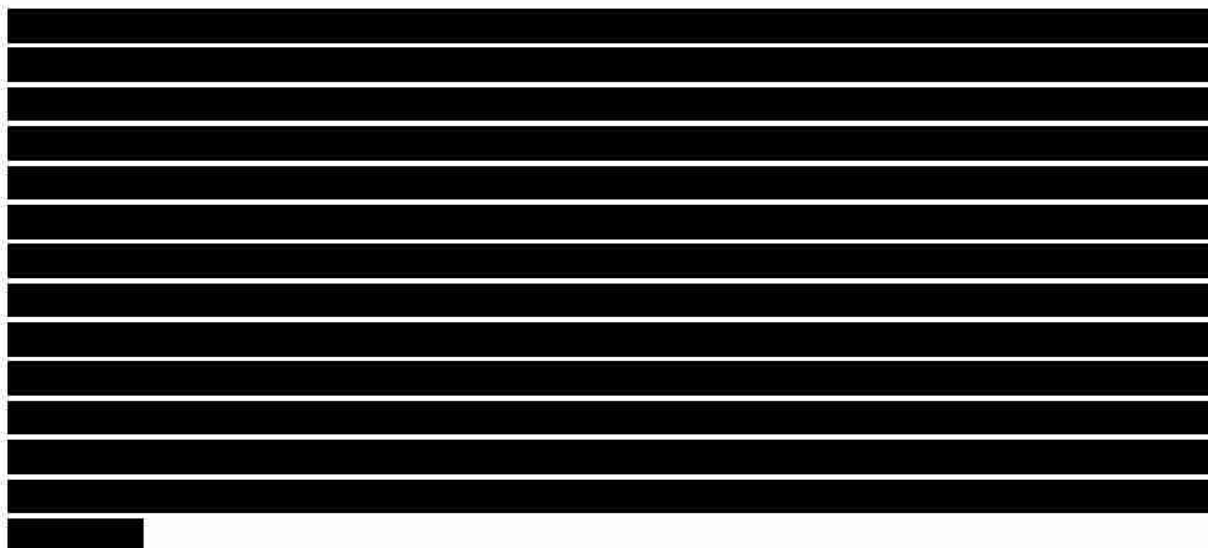
[REDACTED]

[REDACTED]



GC - gemcytabina + karboplatyna; GP - gemcytabina + cisplatyna; KM - Kaplan-Meier; OS.

7.4.2.2.4 Dostosowywane osobno jednoelementowe modele parametryczne przy użyciu odciętych danych OS dla PEV



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.4.2.2.5 Dostosowywane osobno modele oparte o krzywe sklejące przy
użyciu odciętych danych OS dla PEV

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



7.4.2.2.6 Wiarygodność kliniczna: zapobieganie krzyżowaniu (*cross-over*) między dwoma ramionami w zakresie OS

Biorąc pod uwagę istotnie wyższą skuteczność PEV w porównaniu z ramieniem kontrolnym chemioterapii, zaobserwowaną w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (patrz: *Analiza kliniczna*) klinicznie wiarygodne jest oczekiwanie, że PEV będzie miał lepsze wyniki w zakresie OS w całym horyzoncie czasowym modelu, w tym ekstrapolacji poza okres obserwacji badania. Dlatego, dla wiarygodnego wyboru modelu zidentyfikowanego w poprzednich rozdziałach, przeprowadzono kliniczną weryfikację wiarygodności w celu dalszego wykluczenia modelu, w którym PEV ma gorsze (niższe) OS w porównaniu z ramieniem chemioterapii w dowolnym momencie w modelowanym horyzoncie czasowym. Na potrzeby tej weryfikacji nie zastosowano śmiertelności dopasowanej pod względem wieku i płci w populacji ogólnej opartej na tablicach życia jako minimalnego prawdopodobieństwa zgonu. W Tab. 14 podsumowano kliniczną kontrolę wiarygodności w celu uniemożliwienia krzyżowania OS PEV z ramieniem chemioterapii. Na podstawie uzyskanych wyników nie wykluczono żadnych modeli jako potencjalnych do zastosowania w analizie podstawowej.

Tab. 14. Ocena wiarygodności klinicznej krzyżowania (*cross-over*) w modelowanym OS między 2 ramionami badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Rozważany przeżycia	model	PEV	GC/GK±AVE	Cross-over	Rozważane modele przeżycia

Rozważany przeżycia	model	PEV	GC/GK±AVE	Cross-over	Rozważane modele przeżycia

7.4.3 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

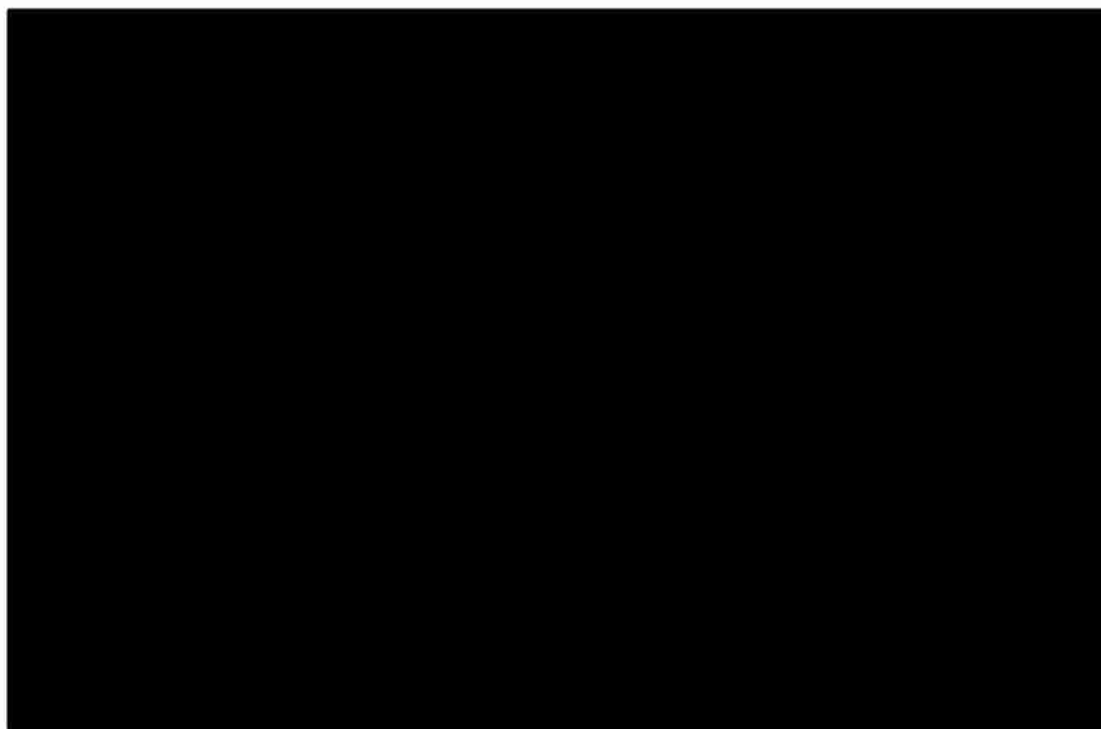
W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 oceniano PFS w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (ang. *blinded independent central review*, BICR; pierwszorzędowy punkt końcowy) i PFS według oceny badacza (drugorzędowy punkt końcowy). W modelu wykorzystywane są dane dotyczące PFS według BICR z badania KEYNOTE-A39/EV-302.

7.4.3.1 Testy diagnostyczne założenia proporcjonalności ryzyk

Test założenia proporcjonalności ryzyk wg Grambscha-Therneau dla populacji wszystkich chorych badania KEYNOTE-A39/EV-302 był istotny z wartością ($p=0,0004$), co wskazuje, że założenie proporcjonalności ryzyk dla PFS dla osób leczonych PEV i GC/GK±AVE może nie być spełnione. Krzywe Kaplana-Meiera (Ryc. 23) dla obu ramion są zbliżone na wczesnym etapie przed około 10. tygodniem, ale zaczynają się rozdzielać od około 10. tygodnia, a proces rozdzielania wzrasta wraz z upływem czasu. Stopniowe spadki obu krzywych Kaplana-Meiera wynikają z harmonogramu oceny guza opartego na protokole. Ramiona krzyżowały się we wczesnej części wykresu log-skumulowanego ryzyka i nie były wizualnie równoległe przez cały okres obserwacji (Ryc. 24), co sugeruje, że założenie proporcjonalności ryzyk może nie być spełnione.

Ogólnie, założenie proporcjonalności ryzyk może nie być spełnione dla PFS między dwoma ramionami leczenia w badaniu KEYNOTE-A39 dla wszystkich pacjentów. Dlatego wspólnie dopasowywane modele przeżycia nie są uważane za odpowiednie.

Ryc. 23. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby.



EV - enfortumab wedotyny; Pembro - pembrolizumab; OS - przeżycie całkowite; Plat+Gem - gemcytabina plus karboplatyna lub cisplatyna z lub bez awelumabu.

Ryc. 24. Log-skumulowany wykres ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji choroby.



EV - enfortumab wedotyny; Pembro - pembrolizumab; OS - przeżycie całkowite; Plat+Gem - gemcytabina plus karboplatyna lub cisplatyna z lub bez awelumabu.

7.4.3.2 Ocena modeli przeżycia

7.4.3.2.1 Dostosowywane osobno jednoelementowe modele parametryczne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.4.3.2.2 Dostosowywane osobno parametryczne modele segmentowe

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.4.3.2.3 Dostosowywane osobno modele oparte o krzywe sklejane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

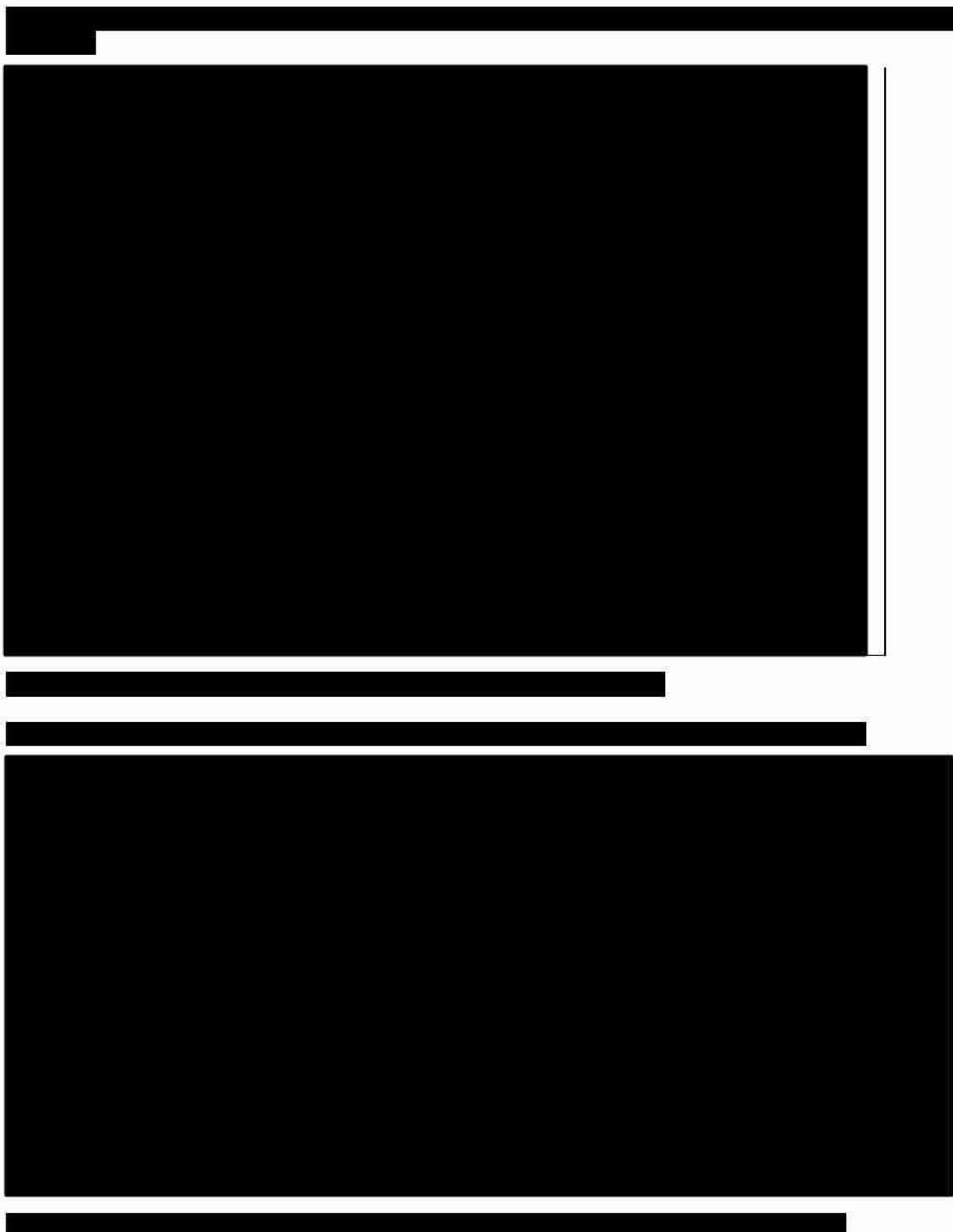
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



7.4.3.2.4 Wiarygodność kliniczna: zapobieganie *cross-over* między ramionami w zakresie PFS

Biorąc pod uwagę znacznie wyższą skuteczność PEV w porównaniu z ramieniem kontrolnym chemioterapii zaobserwowaną w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (patrz: *Analiza kliniczna*), klinicznie wiarygodne jest oczekiwanie, że PEV będzie miał lepsze wyniki w zakresie PFS w całym horyzoncie czasowym modelu, w tym ekstrapolacji poza okres obserwacji badania.

W związku z tym, dla wiarygodnego wyboru modelu zidentyfikowanego w poprzednich rozdziałach, przeprowadzono weryfikację wiarygodności klinicznej, aby zapewnić wykluczenie wyboru modelu, w którym PEV ma gorszy (niższy) PFS w porównaniu z ramieniem chemioterapii w dowolnym momencie w modelowanym horyzoncie czasowym. W Tab. 21 podsumowano kliniczną kontrolę wiarygodności w celu uniknięcia krzyżowania się PFS PEV z ramieniem chemioterapii. Wszystkie modele przeszły test pomyślnie i stanowiły potencjalne opcje do użycia w analizie podstawowej.

Tab. 21. Ocena klinicznej wiarygodności krzyżowania w modelowanym PFS między dwoma ramionami w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.

Rozważany model przeżycia	PEV	GC/GK±AVE	Cross-over	Potencjalne modele

7.4.4 Wiarygodność kliniczna: cross over między PFS i OS w każdym ramieniu

Zgodnie z definicją OS powinien być zawsze równy lub wyższy niż PFS w dowolnym momencie dla każdego modelowanego ramienia leczenia. Chociaż ostateczny modelowany PFS w modelu Microsoft Excel jest ograniczony przez OS dla tego samego leczenia, kontrola wiarygodności klinicznej jest przydatna do wykluczenia kombinacji OS i PFS, w których OS i PFS krzyżują się dla każdego z ramion badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Generalnie, OS ma znacznie większy wpływ na wyniki modelu dotyczące lat życia, QALY i ICER, niż PFS. Dlatego, test wiarygodności klinicznej jest przeprowadzany przez ustalenie każdego rozważanego modelu OS i przetestowanie wszystkich rozważanych modeli PFS pod kątem krzyżowania.

Możliwe jest również uzyskanie wiarygodnych OS i PFS dla ramienia leczenia, które będą charakteryzowały się dobrym dopasowaniem statystycznym i wizualnym w okresie obserwacji oraz wiarygodnymi ekstrapolacjami, ale mogą się one przecinać dość późno w horyzoncie czasowym (np. po 10 latach). W związku z tym test ten jest nadal uznawany za spełniony, jeśli przecięcie OS i PFS nastąpi po 10 latach (należy pamiętać, że w modelu PFS zostanie ograniczony przez OS, w przypadku jego przekroczenia).

W Tab. 22 przedstawiono wyniki testu wiarygodności klinicznej krzyżowania się OS i PFS dla populacji całkowitej W przypadku PEV żadna z kombinacji nie spełniła testu. W przypadku GC/GK±AVE wszystkie kombinacje przeszły test pomyślnie.

Biorąc pod uwagę, że OS ma większy wpływ na model niż PFS, rozważano dodatkowe opcje PFS dla PEV (nie dla GC/GK±AVE), podczas gdy istniejące opcje OS zostały utrzymane.

[REDACTED]

Tab. 22. Ocena wiarygodności klinicznej krzyżowania OS/PFS dla populacji całkowitej.

PEV			GC/GK±AVE		
OS	PFS	Skrzyżowanie przed 10. rokiem	OS	PFS	Skrzyżowanie przed 10. rokiem
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Z uwzględnieniem dodatkowych opcji modeli opartych o krzywe sklejące dla PEV w zakresie PFS, dla których OS i PFS nie krzyżują się przed 10. rokiem					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PEV			GC/GK±AVE		

Komórki zaznaczone na zielono wskazują potencjalne modele, które spełniły test dla obu ramion i ten sam rozkład jest wybrany dla obu ramion.

7.4.5 Walidacja zewnętrzna krzywych OS i PFS

Zidentyfikowano zewnętrzne źródła, w których przedstawiono długoterminowe krzywe OS lub PFS Kaplana-Meiera dla pierwszej linii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Zidentyfikowano badania, w których raportowano zewnętrzne dane OS i PFS dla chemioterapii w populacji wszystkich pacjentów (tj. kwalifikujących się i niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną). Zewnętrzne źródła danych porównano z charakterystyką pacjentów z badania KEYNOTE-A39/EV-302, krzywymi Kaplana-Meiera dla ramienia chemioterapii i pozostałymi modelami rozważanymi w rozdz. 7.4.4 jako forma walidacji i źródła informacji do wyboru podstawowych modeli przeżycia.

W Tab. 23 podsumowano charakterystykę badań zewnętrznych i badania KEYNOTE-A39/EV-302 dla OS i PFS dla populacji całkowitej. Na Ryc. 38 i Ryc. 39 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera odpowiednio dla OS i PFS z badań zewnętrznych (na podstawie digitalizacji opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera) oraz z dwóch ramion badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Dla OS krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia chemioterapii jest dość podobna do krzywej przeżycia Kaplana-Meiera dla kohorty najlepszej opieki wspomagającej (Powles 2023) i [REDACTED]

[REDACTED] jest jednak niższa w porównaniu z wartością z badania Cheeseman 2020 (ogólna kohorta), przed przecięciem się obu krzywych około 20. miesiąca, a następnie staje się wyższa do maksymalnego okresu obserwacji w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.

W porównaniu z KEYNOTE-A39/EV-302, w badaniu Cheeseman 2020 jest mniej pacjentów w dobrym stanie zdrowia, przy niższym odsetku pacjentów z wynikiem 0 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). W badaniu Cheeseman 2020 jest również niższy odsetek pacjentów leczonych terapiami opartymi na cisplatynie, co również wskazuje na pacjentów w lepszym stanie zdrowia (pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną są zasadniczo w lepszym stanie niż pacjenci niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną), chociaż rozkład leczenia dotyczy wszystkich linii, a nie tylko pierwszej. W kwestii choroby, w badaniu Cheeseman 2020 w porównaniu do badania KEYNOTE-A39/EV-302 było mniej pacjentów z przerzutami (kategoria M1), co wskazuje na pacjentów w lepszym stanie z lepszym rokowaniem. Nie jest jasne, w jaki sposób te sprzeczne różnice (niektóre sugerujące lepsze, a niektóre gorsze OS) wpływają na obserwowaną różnicę w krzywych Kaplana-Meiera między badaniem Cheeseman 2020, a badaniem KEYNOTE-A39/EV-302, i prawdopodobnie inne obserwowane i niezgłoszone czynniki (np. późniejszy schemat leczenia) między tymi dwoma badaniami również miały znaczenie.

W publikacji Powles 2023, w porównaniu z KEYNOTE-A39/EV-302, pacjenci są w lepszym stanie zdrowia - wyższy odsetek pacjentów z ECOG 0. Pacjenci włączeni do badania Powles 2023 powinni być wolni od progresji po 4-6 cyklach chemioterapii 1L, co może również wskazywać na zdrowszych pacjentów. Pacjenci z przerzutami i bez przerzutów nie byli raportowani w publikacji Powles 2023; jednak odsetek pacjentów bez przerzutów do narządów wewnętrznych wynosił 45,4% (część z nich miała chorobę miejscowo zaawansowaną). [REDACTED]

Biorąc pod uwagę te niepewności, podobieństwo między krzywymi Kaplana-Meiera w tych badaniach i KEYNOTE-A39/EV-302 jest prawdopodobnie spowodowane przypadkiem lub innymi nieraportowanymi różnicami (np. późniejszym schematem leczenia) między tymi badaniami.

Ogólnie rzecz biorąc, badania zewnętrzne podlegają ograniczeniom i nie mogą w wystarczającym stopniu przewidzieć długoterminowego przeżycia populacji docelowej. W związku z tym, spośród pozostałych rozważanych modeli OS (Tab. 22), krzywa sklejana normalna z 1 węzłem jest sugerowana do analizy podstawowej ze względu na jej lepsze dopasowanie statystyczne dla ramienia PEV (██████). Dopasowanie statystyczne oceniono przy użyciu ramienia PEV, ponieważ dla obu ramion sugerowany jest taki sam rozkład (rozdz. 7.4.1), a skuteczność PEV ma większy wpływ na wyniki modelu w porównaniu z ramieniem chemioterapii. Sugerowaną ekstrapolację OS do analizy podstawowej przedstawiono również na Ryc. 38.

Opisanych badań zewnętrznych nie można potraktować jako wystarczające źródło informacji do wyboru modelu PFS dla KEYNOTE-A39/EV-302 do analizy podstawowej. [REDACTED]

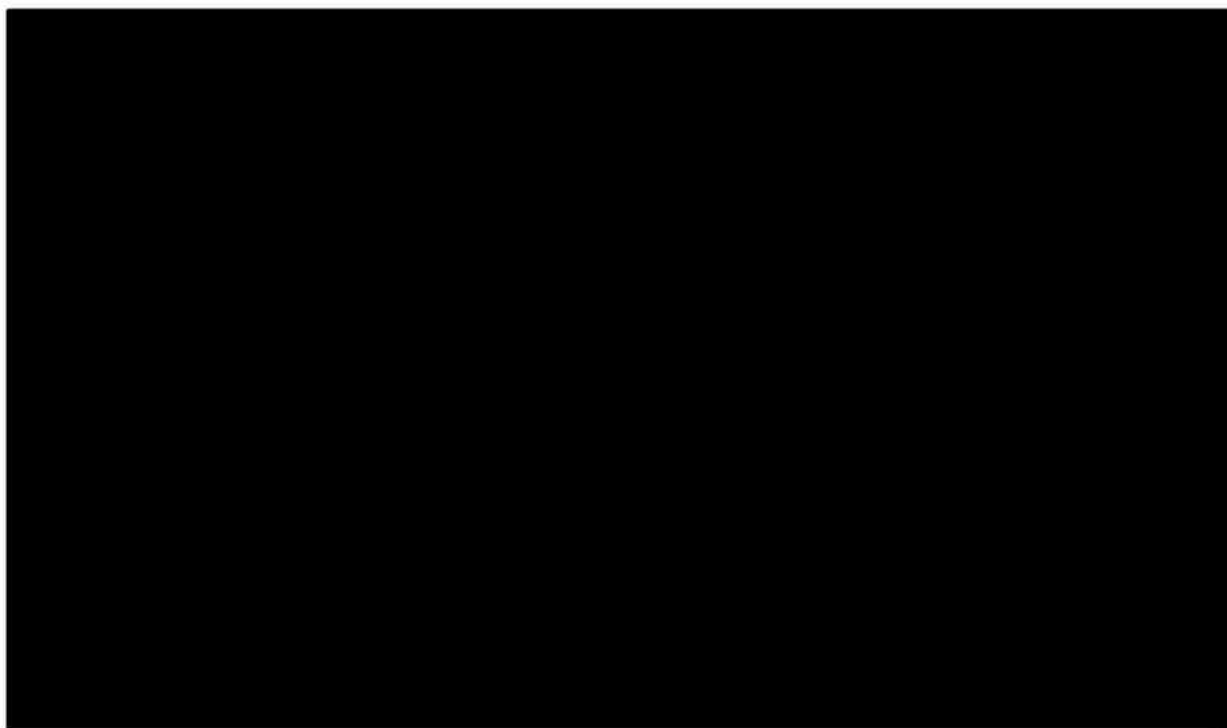
Tab. 23. Charakterystyka badań zewnętrznych do walidacji zewnętrznej OS i PFS w populacji całkowitej.

Charakterystyka	KEYNOTE-A39/EV-302 (populacja całkowita*)	Cheeseman 202042 (ogólna kohorta)	Powles 2023 (JAVELIN 100, kohorta BSC)	
Źródło danych / warunki	III fazy, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie randomizowane	Retrospektywne opisy przypadków z ośrodka Leeds Cancer Centre, UK (leczeni w latach 2003-2017)	III fazy międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie randomizowane (odcięcie danych 04.06.2021); kohorta BSC	
Wiek badanej populacji	Średnia (SD): 67,9 (9,2)	Mediana (IQR): 66 (59-72) Średnia (SD): 65,0 (9,4)	Mediana (zakres): 69,0 (32,0-89,0)	
ECOG / PS	0: 438 (49,4%) 1: 420 (47,4%) 2: 26 (2,9%) Braki 2 (0,2%)	0: 66 (30,6%) 1: 77 (35,6%) 2: 24 (11,1%) 3: <6 nieznany: 48 (22,2%)	0: 211 (60,3%) ≥1: 139 (39,7%)	
Stadium choroby	Miejscowo zaawansowana: 5,1% Przerzutowa: 94,9%	T4b, N0, M0: 6 (2,8%) Tx, N1-3, M0: 87 (40,3%) Tx, Nx, M1: 123 (56,9%)	Bez przerzutów do narządów wewnętrznych: 159 (45,4%)** Z przerzutami do narządów wewnętrznych: 191 (54,6%)	
Obserwacja	Mediana FU (zakres) = 55,9 tygodnia (0,3 - 161,6)	Obserwacja do lutego 2018^	Mediana FU = 39,6 mies.	
Definicja kohorty	Otrzymująca GC: 51,0% Otrzymująca GK: 49,0%	Ogólna kohorta^^: Oparta na cisplatynie: 47,2% Oparta na karboplatynie: 61,1% Bez platyny: 20,8% Inna: 5,1%	Kwalifikujący się pacjenci mieli la/mUC i byli wolni od progresji po 4-6 cyklach chemioterapii 1L (cisplatyna i/lub karboplatyna plus gemcytabina)	
Liczebność próby	866	216	350	
Dostępność PFS	Krzywa PFS KM do 143 tygodni	NR	Krzywa PFS KM do ~4 lat	

Charakterystyka	KEYNOTE-A39/EV-302 (populacja całkowita*)	Cheeseman 202042 (ogólna kohorta)	Powles 2023 (JAVELIN 100, kohorta BSC)	
Dostępność OS	Krzywa OS KM do 162 tygodni	Krzywa OS KM przedstawiona do -5 lat dla ogólnej kohorty	Krzywa OS KM do -5 lat	

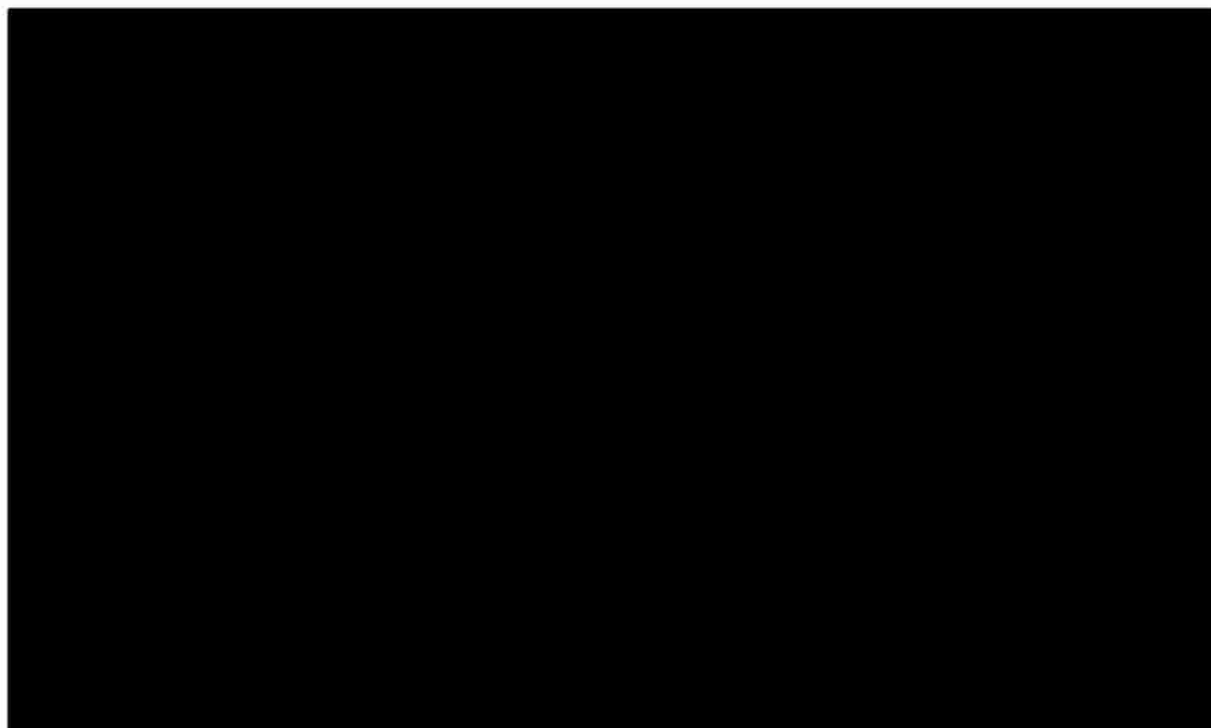
1L - pierwsza linia; BSC - najlepsza opieka wspomagająca; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FU - okres obserwacji (ang. *follow-up*); GC - gemcytabina + cisplatyna; GK - gemcytabina + karboplatyna; IQR - przedział międzykwartylowy; la/mUC - miejscowo zaawansowany/przerzutowy rak urotelialny; NR - nie raportowane; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji; PS - status sprawności; SD - odchylenie standardowe; SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results*; UK - Wielka Brytania; US - Stany Zjednoczone; *dane odnoszą się do wszystkich uczestników badania KEYNOTE-A39/EV-302 w obu ramionach; **pacjenci bez przerzutów do narządów wewnętrznych obejmują pacjentów z lokalnie zaawansowaną chorobą oraz pacjentów z przerzutami do kości; ***liczebność pacjentów dostępna jedynie dla stadium III i stadium IV całego zbioru danych SEER łącznie z pacjentami z dowolnym leczeniem 1L (N=1,145); ^okres obserwacji dla całej badanej kohorty, a nie dla konkretnej subkohorty; ^^podział terapii obejmuje wszystkie linie.

Ryc. 38. Walidacja zewnętrzna OS dla populacji całkowitej.



EV - enfortumab wedotyny; GC - gemcytabina karboplatyna; GP - gemcytabina cisplatyna; KM - Kaplan-Meier; OS - przeżycie całkowite; SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results*.

Ryc. 39. Walidacja zewnętrzna dla PFS dla wszystkich pacjentów.



EV - enfortumab wedotyny; GC - gemcytabina karboplatyna; GP - gemcytabina cisplatyna; KM - Kaplan-Meier; OS - przeżycie wolne od progresji choroby; SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results*.

7.4.6 Podsumowanie - modele rekomendowane w analizie podstawowej

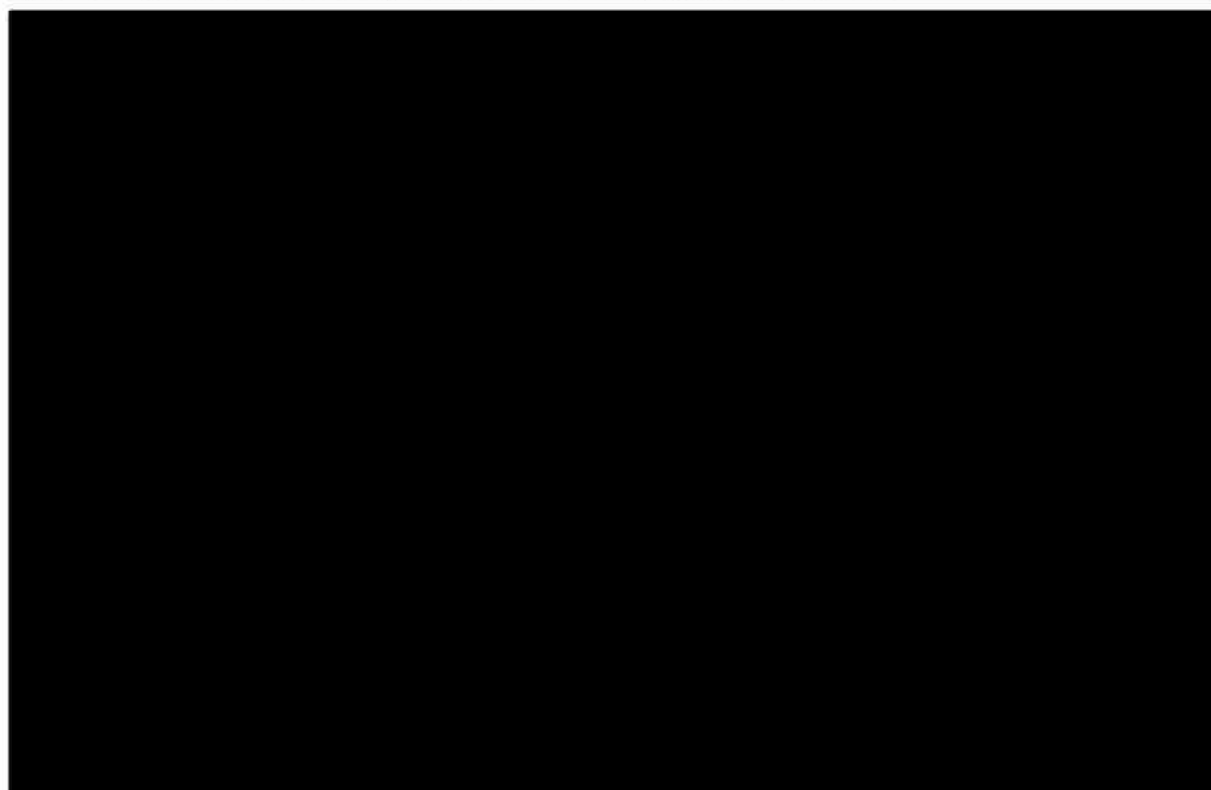
Na podstawie poprzednich rozdziałów, ostatecznie zalecane modele przeżycia w analizie podstawowej dla obu ramion leczenia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 dla populacji całkowitej stanowią:



Na Ryc. 40 przedstawiono ostateczne modelowane OS i PFS do analizy podstawowej dla dwóch ramion badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Analiza scenariuszowa obejmuje wszystkie inne wyróżnione kombinacje w Tab. 22 oraz przy zastąpieniu odciętych danych OS dla PEV danymi nieodciętymi.

Ryc. 40. Podstawowe modele przeżycia OS i PFS - populacja całkowita.



EV - enfortumab wedotyny; GC - gemcytabina + karboplatyna; GP - gemcytabina + cisplatyna; KM - Kaplan-Meier; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji.

7.4.7 Dodatkowe założenia w zakresie skuteczności

Dla OS dla terapii 1L prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu modelu zostało ograniczone tak, aby nie było niższe niż śmiertelność w populacji ogólnej skorygowana o wiek i płeć, w celu utrzymania wiarygodności klinicznej. Ograniczenie jest zwykle stosowane pod koniec horyzontu czasowego modelu, gdy pacjenci są bardzo starzy i mają wysoką śmiertelność w populacji ogólnej. Dla modelu analizy podstawowej, dane dotyczące umieralności

populacji ogólnej skorygowanej o wiek i płeć, zostały oparte na polskich tablicach trwania życia (na rok 2023) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2024, patrz rozdz. 13.1).

Dodatkowo dla wszystkich terapii 1L, PFS ograniczono przez OS, ponieważ zgodnie z definicją, OS nie powinien być niższy niż PFS. Ograniczenie to powinno wystąpić tylko pod koniec horyzontu czasowego modelu, ponieważ wcześniej przeprowadzono jeden test wiarygodności klinicznej, aby zagwarantować, że w żadnym z ramion nie wystąpiło przecięcie krzywych PFS i OS (rozdz. 7.4.4) w ramach procesu selekcji modeli przeżycia.

7.5 Czas trwania leczenia w pierwszej linii

Dane wejściowe ToT wykorzystano do oszacowania odsetka pacjentów otrzymujących każdy lek w czasie w modelu. Dane wejściowe ToT zaimplementowano na poziomie składnika leku (np. osobno pembrolizumab w leczeniu PEV, osobno enfortumab wedotyny w leczeniu PEV), ponieważ każdy składnik leku może mieć różną długość trwania leczenia i dopuszczalne są sytuacje kontynuacji tylko jednej składowej schematu, w sytuacji rezygnacji z drugiej składowej, jeśli powoduje ona np. nieakceptowalne zdarzenia niepożądane.

W przypadku interwencji PEV i komparatora, tj. chemioterapii w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302, wykorzystano indywidualne dane pacjenckie z badania w celu uzyskania informacji o ToT dla populacji całkowitej, w postaci obserwowanej krzywej Kaplana-Meiera (jeśli krzywa Kaplana-Meiera jest dojrzała i nie jest wymagana ekstrapolacja) lub oddzielnie dopasowywanych jednoelementowych standardowych modeli przeżycia (jeśli wymagana jest ekstrapolacja).

7.5.1 Czas trwania leczenia w ramieniu PEV

Zgodnie z protokołem w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 pacjenci otrzymywali leczenie do momentu stwierdzenia progresji (progresja kliniczna lub potwierdzona w ramach BICR), wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, ewentualnego zajścia w ciążę, decyzji lekarza o zakończeniu leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

W ramieniu PEV mogła wystąpić niedopuszczalna toksyczność, którą można przypisać wyłącznie pembrolizumabowi lub enfortumabowi wedotyny, dlatego w takim przypadku pacjenci mogli kontynuować monoterapię drugim lekiem, któremu nie przypisano toksyczności. W związku z tym czas trwania obu składowych terapii PEV analizowano osobno.

7.5.1.1 Czas trwania leczenia pembrolizumabem w ramieniu PEV

W przypadku pembrolizumabu, dostępne są dojrzałe dane ToT Kaplana-Meiera dla 35 cykli terapii oparte na projekcie badania KEYNOTE-A39/EV-302. Na ████████ obserwowany jest gwałtowny spadek krzywej w okolicach 2. roku. Widać jednak, że niektórzy pacjenci kontynuują przyjmowanie pembrolizumabu w ramieniu interwencji po upływie 2 lat, w sytuacji, kiedy przyjęcie 35 cykli wymagało dłuższego niż 2 lata czasu trwania terapii (opóźnienia lub przerwy np. z powodu toksyczności). Biorąc pod uwagę powyższe oraz kryteria zakończenia leczenia w zaproponowanym programie lekowym (zgodnie z ChPL pembrolizumabu), pomimo pełnej dojrzałości krzywej Kaplana-Meiera, większą zgodność

z praktyką kliniczną zapewnią dopasowane krzywe parametryczne umożliwiające analizę dowolnie długiego czasu trwania leczenia. Wybór najlepiej dopasowanej krzywej oparto na kryteriach informacyjnych AIC i BIC oraz inspekcji wizualnej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.5.1.2 Czas trwania leczenia enfortumabem wedotyny w ramieniu PEV

Zgodnie z protokołem w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302, nie zastosowano maksymalnej liczby cykli dla EV w grupie PEV w analizie podstawowej modelu.

Dane ToT Kaplana-Meiera nie są dojrzałe pod koniec okresu obserwacji ([REDACTED]). W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono dopasowywane jednoelementowe modele przeżycia ([REDACTED], [REDACTED]). Przewiduje się, że niewielu pacjentów będzie otrzymywać EV

przez okres dłuższy niż 2 lata, dlatego preferowany jest model przeżycia bez płaskiego ogona po okresie 2 lat.

7.5.2 Czas trwania leczenia w ramieniu chemioterapii

Zgodnie z protokołem w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302, analogicznie jak w ramieniu PEV, pacjenci otrzymywali leczenie do momentu stwierdzenia progresji (progresja kliniczna lub potwierdzona w ramach BICR), wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, ewentualnego zajścia w ciążę, decyzji lekarza o zakończeniu leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, a dodatkowo przez maksymalnie 6 3-tygodniowych cykli (tj. 18 cykli, zgodnie z ogólną praktyką kliniczną).

Czas trwania leczenia analizowano osobno dla poszczególnych leków, tj. gemcytabiny, cisplatyny, karboplatyny, a następnie awelumabu w ramach terapii podtrzymującej.

7.5.2.1 Czas trwania leczenia gemcytabiną w ramieniu chemioterapii

Dla gemcytabiny, dane ToT Kaplana-Meiera są dojrzałe z zasadą zatrzymania opartą na projekcie badania KEYNOTE-A39/EV0-302 (Ryc. 43). W związku z tym krzywą Kaplana-Meiera wykorzystano w analizie podstawowej, a dopasowywane jednoelementowe modele parametryczne (Tab. 26, Ryc. 43) mogą być eksplorowane w analizie scenariuszy.

Tab. 26. Statystyki dopasowania ekstrapolacji ToT: gemcytabina w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno modele jednoelementowe.

Rozkład	AIC	Wynik AIC	BIC	Wynik BIC	Średnia	Wynik

AIC -kryterium Informacyjne Akaikego; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne.

Ryc. 43. ToT dla gemcytabiny w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno jednoelementowe modele.



GC - gemcytabina karboplatyna; GP - gemcytabina cisplatyna KM, Kaplan-Meier; ToT, czas trwania leczenia.

7.5.2.2 Czas trwania leczenia cisplatyną w ramieniu chemioterapii

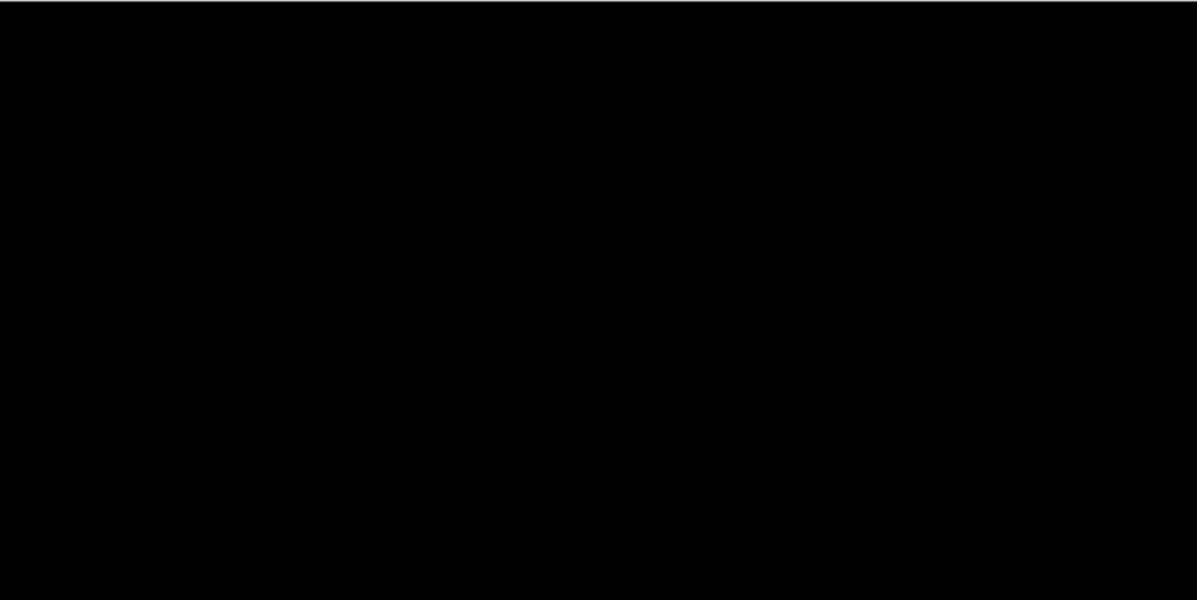
W przypadku cisplatyny, dane ToT Kaplana-Meiera są dojrzałe z zasadą zatrzymania zgodną z projektem badania KEYNOTE-A39 (Ryc. 44). W związku z tym krzywa Kaplana-Meiera została wykorzystana w analizie podstawowej, a dopasowywane jednoelementowe modele parametryczne (Tab. 27, Ryc. 44) mogą być eksplorowane w analizie scenariuszy.

Tab. 27. Statystyki dopasowania ekstrapolacji ToT: cisplatyna w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno modele jednoelementowe.

Rozkład	AIC	Wynik AIC	BIC	Wynik BIC	Średnia	Wynik

AIC -kryterium Informacyjne Akaikego; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne.

Ryc. 44. ToT dla cisplatyny w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno modele jednoelementowe.



GC - gemcytabina karboplatyna; GP - gemcytabina cisplatyna KM, Kaplan-Meier; ToT, czas trwania leczenia.

7.5.2.3 Czas trwania leczenia karboplatyną w ramieniu chemioterapii

W przypadku karboplatyny, dane ToT Kaplana-Meiera są dojrzałe z zasadą zatrzymania zgodną z projektem badania KEYNOTE-A39 (Ryc. 45). W związku z tym krzywa Kaplana-Meiera została wykorzystana w analizie podstawowej, a dopasowywane jednoelementowe modele parametryczne (Tab. 28) mogą być eksplorowane w analizie scenariuszy.

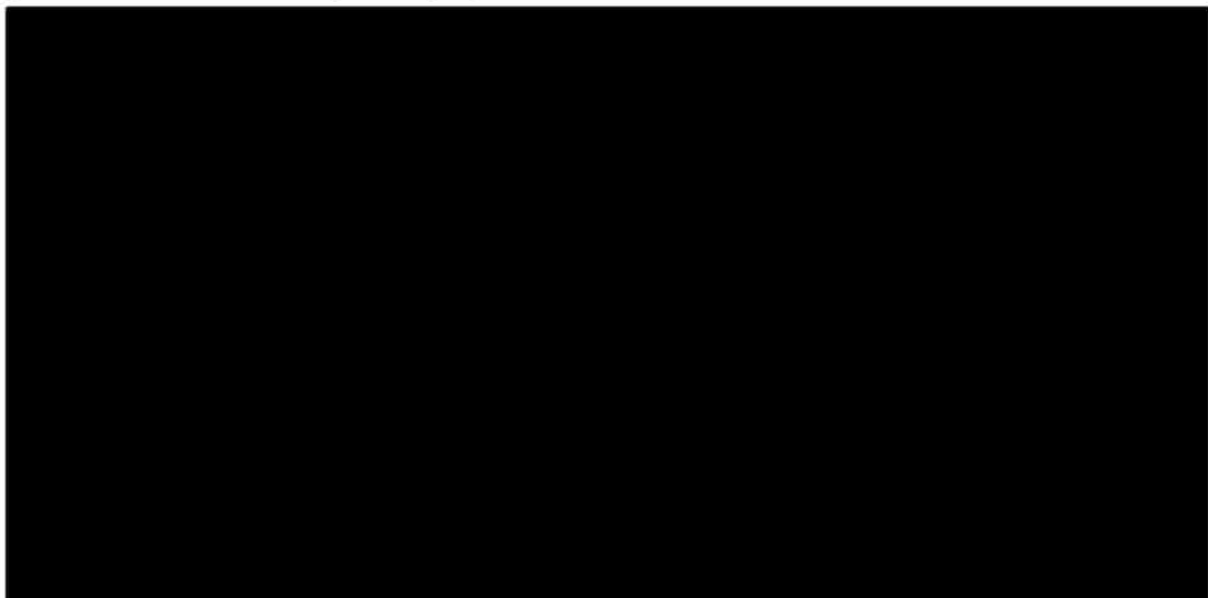
Tab. 28. Statystyki dopasowania ekstrapolacji ToT: karboplatyna w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno modeli jednoelementowych dla wszystkich pacjentów

Rozkład	AIC	Wynik AIC	BIC	Wynik BIC	Średnia	Wynik

Rozkład	AIC	Wynik AIC	BIC	Wynik BIC	Średnia	Wynik

AIC -kryterium Informacyjne Akaiego; BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne.

Ryc. 45. ToT dla karboplatyny w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno modele jednoelementowe dla wszystkich pacjentów



GC - gemcytabina karboplatyna; GP - gemcytabina cisplatyna KM, Kaplan-Meier; ToT, czas trwania leczenia.

7.5.2.4 Czas trwania leczenia awelumabem (terapia podtrzymująca) w ramieniu chemioterapii

W przypadku pacjentów, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące awelumabem po chemioterapii w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302, założono, że ToT będzie zgodny z wykładniczym modelem przeżycia opartym na średnim ToT obserwowanym w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (Tab. 29). Średnie ToT są zgodne ze średnim ToT wynoszącym 24,9 tygodnia (174,3 dnia) raportowanym dla leczenia podtrzymującego awelumabem w badaniu JAVELIN 100 (Powles 2020).

Maksymalny ToT wynoszący 260 tygodni (5 lat) został zastosowany w leczeniu podtrzymującym awelumabem w oparciu o NICE TA788, gdzie leczenie podtrzymujące awelumabem było rekomendowane przez NICE tylko wtedy, gdy przyjmowanie awelumabu zostało zaprzestane po 5 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej, jeżeli nastąpiła progresja choroby (NICE 2022a). Założono, że leczenie podtrzymujące awelumabem rozpoczyna się po 7 tygodniach od ostatniej dawki chemioterapii, co stanowi średnio od 4 do 10 tygodni okresu wolnego od leczenia, jak raportowano w badaniu JAVELIN 100 (Powles 2020) i jest spójne z zapisami programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), w ramach którego finansowy jest awelumab (Obwieszczenie MZ).

Tab. 29. Średnie ToT dla leczenia podtrzymującego awelumabem w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.

ToT, tyg.	Populacja całkowita
Średnia (SE)	██████████

SE, błąd standardowy; ToT, czas trwania leczenia

7.6 Zdarzenia niepożądane

Wskaźniki występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu PEV i w ramieniu chemioterapii uzyskano z badania KEYNOTE-A39/EV-302, biorąc pod uwagę zarówno odsetki pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane, jak i średnią liczbę AE na pacjenta. W modelu globalnym uwzględniono wszystkie zdarzenia niepożądane (model analizy podstawowej) i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 raportowane u co najmniej 5% w obu ramionach leczenia. Oczekiwano, że te zdarzenia niepożądane będą miały istotny wpływ na koszty i użyteczności stanów zdrowia.

Wskaźniki AE raportowane w tej sekcji zostały wykorzystane do obliczenia kosztów zdarzeń niepożądanych oraz utraty użyteczności z powodu AE (rozdz. 7.9.4, 7.7.3).

Średnie czasy trwania modelowanych zdarzeń niepożądanych również pochodziły z badania KEYNOTE-A39/EV-302 i były potrzebne do obliczenia utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych (rozdz. 7.7.3).

W Tab. 30 przedstawiono odsetek pacjentów, u których wystąpiły wybrane ($\geq 5\%$ w każdym z ramion leczenia) zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 z dowolnej przyczyny i związane z leczeniem, średnią liczbę zdarzeń niepożądanych na pacjenta oraz ostateczne obliczone wskaźniki zdarzeń niepożądanych w zależności od ramienia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 dla populacji całkowitej.

W Tab. 31 przedstawiono średnie czasy trwania modelowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 w populacji całkowitej.

Tab. 30. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: populacja całkowita.

	% pacjentów doświadczających AE				Średnia liczba zdarzeń na pacjenta				Wskaźniki AE			
	Z dowolnej przyczyny		Związane leczeniem z		Z dowolnej przyczyny		Związane leczeniem z		Z dowolnej przyczyny		Związane leczeniem z	
	PEV	GC/GK	PEV	GC/GK	PEV	GC/GK	PEV	GC/GK	PEV	GC/GK	PEV	GC/GK
Anemia	7,1%	34,2%	3,4%	31,4%	1,29	1,15	1,27	1,13	9,1%	39,3%	4,3%	35,5%
Neutropenia	5,0%	30,0%	4,8%	30,0%	1,27	1,57	1,29	1,55	6,4%	47,1%	6,2%	46,5%
Trombocytopenia	0,9%	20,1%	0,5%	19,4%	1,00	1,28	1,00	1,27	0,9%	25,7%	0,5%	24,6%
Zakażenie układu moczowego	5,0%	8,1%	0,0%	0,0%	1,00	1,17	n/a	n/a	5,0%	9,5%	0,0%	0,0%
Zmniejszona liczba neutrofili	2,5%	9,2%	2,5%	9,0%	1,45	1,58	1,45	1,59	3,6%	14,6%	3,6%	14,3%
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,0%	6,7%	0,0%	6,5%	n/a	1,10	n/a	1,11	0,0%	7,4%	0,0%	7,2%
Hiperglikemia	7,3%	0,7%	5,0%	0,0%	1,25	1,00	1,32	n/a	9,1%	0,7%	6,6%	0,0%
Hiponatremia	5,0%	3,5%	0,0%	0,0%	1,18	1,20	n/a	n/a	5,9%	4,2%	0,0%	0,0%
Ostre uszkodzenie nerek	5,0%	2,3%	0,0%	0,0%	1,14	1,20	n/a	n/a	5,7%	2,8%	0,0%	0,0%
Wysypka grudkowo-plamista	8,2%	0,0%	7,7%	0,0%	1,11	n/a	1,12	n/a	9,1%	0,0%	8,7%	0,0%

AE - zdarzenie niepożądane; GC/GK - ramie chemioterapii; n/a - nie dotyczy.

Tab. 31. Średni czas trwania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (w dniach) w badaniu KEYNOTE-A39/EV-30: populacja całkowita.

	Populacja całkowita			
	Z dowolnej przyczyny		Związane z leczeniem	
	PEV	GC/GK	PEV	GC/GK
Anemia	████	████	████	████
Neutropenia	████	████	████	████
Trombocytopenia	████	████	████	████
Zakażenie układu moczowego	████	████	██	██
Zmniejszona liczba neutrofili	████	████	████	████
Zmniejszona liczba płytek krwi	██	████	██	████
Hiperglikemia	████	████	████	██
Hiponatremia	████	████	██	██
Ostre uszkodzenie nerek	████	████	██	██
Wysypka grudkowo-plamista	████	██	████	██

GC/GK - ramie chemioterapii; n/a - nie dotyczy.

7.7 Jakość życia

7.7.1 Ogólne podejście

Dane wejściowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia są oparte na danych z kwestionariusza EQ-5D-5L zebranych w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302. W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 kwestionariusz EQ-5D™ był wypełniany podczas każdego z pierwszych pięciu cykli leczenia (Q3W), a następnie co dwa cykle (Q6W) przez okres do jednego roku lub do końca leczenia. Kwestionariusz EQ-5D był również wypełniany podczas wizyty na zakończenie leczenia i podczas wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa po upływie 30 dni od zakończenia leczenia.

Dane z kwestionariusza EQ-5D przekształcono na wartości użyteczności przy użyciu opublikowanych algorytmów. Do analizy podstawowej, dane z kwestionariusza EQ-5D-5L zostały zmapowane do trzypoziomowego kwestionariusza EQ-5D (EQ-5D-3L).

Analizy użyteczności przeprowadzono w oparciu o stany zdrowia (wolny od progresji, z uwzględnioną możliwością dalszego rozróżnienia między odpowiedzią vs brak odpowiedzi, progresją choroby) lub w oparciu o kategorie czasu do zgonu (ang. *time to death*, TTD; zdefiniowane jako czas do zgonu <30 dni, 30-89 dni, 90-179 dni, 180-359 dni lub ≥ 360 dni). Zarówno w przypadku podejścia opartego na stanie zdrowia, jak i podejścia opartego na kategorii czasu do zgonu, użyteczność oszacowano albo poprzez połączenie danych z obu ramion badania KEYNOTE-A39/EV-302 (tj. przy założeniu, że wartości użyteczności są takie same dla zdefiniowanych kategorii stanu zdrowia i czasu do zgonu dla dwóch ramion) albo oddzielnie dla 2 ramion.

W celu uwzględnienia negatywnego wpływu zdarzeń niepożądanych na użyteczność zdrowotną zastosowano utratę użyteczności dla zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 reprezentującą różnicę między użytecznością dla stanu wolnego od progresji bez

wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , a użytecznością dla stanu wolnego od progresji podczas wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 .

Przy wyborze opcji użyteczności opartej na odpowiedzi (Gibson 2018) dla stanu zdrowia wolnego od progresji, czas do odpowiedzi, progresji lub zgonu (ang. *time to response or progression or death*, RPFS) na podstawie indywidualnych danych pacjenckich z badania KEYNOTE-A39/EV-302 dopasowywano za pomocą osobnych jednoelementowych modeli parametrycznych, aby oszacować odsetek pacjentów wolnych od progresji bez odpowiedzi (pod krzywą RPFS) i z odpowiedzią (między krzywymi RPFS i PFS) dla 2 ramion w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302

Oprócz użyteczności opartych na kategoriach stanu zdrowia i czasu do zgonu, stosowane są 2 różne podejścia z uwzględnieniem statystyk opisowych i regresji z efektami mieszanymi.

W przypadku wyboru opcji użyteczności specyficznej dla leczenia zakłada się, że komparatory nieuwzględnione w badaniu KEYNOTE-A39 mają takie same wejściowe użyteczności jak ramię chemioterapii w badaniu KEYNOTE-A39.

7.7.2 Podstawowe użyteczności stanów zdrowia

W modelu do analizy podstawowej wykorzystano zbiorcze opisowe użyteczności oparte na kategoriach czasu do zgonu i zastosowano utraty użyteczności związane z AE.

Nie stwierdzono, aby leczenie miało znaczący wpływ na oszacowania użyteczności niezależnie od stanu zdrowia lub podejścia opartego na kategorii czasu do zgonu. W związku z tym, pod kątem analizy podstawowej, rekomendowane było oszacowanie zbiorcze zamiast użyteczności specyficznych dla leczenia.

Podejście wykorzystujące użyteczności według czasu do zgonu zostało opracowane przez Batty i wsp. (Batty 2011) oraz Hatswell i wsp. (Hatswell 2014). Jest ono zalecane zamiast użyteczności według statusu progresji, ponieważ kategoria czasu do zgonu może dokładniej i pełniej uchwycić spadek jakości życia związanej ze zdrowiem w czasie w stosunku do daty zgonu.

W miejsce regresji efektów mieszanych zalecane było użycie statystyk opisowych z następujących powodów:

- Współzmiennie w zakresie pacjenta (np. wynik w skali ECOG, wiek) mogą reprezentować rzeczywiste czynniki prognostyczne lub efekty progresji choroby i/lub przeżycia. Na przykład pacjenci z gorszym stanem czynnościowym, w starszym wieku i z liczniejszymi chorobami współistniejącymi mogą być bardziej narażeni na progresję choroby lub zgon w trakcie badania.
 - Kontrolowanie zmiennych towarzyszących podczas szacowania wartości stanu zdrowia może być krytykowane za "nadmierną korektę" prowadzącą do otrzymania mniej zróżnicowanych wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia, niż powinno to mieć miejsce w oparciu o podstawowy stan zdrowia pacjentów doświadczających każdego stanu zdrowia.
 - Na przykład, z czasem może wystąpić efekt "zdrowego ocalałego" (Poole 2016), w którym pacjenci, którzy są bardziej chorzy/starsi lub mają więcej chorób współistniejących na początku badania, doświadczają progresji i umierają, pozostawiając w dłuższym okresie populację wolną od progresji, która

powinna mieć inną charakterystykę niż pacjenci, u których nastąpiła progresja (i nie jest równoważona za pomocą regresji).

- o Wartości użyteczności skorygowane o zmienne nie odpowiadałyby już wtedy rzeczywistym wartościom użyteczności zgodnym z doświadczeniem pacjentów w badaniu, ocenianym w czasie trwania badania.

Opisowe analizy użyteczności zachowują rzeczywiste różnice w charakterystyce pacjentów między osobami doświadczającymi różnych stanów zdrowia i dlatego zostały przeprowadzone w celu modelowania ekonomicznego stanu zdrowia.

Zbiornicze i specyficzne dla leczenia opisowe wartości użyteczności oparte na stanie zdrowia (stan wolny od progresji ogółem, stan wolny od progresji wśród pacjentów odpowiadających na leczenie, stan wolny od progresji wśród pacjentów bez odpowiedzi na leczenie i stan progresji) oraz na kategorii czasu do zgonu na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 przedstawiono odpowiednio w Tab. 32 i Tab. 33.

Wyniki wartości użyteczności opartych na stanie zdrowia (według stanu wolnego od progresji i stanu progresji) oraz wartości użyteczności dla czasu do zgonu na podstawie liniowych modeli efektów mieszanych przedstawiono odpowiednio w Tab. 34 i Tab. 35.

Tab. 32. Opisowe wartości użyteczności oparte na stanach zdrowia - populacja całkowita badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Stan zdrowia	PEV	GC/GK±AVE	Łącznie
Wolny od progresji	████	████	████
Progresja	████	████	████

Tab. 33. Opisowe wartości użyteczności na podstawie czasu do zgonu - populacja całkowita badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Czas do zgonu	PEV	GC/GK±AVE	Łącznie
[0, 29]	████	████	████
[30, 89]	████	████	████
[90, 179]	████	████	████
[180, 359]	████	████	████
≥ 360	████	████	████

Tab. 34. Wartości użyteczności liniowej regresji efektów mieszanych na podstawie stanów zdrowia - populacja całkowita badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Stan zdrowia	PEV	GC/GK±AVE	Łącznie
Wolny od progresji	████	████	████
Progresja	████	████	████

Tab. 35. Wartości użyteczności liniowej regresji efektów mieszanych na podstawie czasu do zgonu - populacja całkowita badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Czas do zgonu	PEV	GC/GK±AVE	Łącznie
[0, 29]	████	████	████
[30, 89]	████	████	████
[90, 179]	████	████	████
[180, 359]	████	████	████

Czas do zgonu	PEV	GC/GK±AVE	Łącznie
≥ 360	■	■	■

7.7.3 Utrata użyteczności z powodu AE

Zbiorcze utraty użyteczności dla zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 oszacowane na podstawie opisowych i mieszanych modeli regresji z wykorzystaniem danych z badania KEYNOTE-A39/EV-302 przedstawiono w Tab. 36. W modelu analizy podstawowej wszystkie modelowane terapie mają takie same utraty użyteczności w związku z AE stopnia ≥3.

Ogólny wpływ AE na użyteczność zdrowia został zastosowany jako jednorazowy spadek QALY na początku cyklu modelu. Spadek QALY oszacowano jako ważoną sumę wartości obniżenia użyteczności AE pomnożoną przez średni czas trwania każdego AE (Tab. 31), gdzie wagami były wskaźniki AE (Tab. 30). W Tab. 37 przedstawiono jednorazowe spadki QALY według terapii 1L dla populacji całkowitej.

Tab. 36. Wartości utraconych użyteczności dla AE stopnia ≥3 na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302.

	Populacja całkowita
Statystyki opisowe: wartości zbiorcze	■
Regresja efektów mieszanych: wartości zbiorcze	■

Tab. 37. Jednorazowy spadek QALY w wyniku AE według terapii 1L - statystyki opisowe.

Terapia 1L	Populacja całkowita
PEV	■
GC/GK±AVE	■

7.8 Kolejne terapie przeciwnowotworowe

Kolejne terapie we wszystkich liniach po progresji choroby podczas leczenia 1L zostały uwzględnione w modelu. Założono, że kolejne terapie wpływają wyłącznie na koszty i nie dokonano żadnych korekt OS ze względu na założenie, że wpływ kolejnych terapii na OS został domyślnie uwzględniony w modelowanych oszacowaniach OS.

■

■ Całkowity odsetek kolejnych terapii może przekraczać 100%, ponieważ w modelu uwzględniono wszystkie linie kolejnych terapii.

Biorąc pod uwagę toczące się postępowanie refundacyjne dla pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT, w analizie podstawowej w ramach kolejnych linii uwzględniono możliwość zastosowania pembrolizumabu w monoterapii po nieskuteczności chemioterapii opartej na platynach. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości przyjęto brak finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych w Polsce. ■

W oszacowaniu odsetków chorych stosujących poszczególne terapie w ramach leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w Polsce po progresji choroby po zastosowaniu w pierwszej linii GC/GK±AVE uwzględniono odsetek pacjentów stosujących awelumab na poziomie 31,2% na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Tab. 38. Terapie stosowane w ramach kolejnych linii - analiza podstawowa (dostępność pembrolizumabu w monoterapii po nieskuteczności chemioterapii opartej na platynach).

Terapia	PEV	GC/GK*	GC/GK+AVE
pembrolizumab	■	■	■
enfortumab wedotyny	■	■	■
gemcytabina + cisplatyna	■	■	■
gemcytabina + karboplatyna	■	■	■
paklitaksel	■	■	■
docetaksel	■	■	■
gemcytabina + docetaksel	■	■	■

*wartości uśrednione.

Tab. 39. Terapie stosowane w ramach kolejnych linii - analiza scenariuszowa (brak dostępności pembrolizumabu w monoterapii po nieskuteczności chemioterapii opartej na platynach).

Terapia	PEV	GC/GK*	GC/GK±AVE
pembrolizumab	■	■	■
enfortumab wedotyny	■	■	■
gemcytabina + cisplatyna	■	■	■
gemcytabina + karboplatyna	■	■	■
paklitaksel	■	■	■
docetaksel	■	■	■
gemcytabina + docetaksel	■	■	■

*wartości uśrednione.

Średni czas trwania modelowanych kolejnych terapii w dwóch analizowanych grupach przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 (zgodnie z założeniami modelu globalnego) - patrz Tab. 40. Czas trwania terapii dla terapii nieobjętych badaniem, tj. docetaksel i gemcytabina w połączeniu z docetaksel, przyjęto analogicznie jak dla paklitakselu.

Tab. 40. Średni czas trwania terapii (w dniach) w ramach kolejnych linii.

Terapia	PEV	GC/GK	GC/GK+AVE
pembrolizumab	■	■	■
enfortumab wedotyny	■	■	■
gemcytabina + cisplatyna	■	■	■
gemcytabina + karboplatyna	■	■	■
paklitaksel	■	■	■
docetaksel	■	■	■

Terapia	PEV	GC/GK	GC/GK+AVE
gemcytabina + docetaksel	■	■	■

Dawkowanie terapii w ramach kolejnych linii przyjęto zgodnie z założeniami autorów modelu globalnego - patrz Tab. 41.

Tab. 41. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia systemowego.

Terapia	Długość cyklu	Dawkowanie	Źródło
pembrolizumab**	Q3W	200 mg, 1. dzień	Bellmunt 2017
enfortumab wedotyny	Q4W	1,25 mg/kg, dzień 1., 8. i 15.	Powles 2021
gemcytabina + cisplatyna gemcytabina cisplatyna	Q3W	1 000 mg/m ² , dzień 1. i 8. 70 mg/m ² , dzień 1.	Pal 2021
gemcytabina + karboplatyna gemcytabina karboplatyna	Q3W	1 000 mg/m ² , dzień 1. i 8. 300 mg/m ² , dzień 1.	Pal 2021 jak w 1L
paklitaksel	Q3W	175 mg/m ² , dzień 1.	Powles 2021
gemcytabina + docetaksel gemcytabina docetaksel	Q3W	1 000 mg/m ² , dzień 1. i 8. -*	gemcytabina jak w schemacie z platyną

Q3W - co 3 tygodnie; *przyjęto jednakowy koszt docetakselu bez względu na dawkę (patrz rozdz. 7.9.1); **w ramach szacowania kosztów w kolejnych liniach leczenia systemowego przyjęto dawkowanie pembrolizumabu jak w tabeli (analogicznie jak w ramieniu PEV w pierwszej linii) - nie testowano alternatywnego dawkowania 400 mg raz na 6 tygodni ze względu na niewielki wpływ tych kosztów na wyniki analizy.

7.9 Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnych linii leczenia (terapię uwzględnione w ramach kolejnych linii opisano w rozdz. 7.8), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Biorąc pod uwagę wiek chorych w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (średnia wieku chorych wyniosła 67,9 lat i analizowany stan kliniczny (choroba zaawansowana lub z przerzutami o słabym rokowaniu), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się niewielki.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w modelu dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - pembrolizumabu - dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ,
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za

grudzień 2024 r.; Komunikat DGL); koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych przyjęto na podstawie danych z najnowszych przetargów (Przetarg EV, Przetarg AVE), co jest uzasadnione biorąc pod uwagę istotne różnice między kosztem rozliczenia 1 mg raportowanym przez NFZ, a kosztem 1 mg wg przetargów szpitalnych (w przetargach te koszty były niższe);

- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 109/2024/DGL z dnia 07 listopada 2024 r.;
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r.;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024 r.;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31 grudnia 2024 r.
 - opieka paliatywna i hospicyjna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ z dnia 29 maja 2024 r.

Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia lub Obwieszczenie Prezesa AOTMiT (w zależności od kategorii kosztów).

7.9.1 Koszty leków

W wariantcie analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) koszt pembrolizumabu przyjęto na poziomie [REDACTED], a w wariantcie bez uwzględnienia RSS na poziomie 149,28 PLN/mg (zgodnie z wnioskowanymi cenami preparatu Keytruda®, patrz rozdz. 2).

Koszty leków dostępnych w programach lekowych, tj. enfortumabu wedotyny i awelumabu, przyjęto na podstawie najnowszych danych przetargowych, na poziomie odpowiednio 87,72 PLN/mg (Przetarg EV) i 10,69 PLN/mg (Przetarg AVE).

Koszty leków w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za grudzień 2024 r. (Komunikat DGL) na poziomie 0,06 PLN/mg dla gemcytabiny, 0,63 PLN/mg dla cisplatyny, 0,25 PLN/mg dla karboplatyny i 0,40 PLN/mg dla paklitakselu.

Docetaksel w analizowanym wskazaniu nie jest finansowany w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii Obwieszczenie MZ w rozpoznaniach opisanych kodami C65, C66, C67 i C68. W niniejszej analizie przyjęto zatem, że będzie on finansowany w ramach świadczeń jednorodnych grup pacjentów (JGP). Założono, że będzie to hospitalizacja 1-dniowa w ramach świadczenia L08 „Nowotwory nerek i dróg moczowych” (Zarządzenie 120/2024/DSOZ). W ramach powyższej wizyty szpitalnej uwzględniane będą łączne koszty preparatu oraz podania pojedynczego podania docetakselu. Uwzględnioną wartość przedstawiono w Tab. 42. Wycenę punktową świadczenia wymnożono przez współczynnik korygujący na podstawie Obwieszczenie Prezesa AOTMiT.

Tab. 42. Koszt docetakselu.

Uwzględniona wartość	Wycena świadczenia	Źródło	Współczynnik korygujący	Koszt, PLN
Łączny koszt preparatu oraz podania	2 600 pkt	Hospitalizacja 1-dniowa dla procedury L08 (5.51.01.0011008) wg Zarządzenia 120/2024/DSOZ	1,74 wg Zarządzenia 52/2023 ZLC	4 784,00

W Tab. 43 przedstawiono koszty leków (PLN/mg) przyjęte niniejszej analizie.

Tab. 43. Koszty leków.

Lek	Koszt na mg, PLN/mg	
	NFZ	NFZ + pacjent
pembrolizumab - z RSS	■	■
pembrolizumab - bez RSS	149,28	149,28
enfortumab wedotyny	87,72	87,72
gemcytabina	0,06	0,06
cisplatyna	0,63	0,63
karboplatyna	0,25	0,25
awelumab	14,11	14,11
paklitaksel	0,40	0,40

W analizie podstawowej w oszacowaniu kosztów wszystkich leków terapii w ramach pierwszej linii leczenia (z wyjątkiem EV w ramieniu PEV) uwzględniono względną intensywność dawkowania (ang. *relative dose intensity*, RDI) dla poszczególnych substancji - patrz Tab. 44.

Tab. 44. Względna intensywność dawkowania substancji czynnych w ramach terapii 1L leczenia.

Terapia	Substancja czynna	RDI	Źródło
PEV	pembrolizumab	■	KEYNOTE-A39/EV-302
	EV	zmniejszone dawkowanie zgodnie z opisem poniżej	KEYNOTE-A39/EV-302
GC/GK±AVE	gemcytabina	■	KEYNOTE-A39/EV-302
	cisplatyna	■	KEYNOTE-A39/EV-302
	karboplatyna	■	KEYNOTE-A39/EV-302
	awelumab	84,6%	Powles 2021; EMA EPAR

Zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-A39/EV-302 w przypadku EV w ramieniu PEV zmniejszenie dawki z 1,25 mg/kg do 1 mg/kg lub do 0,75 mg/kg ze względu na toksyczność związaną z EV było dozwolone według uznania badacza w ośrodku. W modelu przeprowadzone zostały obliczenia zmniejszonej dawki EV na podstawie liczby pacjentów otrzymujących każdą z trzech dozwolonych dawek EV poziomów (1,25 mg/kg, 1 mg/kg lub 0,75 mg/kg) w każdym cyklu leczenia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302, tak aby dokładnie modelować rozkład pacjentów w czasie otrzymujących każdą dozwoloną dawkę EV.

W przypadku podejścia zbiorczego (zagregowanego), ogólny rozkład trzech poziomów dawek oszacowano przy użyciu danych ze wszystkich cykli leczenia. Na podstawie danych z badania

dla populacji całkowitej, [redacted] pacjentów otrzymywało dawkę EV wynoszącą odpowiednio 1,25 mg/kg, 1 mg/kg i 0,75 mg/kg w okresie obserwacji badania, przy rozkładzie wynoszącym odpowiednio [redacted] (Tab. 45).

Tab. 45. Redukcja dawki EV - metoda zbiorcza (zagregowana).

Outcome	0,75 mg/kg	1,00 mg/kg	1,25 mg/kg
Liczba pacjentów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ostatek pacjentów	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku podejścia medianowego rozkład pacjentów z różnymi poziomami dawek EV oszacowano osobno przed i po medianie obserwacji badania KEYNOTE-A39/EV-302, która wynosi 79,3 tygodnia. Otrzymane rozkłady wynosiły odpowiednio [redacted] dla poziomów dawek 1,25 mg/kg, 1 mg/kg i 0,75 mg/kg przed medianą czasu leczenia oraz odpowiednio [redacted] po medianie czasu obserwacji (Tab. 46).

Tab. 46. Redukcja dawki EV - podejście medianowe.

Okres leczenia	Outcome	0,75 mg/kg	1,00 mg/kg	1,25 mg/kg
Przed medianą okresu obserwacji	Liczba pacjentów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Ostatek pacjentów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Po medianie okresu obserwacji	Liczba pacjentów	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Ostatek pacjentów	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W analizie podstawowej wykorzystano najdokładniejsze podejście oparte na cyklu leczenia do obliczenia zmniejszonego dawkowania EV.

Podejście oparte na cyklu leczenia jest najbardziej szczegółowe i obejmuje rozkład trzech poziomów dawek EV oszacowanych w każdym cyklu leczenia i każdym podaniu w cyklu (tj. dzień 1 i 8, co 3 tygodnie). Szczegóły obliczonych rozkładów uwzględniono w modelu Microsoft Excel. Na przykład w przypadku populacji całkowitej rozkłady wahają się od 100%, 0% i 0% dla poziomów dawek odpowiednio 1,25 mg/kg, 1 mg/kg i 0,75 mg/kg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia do 0%, 0% i 100% w kilku ostatnich cyklach (od 112. tygodnia i później) obserwowanych w badaniu.

7.9.2 Koszty podania leków

Przyjęto, że podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych (pembrolizumab, enfortumab wedotyny i awelumab) będzie odbywać się w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 109/2024/DGL z dnia 07 listopada 2024 r. (Tab. 47).

Podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii (gemcytabina, cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel) będzie odbywać się w ramach świadczenia: „Hospitalizacja jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków”. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. (Tab. 47).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,73 PLN/pkt w przypadku programów lekowych 1,71 PLN/pkt w przypadku chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 47. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ, NFZ Informator o umowach).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	842,03*
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	662,12**

*wycena punktowa x 1,73 PLN/pkt (program lekowy); **wycena punktowa x 1,71 PLN/pkt (chemioterapia).

7.9.3 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia dla schematu PEV oraz monoterapii pembrolizumabem, enfortumabem wedotyny i awelumabem (terapię stosowane w ramach programu lekowego) przyjęto na podstawie kosztu diagnostyki i monitorowania w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia raka urotelialnego. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 109/2024/DGL z dnia 07 listopada 2024 r. (Tab. 48).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,73 PLN/pkt w przypadku programów lekowych (NFZ Informator o umowach).

Tab. 48. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenia Prezesa NFZ 109/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny, PLN
5.08.08.0000193	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 1 rok terapii	2 045,95	3 539,49*
5.08.08.0000194	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym - 2 i kolejny rok terapii	1 434,80	2 482,20*

*wycena punktowa x 1,73 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Dla schematów stosowanych w ramach chemioterapii koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii, który przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. (Tab. 49). Zgodnie z zarządzeniem świadczenie może być rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Przyjęto zatem rozliczenie świadczenia raz na 8 tygodni (średnia częstotliwość).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,71 PLN/pkt w przypadku chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 49. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ 10/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	464,0*

*wycena punktowa x 1,71 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Po zakończeniu leczenia, ale jeszcze przed progresją, przyjęto założenie o monitorowaniu stanu pacjenta w ramach wizyt specjalistycznych. Założono, że wizyty będą odbywały się co 3 miesiące (12 tygodni). Koszt wizyty specjalistycznej oszacowano na podstawie wyceny świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31 grudnia 2024 r. (Tab. 50).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,71 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Tab. 50. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie Prezesa NFZ 132/2024/DSOZ).

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	75,42*

*wycena punktowa x 1,71 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia w zależności od stosowanej terapii przedstawiono w Tab. 51.

Tab. 51. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w zależności od terapii.

Terapia	Rodzaj diagnostyki i monitorowania	Koszt, PLN/tydz.
Stan przed progresją		
PEV, AVE	Program lekowy	I rok: 67,83 II rok: 47,57
GC/GK - leczenie	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	58,00
GC/GK - brak leczenia	Wizyty specjalistyczne	6,28
Stan po progresji		
P, EV	Program lekowy	I rok: 67,83 II rok: 47,57
Chemioterapia - leczenie	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	58,00
Chemioterapia - brak leczenia przed progresją	Wizyty specjalistyczne	6,28

7.9.4 Koszty zdarzeń niepożądanych

Na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV-w modelu uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 : anemia, neutropenia, trombocytopenia, zakażenie układu moczowego, zmniejszona liczba neutrofili, zmniejszona liczba płytek krwi, hiperglikemia, hiponatremia, ostre uszkodzenie nerek i wysypka grudkowo-plamista.

W przypadku większości zdarzeń nie pożądaných (z wyjątkiem zmniejszonej liczby neutrofili i zmniejszonej liczby płytek krwi) przyjęto rozliczenie w ramach odpowiedniej hospitalizacji, której koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024 r., a wycenę punktu przyjęto jako 1,84 PLN/pkt na podstawie obwieszczenia Prezesa Obwieszczenie Prezesa AOTMiT. W przypadku zmniejszonej liczby neutrofili i zmniejszonej liczby płytek krwi przyjęto zgodnie z założeniami modelu, że zdarzenia te nie wymagają hospitalizacji.

Anemia, neutropenia, trombocytopenia

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi uwzględnionych w modelu tj. anemii, neutropenii i trombocytopenii przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (Tab. 52). Koszt zdarzeń oszacowano jako średnią ważoną kosztów hospitalizacji w grupach JGP (na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ) i liczby hospitalizacji w grupach JGP (Statystyki JGP).

Tab. 52. Koszt leczenia anemii, neutropenii lub trombocytopenii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ, Statystyki JGP).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN	Liczba hospitalizacji
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862	18 146,08*	55 077
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	5 497,92*	67 076
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	767,28*	19 498
średnia ważona			9 764,64	

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Zakażenie układu moczowego

Dla zakażenia układu moczowego przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: L07 (zakażenie nerek lub dróg moczowych) (Tab. 53).

Tab. 53. Koszt leczenia zakażenia układu moczowego (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0011007	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417	2 607,28*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Hiperglikemia

Dla hiperglikemii przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: K40 (Cukrzyca z powikłaniami i inne stany zaburzeń glikemii) (Tab. 54).

Tab. 54. Koszt leczenia hiperglikemii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0010040	Cukrzyca z powikłaniami i inne stany zaburzeń glikemii	3 467	6 379,28*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Hiponatremia

Dla hiponatremii przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: K25 (Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania) (Tab. 55).

Tab. 55. Koszt leczenia hiponatremii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0010069	Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2 957	5 440,88*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT).

Ostre uszkodzenie nerek

Dla ostrego uszkodzenia nerek przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: L82 (Ostra niewydolność nerek) (Tab. 56).

Tab. 56. Koszt leczenia ostrego uszkodzenia nerek (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0011082	Ostra niewydolność nerek	4 664	8 581,76*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT)

Wysypka grudkowo-plamista

Dla wysypki grudkowo-plamistej przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej grupy JGP: J39 (Duże choroby dermatologiczne) (Tab. 57).

Tab. 57. Koszt leczenia wysypki grudkowo-plamistej (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0009039	Duże choroby dermatologiczne	1 949	3 586,16*

*wartość punktowa x 1,84 PLN/pkt (Obwieszczenie Prezesa AOTMiT)

Podsumowanie

W Tab. 58 przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , które w modelu naliczane są w pierwszym cyklu.

Tab. 58. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
Anemia	9 764,64	9 764,64
Neutropenia	9 764,64	9 764,64
Trombocytopenia	9 764,64	9 764,64
Zakażenie układu moczowego	2 607,28	2 607,28
Zmniejszona liczba neutrofili	0,00	0,00
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,00	0,00
Hiperglikemia	6 379,28	6 379,28
Hiponatremia	5 440,88	5 440,88
Ostre uszkodzenie nerek	8 581,76	8 581,76
Wysypka grudkowo-plamista	3 586,16	3 586,16

7.9.5 Koszty opieki paliatywnej

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

- świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (kod: 15.4180.021.02),
- świadczenia w hospicjum domowym (kod: 15.2180.027.02),
- porada w poradni medycyny paliatywnej (kod: 15.1180.007.02).

Wartość punktową świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ z dnia 29 maja 2024 r. Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 105,52 PLN/pkt jako średnią dla porad dla świadczenia „porada w poradni medycyny paliatywnej” lub „świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym” na podstawie Informatora o Umowach NFZ (Tab. 59).

W modelu wykorzystano koszt 30-dni opieki paliatywnej, przyjęto, że w ciągu tego czasu pacjenci, którzy uczęszczają do poradni medycyny paliatywnej, odbędą 2 wizyty. Następnie oszacowano średnią ważoną częstością wykorzystania poszczególnych schematów opieki na podstawie badania Wilczkowski 2024, którą wykorzystano w modelu jako koszt całkowity 30-dniowej opieki paliatywnej (Tab. 59).

Tab. 59. Koszt opieki paliatywnej (Zarządzenie Prezesa NFZ 54/2024/DSOZ, Wilczkowski 2024, NFZ Informatora o Umowach).

Rodzaj zdarzenia	Częstość wykorzystania	Wartość punktowa	Czas stosowania	Koszt, PLN

*wartość punktowa x 105,52 PLN/pkt (NFZ Informator o umowach).

7.10 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

7.11 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych (Tab. 60) i kosztowych (Tab. 61).

Tab. 60. Podsumowanie kluczowych założeń modelu i uzasadnień analizy podstawowej.

Kategoria	Założenie w analizie podstawowej	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Struktura modelu	Model podzielonego przeżycia	Model podzielonego przeżycia ułatwia wykorzystanie danych dotyczących przeżycia OS i PFS z badania KEYNOTE-039/EV-302 i jest zgodny z podobnymi modelami onkologicznymi z przerzutami przestany wcześniej do NICE i innych agencji HTA.	7.3
Populacja	chorzy z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami w pierwszej linii	zgodnie z analizowanym wskazaniem i badaniem KEYNOTE-039/EV-302	7.1
Horyzont czasowy	dożywotni (30-letni)	Uznane za odpowiednie i wystarczająco długie, aby uchwycić istotne i istotne różnice w przyszłych kosztach lub wynikach pomiędzy modelowanymi ramionami leczenia	5
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016); ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego	4
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.10
Model OS dla PEV		Dopasowanie statystyczne (AIC i BIC), wizualne dopasowanie do obserwowanych ryzyk w czasie i krzywej Kaplana-Meiera, brak krzyżowania z grupą otrzymującą chemioterapię w KEYNOTE-A39/EV-302, brak krzyżowania pomiędzy PFS i OS, założenie proporcjonalnego ryzyka dla obu ramion w KEYNOTE-A39/EV-302, literatura potwierdzająca wykorzystanie odciętych danych dotyczących przeżycia w określonych warunkach (Gebbski 2018)	7.4.2, 7.4.4, 7.4.6
Model OS dla GC/GK±AVE		Dopasowanie statystyczne (AIC i BIC), wizualne dopasowanie do obserwowanych ryzyk w czasie i krzywej Kaplana-Meiera, brak krzyżowania z grupą chemioterapii w KEYNOTE-A39/EV-302, brak krzyżowania pomiędzy PFS i OS, założenie proporcjonalnego ryzyka dla obu ramion w KEYNOTE-A39/EV-302	7.4.2, 7.4.4, 7.4.6
Model PFS dla PEV		Dopasowanie statystyczne (AIC i BIC), wizualne dopasowanie do obserwowanych ryzyk w czasie i krzywej Kaplana-Meiera, brak krzyżowania z grupą chemioterapii w KEYNOTE-A39/EV-302, brak krzyżowania pomiędzy PFS i OS, założenie proporcjonalnego ryzyka dla obu ramion w KEYNOTE-A39/EV-302	7.4.3, 7.4.4, 7.4.6

Kategoria	Założenie w analizie podstawowej	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Model PFS dla GC/GK±AVE		Dopasowanie statystyczne (AIC i BIC), wizualne dopasowanie do obserwowanych ryzyk w czasie i krzywej Kaplana-Meiera, brak krzyżowania z grupą chemioterapii w KEYNOTE-A39/EV-302, brak krzyżowania pomiędzy PFS i OS, założenie proporcjonalnego ryzyka dla obu ramion w KEYNOTE-A39/EV-302, walidacja zewnętrzna	7.4.3, 7.4.5, 7.4.4, 7.4.6
PEV ToT - pembrolizumab		Biorąc pod uwagę kryteria zakończenia leczenia w zaproponowanym programie lekowym (zgodnie z ChPL pembrolizumabu), pomimo pełnej dojrzałości krzywej Kaplana Meiera, większą zgodność z praktyką kliniczną zapewnia rozkład log-normalny (zarówno pod względem wiarygodności klinicznej, jak i dopasowania statystycznego)	7.5.1.1
PEV ToT - EV		Krzywa Kaplana-Meiera nie jest dojrzała, najlepszy model dopasowania statystycznego (rozkład log-logistyczny) ma płaski ogon, który nie jest uważany za wiarygodny w oparciu o opinię lekarską, rozkład uogólniony gamma zapewnia najlepszą równowagę pomiędzy wiarygodnością kliniczną i dopasowaniem statystycznym	7.5.1.2
GC/GK±AVE ToT - gemcytabina, cisplatyna, karboplatyna	Krzywa Kaplana-Meiera z 18-tygodniową zasadą zatrzymania dla populacji całkowitej	Krzywa Kaplana-Meiera jest dojrzała, zasada z 18-tygodniową zasadą zatrzymania opiera się na protokole badania KEYNOTE-A39/EV-302	7.5.2.1, 7.5.2.2, 7.5.2.3
GC/GK±AVE ToT - awelumab	Model wykładniczy oparty na średnim ToT w KEYNOTE-A39/EV-302 z 5-letnią regułą zatrzymania; leczenie podtrzymujące awelumabem rozpoczyna się po 7 tygodniach od ostatniej dawki chemioterapii	Średnia ToT w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 jest zgodna ze średnią ToT w badaniu JAVELIN 100 (Powles 2020). W badaniu NICE TA788 zalecono przerwanie leczenia awelumabem po 5 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej, jeśli choroba uległa progresji (NICE 2022a). W badaniu JAVELIN 100 (Powles 2020) podano okres wolny od leczenia wynoszący od 4 do 10 tygodni po chemioterapii i przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego awelumabem.	7.5.2.4
Wskaźniki zdarzeń niepożądanych	Zdarzenia niepożądane łącznie	Uznano, że AE o dowolnej przyczynie ma charakter bardziej inkluzywny w porównaniu z AE związanym z leczeniem	7.6
	Modelowano wyłącznie AE stopnia ≥ 3 raportowane u $\geq 5\%$ w którymkolwiek z ramion leczenia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302	Modelowane AE mają największy wpływ na koszty i QALY	
Jakość życia	wartości użyteczności na podstawie czasu do zgonu - łącznie dla obu ramion	Nie stwierdzono, aby leczenie miało znaczący wpływ na analizę użyteczności.	7.7.1, 7.7.2

Kategoria	Założenie w analizie podstawowej	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
		Użyteczność oparta na kategoriach czasu do śmierci może dokładniej i całkowicie uchwycić spadek jakości życia związanej ze zdrowiem w czasie w stosunku do daty śmierci	
	Opisowe wartości użyteczności	Opisowe analizy użyteczności zachowują rzeczywiste różnice w charakterystyce pacjentów pomiędzy osobami doświadczającymi różnych stanów zdrowia	
Utrata użyteczności z powodu AE	Jednorazowe zmniejszenie QALY stosowane w pierwszym cyklu modelowym	Analogicznie jak we wcześniejszych wnioskach onkologicznych złożonych w NICE (NICE 2021a)	7.7.3
Kolejne terapie przeciwnowotworowe		Dane oparte na opinii ekspertów klinicznych najlepiej odpowiadają aktualnej praktyce klinicznej w Polsce	7.8
	W przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja w każdym cyklu modelowym, zastosowano jednorazowe koszty z uwzględnieniem wszystkich kolejnych linii leczenia.	Prostota (unikanie modelowania wielu linii kolejnych terapii), zgodna z wcześniejszymi ocenami (NICE 2018, NICE 2021b)	
	Kolejne terapie wpływają jedynie na koszty, a nie na skuteczność (np. OS).	Spójne z analizą podstawową, w której zastosowano kolejne terapie z KEYNOTE-A39/EV-302; dlatego wpływ kolejnych terapii na skuteczność znajduje odzwierciedlenie w wyniku (np. OS) badania	
Kalkulacja redukcji dawki EV	Rozkład różnych poziomów dawek EV (1,25 mg/kg, 1,00 mg/kg, 0,75 mg/kg) w każdym cyklu leczenia oparto na IPD z badania KEYNOTE-A39/EV-302	Jest to najdokładniejsza metoda szacowania rozkładu różnych poziomów dawek EV w czasie w oparciu o IPD z badania KEYNOTE-A39/EV-302	7.2

AE - zdarzenia niepożądane; EV - enfortumab wedotyny; GC - gemcytabina + cisplatyna; GK - gemcytabina + karboplatyna; AVE - awelumab; ToT - czas trwania leczenia; IPD - indywidualne dane pacjenta; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby.

Tab. 61. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/mg		
pembrolizumab - z RSS	■	■
pembrolizumab - bez RSS	149,28	149,28
enfortumab wedotyny	87,72	87,72
gemcytabina	0,06	0,06
cisplatyna	0,63	0,63
karboplatyna	0,25	0,25
awelumab	14,11	14,11
paklitaksel	0,40	0,40
Koszty zakupu leków, PLN/podanie		
docetaksel	4 784,00	4 784,00
Koszty podania terapii, PLN		
PEV	842,03	842,03
GC/GK	662,12	662,12
AVE	842,03	842,03
chemioterapia II linii	662,12	662,12
EV, pembrolizumab - monoterapia	842,03	842,03
Koszty monitorowania leczenia, PLN/tydz.		
PEV, AVE, EV, pembrolizumab - I rok	67,83	67,83
PEV, AVE, EV, pembrolizumab - II rok	47,57	47,57
GC/GK, chemioterapia - leczenie	58,00	58,00
GC/GK, chemioterapia - brak leczenia przed progresją	6,28	6,28
Koszty opieki końca życia, PLN		
Koszt opieki końca życia*, PLN	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**, PLN/zdarzenie		
Anemia	9 764,64	9 764,64
Neutropenia	9 764,64	9 764,64
Trombocytopenia	9 764,64	9 764,64
Zakażenie układu moczowego	2 607,28	2 607,28
Zmniejszona liczba neutrofili	0,00	0,00
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,00	0,00
Hiperglikemia	6 379,28	6 379,28
Hiponatremia	5 440,88	5 440,88
Ostre uszkodzenie nerek	8 581,76	8 581,76
Wysypka grudkowo-plamista	3 586,16	3 586,16

*koszt jednorazowy uwzględniany w momencie zgonu; **koszty jednorazowe uwzględniane w 1 cyklu.

7.12 Walidacja modelu

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili zarówno walidację wewnętrzną, jak i zewnętrzną (patrz rozdz. 7.4.5).

7.12.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 13.2.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią ± terapia podtrzymująca awelumabem w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią ± terapia podtrzymująca awelumabem w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami;
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 03 marca 2025 r. zidentyfikowano 4 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu (patrz. 13.2.).

Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych wskazują na **większą korzyść kliniczną w postaci lat życia i lat życia skorygowanych o jakość (QALY)** oraz wyższe koszty leczenia w wyniku stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu do chemioterapii opartej na związkach platyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Wyniki kliniczne w opisanych analizach ekonomicznych przyjęto w oparciu o badanie kliniczne KEYNOTE-A39/ EV302, a więc uwzględniają stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem.

W Tab. 62 przedstawiono charakterystykę i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego

Tab. 62. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Li 2024	analiza kosztów- użyteczności	Analiza miała na celu ocenę efektywności kosztowej stosowania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mUC z perspektywy płatników w Stanach Zjednoczonych. Opracowano model Markowa w celu porównania kosztów i skuteczności PEV w porównaniu do chemioterapii w leczeniu pacjentów z mUC z perspektywy płatnika z USA. Zgodnie z badaniem klinicznym uwzględniono stosowanie awelumabu w ramach terapii podtrzymującej. Oszacowano lata życia (LY), LY skorygowane o jakość (QALY) i koszty w horyzoncie dożywotnim. Ryzyko progresji choroby i ogólnej śmiertelności w każdym z ramion oceniano na podstawie krzywych PFS i OS badania EV-302. Dane te następnie dopasowano za pomocą różnych rozkładów parametrycznych. Na podstawie statystyk dopasowania przy użyciu metody kryterium AIC wybrano rozkład log-normlany dla krzywej OS i krzywą sklejaną dla PFS w ramieniu chemioterapii. Współczynniki ryzyka dla grupy otrzymującej PEV oszacowano poprzez pomnożenie współczynników ryzyka dla chemioterapii o odpowiednie wartości HR. Śmiertelność w populacji ogólnej oszacowano na podstawie amerykańskich tablic trwania życia. Wartości użyteczności zdrowotnej dla wszystkich stanów zdrowia przyjęto na podstawie opublikowanych badań.	PEV: 4,221 LY, 3,254 QALY, \$1 493 868 SoC: 2,121 LY, 1,533 QALY, \$ 531 627,2 W porównaniu do chemioterapii, PEV zapewnił dodatkowe 2,10 LY i 1,72 QALY przy wzroście kosztów na poziomie \$962 240,8. Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej wynosi \$558 973/QALY. Z punktu widzenia płatników w Stanach Zjednoczonych, przy progu opłacalności \$150 000/QALY, szacuje się, że terapia PEV nie jest terapią opłacalną w porównaniu do chemioterapii w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mUC.
Rieger 2024	analiza kosztów- użyteczności	Analiza miała na celu ocenę opłacalności stosowania SoC, tj. gemcytabiny i cisplatyny ± awelumab, w porównaniu z nowymi terapiami, tj. enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem oraz niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami z perspektywy płatnika w Niemczech i Stanach Zjednoczonych. Zastosowano model Markowa. Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym.	SoC pozostaje najtańszą strategią leczenia z szacunkową wartością kosztów na poziomie €163 424 (USA: \$518 041) w horyzoncie dożywotnim przy jednocześnie najniższej korzyści klinicznej w postaci 1,21 QALY. PEV jest zdecydowanie najdroższą terapią, ale i najbardziej skuteczną, dla której szacunkowy koszt wynosi €173 666 (USA: \$531 799) za QALY. W porównaniu z SoC terapia PEV pozwala na uzysk

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		Dane kliniczne w zakresie przeżycia i zdarzeń niepożądanym związanych z leczeniem przyjęto na podstawie badań KEYNOTE-A39/ EV302 i CheckMate 901. Użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie danych literaturowych. W ramach drugiej linii uwzględniono możliwość zastosowania immunoterapii oraz chemioterapii w zależności o wcześniej stosowanie terapii.	około 1,1 QALY przy dodatkowym koszcie wynoszącym €237 755 (USA: \$770 449).
You 2024	analiza kosztów- użyteczności	Analiza miała na celu ocenę efektywności kosztowej stosowania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mUC z perspektywy systemu opieki zdrowotnej w Chinach. Opracowano model Markowa z trzema różnymi stanami zdrowia w celu oceny opłacalności PEV jako leczenia pierwszego rzutu u osób zaawansowanych UC w porównaniu z chemioterapią na podstawie badania EV-302. Dane kliniczne, tj. dane prawdopodobieństwa związane ze zmianami stanu zdrowia pacjenta w trakcie choroby i prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego leku, przyjęto na podstawie badania EV-302. Na podstawie statystyk dopasowania przy użyciu metody kryteriów AIC i BIC wybrano rozkład log-logistyczny dla krzywych OS i PFS. Śmiertelność w populacji ogólnej oszacowano na podstawie trwania życia w Chinach. Uzyskano koszty leków od krajowych cen przetargowych. Pozostałe wydatki i wartości użyteczności zostały pozyskane z literatury lub porady ekspertów. Wyniki badania obejmowały koszty całkowite, lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz inkrementalne wskaźniki efektywności kosztowej (ICER).	PEV: 3,22 QALY, \$ 375 420,24 SoC: 1,70 QALY, \$ 23 369,67 Leczenie PEV przynosi korzyść w postaci 3,22 QALY przy koszcie \$375 420,24 w porównaniu z chemioterapią, która pozwala na uzyskanie 1,70 QALY przy koszcie \$ 23 369,67 (różnica: 1,52 QALY, \$ 352 050,58). ICER dla PEV w porównaniu z chemioterapią oszacowano na poziomie \$ 232 256,16/QALY. W Chinach, przy progu opłacalności wynoszącym \$38 133/QALY, terapia PEV nie jest terapią opłacalną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego UC w porównaniu z chemioterapią.
Zhu 2024	analiza kosztów- użyteczności	Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności w celu wyboru w celu oceny opłacalności czy zwiększona skuteczność obu terapii, tj. pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny, doprowadza do wyższych cen leczenia pierwszej linii wcześniej nieleczzonego la/mUC z perspektywy płatnika w Stanach Zjednoczonych i Chinach.	Stany Zjednoczone: PEV: 2,16 QALY, \$ 562 362 SoC: 1,06 QALY, \$ 267 568 Chiny: PEV: 2,07 QALY, \$ 288 347 SoC: 1,04 QALY, \$ 24 773

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		Wykorzystano model Markowa w celu oceny całkowitego kosztu i skuteczności PEV w porównaniu do chemioterapii w oparciu o badanie EV-302/KEYNOTE-A39. Dane kliniczne dotyczące przeżycia dopasowano za pomocą różnych rozkładów parametrycznych. Na podstawie oceny wizualnej i kryteriów AIC i BIC wybrano rozkład Weibulla. Użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie dwóch poprzednich badań. Podstawowe wyniki obejmowały całkowity koszt, lata życia (LY), LY skorygowane o jakość (QALY), inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER).	ICER w Stanach Zjednoczonych i Chinach wynoszą odpowiednio \$ 267 491/QALY i \$254 339/QALY (przy progach opłacalności wynoszących odpowiednio: \$150 000 PLN/QALY i \$35 173/QALY).

SoC - opieka standardowa (ang. *standard of care*).

7.12.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 13.3.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami w pierwszej linii leczenia;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczności na podstawie czasu do zgonu, użyteczność w stanie wolnym od progresji choroby i u chorych po progresji choroby, spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 4 publikacje, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 03 marca 2025 r. włączono 1 opublikowane badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - patrz rozdz. 13.3.

W Tab. 63 zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z rakiem urotelialnym z przerzutami przedstawione w odnalezionych badaniach.

Tab. 63. Użyteczności zdrowia w przerzutowym raku urotelialnym przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
McGregor 2022	wiele ośrodków	119 118	EQ-5D-3L EQ-5D-3L VAS	PF*	0,80 66,9

*progresja choroby po leczeniu PD-1/PD-L1 w połączeniu ze związkami platyny, co odpowiada jedynie części pacjentów w ramieniu komparatora.

7.13 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na trzy sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *one-way sensitivity analysis*, OWSA; patrz rozdz. 7.13.1), scenariuszowe analizy wrażliwości (ang. *scenierio analysis*) podstawowych parametrów wejściowych, w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.13.2) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.13.3).

7.13.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowe analizy wrażliwości zostały przeprowadzone poprzez zastąpienie każdego parametru wejściowego jego dolną i górną granicą (zmieniając parametry w zakresie zmienności wyniku klinicznego (95% CI) lub w zakresie zmienności $\pm 20\%$), jedno po drugim, podczas gdy wszystkie inne parametry pozostały niezmiennione na względem scenariusza podstawowego. Parametry, które nie mogły być pojedynczo zmienione, jak np. parametry krzywych przeżycia, zostały wykluczone z jednokierunkowej analizy wrażliwości. Szczegółowy opis jednokierunkowej analizy wrażliwości znajduje w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości (patrz rozdz. 8.2) oraz w modelu ekonomicznym (arkusz „OWSA”).

7.13.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości wykonano scenariusze, które dotyczyły parametrów o największej niepewności, tj. dyskontowanie, parametry rozkładów związane z oszacowaniem prawdopodobieństwa przejść między stanami, koszty związane z leczeniem, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, użyteczności stanów zdrowia. Szczegółowy opis wykonanych scenariuszy znajduje się w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości (patrz rozdz. 8.3) oraz w modelu ekonomicznym (arkusz „Scenario Analyses”).

7.13.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji). Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy. Liczbę iteracji wybrano tak, aby wiarygodnie oszacować wyniki modelu (średnie i CI) w oparciu o PSA.

W każdej iteracji dane wejściowe modelu podstawowego były wybierane losowo z określonych rozkładów:

- wielowymiarowe rozkłady normalne oparte na macierzy wariancji-kowariancji zastosowane do:
 - parametry modeli jednoczęściowych i segmentowych dla OS, PFS i ToT;
 - parametry modeli opartych o krzywe sklejące dla OS i PFS;
- rozkład beta o wartości od 0 do 1 dla niektórych parametrów, m. in.:
 - wartości użyteczności stanów zdrowia;
 - odsetek pacjentów płci męskiej i pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące awelumabem po chemioterapii;
- rozkłady gamma dla wszystkich parametrów kosztowych;
- rozkłady normalne wykorzystano dla innych parametrów wejściowych analizowanych w badaniu PSA, takich jak średni czas trwania leczenia dla kolejnych terapii i czas trwania działań niepożądanych stopnia ≥ 3 .

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim analizowana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

7.14 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną pembrolizumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **217 641 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

8 Wyniki analizy

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną) ± terapia podtrzymująca awelumabem (GC/GK ± AVE) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, jednokierunkowej, scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.13) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych wariantów jednokierunkowej i scenariuszowej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.14).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) oraz kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu PEV w porównaniu do stosowania GC/GK ± AVE.

8.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami w pierwszej linii leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z wybranym komparatorem (Tab. 64).

Jednoczenie stosowanie PEV generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do GC/GK ± AVE - wyższe [REDACTED] w wariancie z RSS (Tab. 65) i [REDACTED] w wariancie bez RSS (Tab. 66).

W wariancie z RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu GC/GK ± AVE przez PEV wynosi [REDACTED], a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu GC/GK ± AVE przez PEV wynosi [REDACTED] (Tab. 67).

W wariancie bez RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu GC/GK ± AVE przez PEV wynosi [REDACTED], a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu GC/GK ± AVE przez PEV wynosi 411 374 PLN/QALY (Tab. 67).

Wyniki analizy progowej przedstawiono w Tab. 68.

Tab. 64. Wyniki kliniczne: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza podstawowa.

Parametr	PEV	GC/GK ± AVE	PEV vs GC/GK ± AVE
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 65. Wyniki kosztowe: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.

Parametr	PEV	GC/GK ± AVE	PEV vs GC/GK ± AVE
Koszty zakupu leków, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt pembrolizumabu (P), PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt enfortumabu wedotyny (EV), PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	PEV	GC/GK ± AVE	PEV vs GC/GK ± AVE
Koszty podania leków, PLN	████	████	████
Koszty monitorowania leczenia, PLN	████	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	████	████	████
Koszty kolejnych terapii, PLN	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	████	████	████
Koszty całkowite, PLN	████	████	████

Tab. 66. Wyniki kosztowe: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.

Parametr	PEV	GC/GK ± AVE	PEV vs GC/GK ± AVE
Koszty zakupu leków, PLN	████	████	████
koszt pembrolizumabu (P), PLN	████	█	█
koszt enfortumabu wedotyny (EV), PLN	████	█	█
Koszty podania leków, PLN	████	████	████
Koszty monitorowania leczenia, PLN	████	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	████	████	████
Koszty kolejnych terapii, PLN	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej, PLN	████	████	████
Koszty całkowite, PLN	████	████	████

Tab. 67. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza podstawowa.

Parametr	ICER, PLN/LYG	ICUR, PLN/QALY
PEV vs GC/GK ± AVE - wariant z RSS	████	████
PEV vs GC/GK ± AVE - wariant bez RSS	████	411 374

Tab. 68. Wyniki analizy progowej. Analiza podstawowa.

Zawartość opakowania	Liczba mg w opakowaniu	Koszt NFZ za mg, PLN	CHB, PLN**	UCZ, PLN*	Cena zbytu netto, PLN
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml	200	████	5 652,10	5 332,17	1 937,19

*VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto.

8.2 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowe analizy wrażliwości zostały przeprowadzone poprzez zastąpienie każdego parametru wejściowego jego dolną i górną granicą, jedno po drugim, podczas gdy wszystkie inne parametry pozostały niezmiennicze na względem scenariusza podstawowego. Parametry, które nie mogły być pojedynczo zmieniane, jak np. parametry krzywych przeżycia, zostały wykluczone z jednokierunkowej analizy wrażliwości. Dla każdego wariantu analizy przeprowadzono również analizę progową.

Wyniki analizy wrażliwości dla parametrów mających największy wpływ na wartość ICUR zamieszczono w Tab. 69 i Tab. 70 oraz na wykresach tornado (Ryc. 46, Ryc. 47).

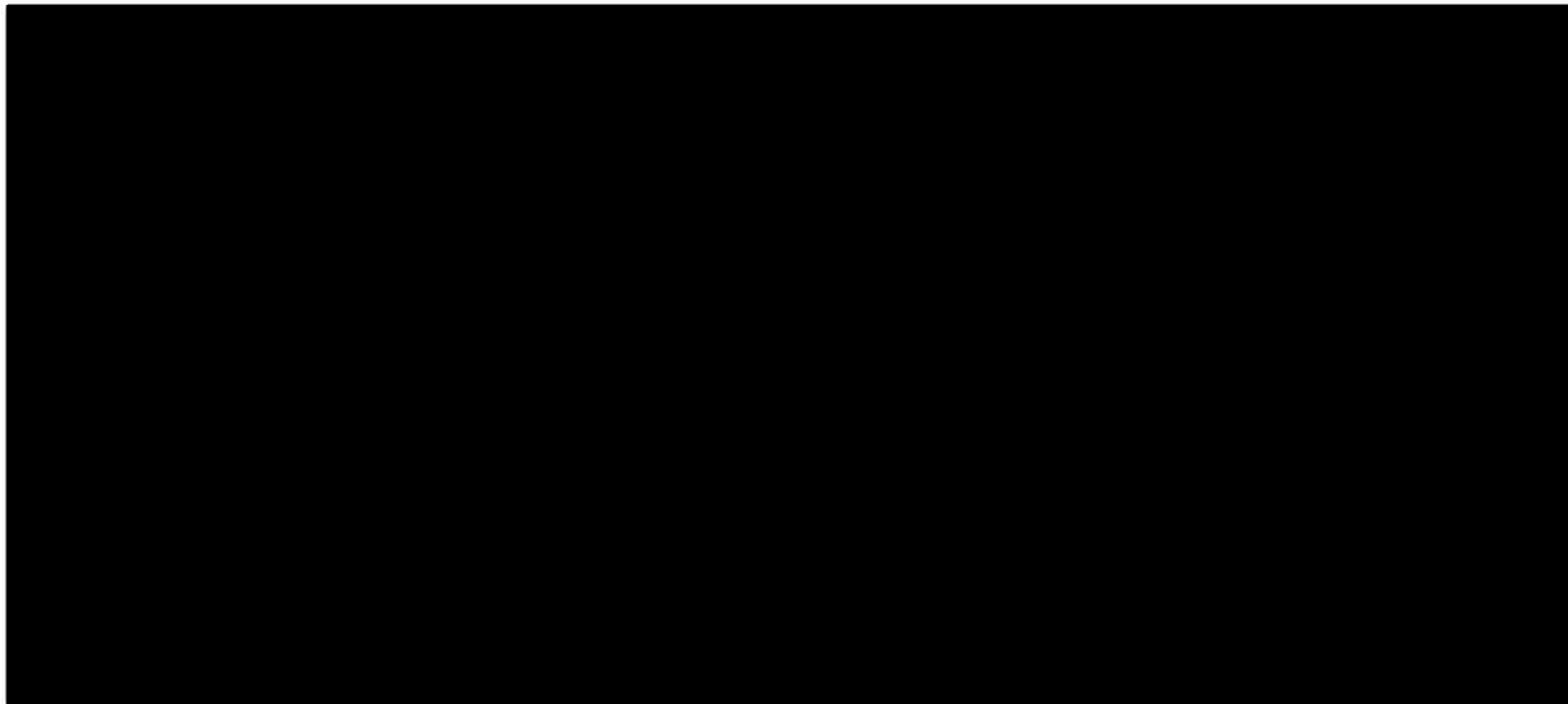
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że w wariancie z RSS największy wpływ na ICUR ma koszt podania leków w ramach programu lekowego oraz odsetek

pacjentów stosujących awelumab po GC/GK w ramieniu kontrolnym. Kolejne z kolei dwa parametry mające największy wpływ na wyniki analizy to czas trwania leczenia pembrolizumabem lub enfortumabem wedotyny w ramach kolejnych linii leczenia. Różnice parametrów w obu kierunkach powodują, że ICUR odpowiednio rośnie lub maleje.

Tab. 69. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

Zmiana parametrów wejściowych	Dolna granica ICUR, PLN/QALY	Górna granica ICUR, PLN/QALY	Różnica w wynikach ICUR, PLN/QALY	Cena zbytu netto dla dolnej granicy ICUR, PLN	Cena zbytu netto dla górnej granicy ICUR, PLN
Koszt podania leku w ramach programu lekowego (544,92 PLN - 1 203,75 PLN)					
% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące awelumabem po GC/GK (19,8% - 43,9%)					
Czas trwania leczenia w kolejnych liniach w ramieniu kontrolnym (miesiące) - pembrolizumab (3,50-6,45)					
Czas trwania leczenia w kolejnych liniach w ramieniu kontrolnym (miesiące) - enfortumab wedotyny (3,45 - 5,72)					
ToT (dni) leczenia podtrzymującego awelumabem, średnia (152,62 - 203,18)					
Masa ciała pacjenta (kg) (74,73 - 77,07)					
Zdarzenia na pacjenta (-): anemia (0,70 - 1,60)					
Użyteczności: TTD 360+ dni, wartości łączne (0,91 - 0,92)					
Częstota (na tydzień) diagnostyki i monitorowania w programie lekowym - II rok (0,01 - 0,03)					
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym - II rok (1 509,20 PLN - 3 455,21 PLN)					

Ryc. 46. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie z RSS.



Tab. 70. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

Zmiana parametrów wejściowych	Dolna granica ICUR, PLN/QALY	Górna granica ICUR, PLN/QALY	Różnica w wynikach ICUR, PLN/QALY	Cena zbytu netto dla dolnej granicy ICUR, PLN	Cena zbytu netto dla górnej granicy ICUR, PLN
Czas trwania leczenia w kolejnych liniach w ramieniu kontrolnym (miesiące) - pembrolizumab (3,50 - 6,45)	423 284	399 464	23 820		
Koszt podania leku w ramach programu lekowego (545 PLN - 1203 PLN)	404 843	419 303	14 460		
% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące awelumabem po GC/GK (19,8% - 43,9%)	417 167	404 924	12 243		
Czas trwania leczenia w kolejnych liniach w ramieniu kontrolnym (miesiące) - enfortumab wedotyny (3,45 - 5,72)	416 761	405 986	10 775		
ToT (dni) leczenia podtrzymującego awelumabem średnia (152,62 - 203,18)	413 491	409 271	4 221		
Użyteczności: TTD 360+ dni, wartości łączne (0,91 - 0,92)	413 159	409 638	3 520		
Masa ciała pacjenta (kg) (74,73 - 77,07)	409 842	412 905	3 063		
Zdarzenia na pacjenta (-): anemia (0,70 - 1,60)	412 769	409 982	2 787		
Częstość (na tydzień) diagnostyki i monitorowania w programie lekowym - II rok (0,01 - 0,03)	410 500	412 247	1 747		
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym - II rok (1 509,20 PLN - 3 455,21 PLN)	410 500	412 247	1 747		

Ryc. 47. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie bez RSS.



8.3 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości możliwe są zmiany kilku parametrów w ramach jednego, testowanego scenariusza. W Tab. 71 i Tab. 72 przedstawiono wyniki analiz dla scenariuszy mających największy wpływ na zmianę ICUR względem scenariusza podstawowego. W tabeli dodano również oszacowane progowe ceny zbytu netto pembrolizumabu dla każdego ze scenariuszy.

Największe zmiany względem scenariusza podstawowego odnotowano dla [REDACTED]
[REDACTED]
(ICUR wynosił [REDACTED] w wariancie z RSS) oraz zmniejszenia horyzontu czasowego analizy (przy 10-letnim horyzoncie czasowym ICUR wynosił [REDACTED], a przy 20-letnim horyzoncie czasowym ICUR wynosił [REDACTED] w wariancie z RSS). Zmiana dyskontowania wpływała na zmniejszenie wartości ICUR (przy braku dyskontowania ICUR wyniósł [REDACTED]). Zmiana krzywych do ekstrapolacji OS [REDACTED]
[REDACTED] i PFS [REDACTED]
[REDACTED] powodowała zwiększenie wartości ICUR o 15%. Pozostałe testowane scenariusza różniły się od scenariusza podstawowego nie więcej niż 11%.

[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 71. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

Nazwa scenariusza	Inkrementalny koszt, PLN	Inkrementalne QALY	ICUR, PLN/QALY	Progowa cena zbytu netto, PLN
Horyzont czasowy: 10 lat				
Horyzont czasowy: 20 lat				
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych				
Redukcja dawki EV: metoda medianowa				
Redukcja dawki EV: metoda zbiorcza (zagregowana)				
Nieuwzględnienie intensywność dawkowania (RDI) dla poszczególnych substancji stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia				
Wartości użyteczności liniowej regresji efektów mieszanych na podstawie stanów zdrowia (wartości łączne)				
Wartości użyteczności liniowej regresji efektów mieszanych na podstawie czasu do zgonu (wartości łączne)				
Opisowe wartości użyteczności oparte na stanach zdrowia (wartości łączne)				
Opisowe wartości użyteczności oparte na czasie do zgonu według ramion leczenia				
Opisowe wartości użyteczności oparte na stanach zdrowia z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie (wartości łączne)				
Nieuwzględnienie utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych				
Uwzględnienie w analizie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem				
ToT dla wszystkich substancji czynnych w ramach pierwszej linii leczenia na podstawie najlepiej dopasowanych krzywych parametrycznych				
Maksymalny czas leczenia EV: 105 tygodni (2 lata)				
Odsetek pacjentów stosujących pembrolizumab 200 mg Q3W/400 mg Q6W: 50%/50%				

Nazwa scenariusza	Inkrementalny koszt, PLN	Inkrementalne QALY	ICUR, PLN/QALY	Progowa cena zbytu netto, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak możliwości zastosowania pembrolizumabu w drugiej linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 72. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

Nazwa scenariusza	Inkrementalny koszt, PLN	Inkrementalne QALY	ICUR, PLN/QALY	Progowa cena zbytu netto, PLN
Horyzont czasowy: 10 lat	781 907	1,492	523 966	[REDACTED]
Horyzont czasowy: 20 lat	819 457	1,929	424 907	[REDACTED]
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	964 040	2,638	365 419	[REDACTED]
Redukcja dawki EV: metoda medianowa	837 105	2,010	416 379	[REDACTED]
Redukcja dawki EV: metoda zbiorcza (zagregowana)	844 624	2,010	420 119	[REDACTED]
Nieuwzględnienie intensywności dawkowania (RDI) dla poszczególnych substancji stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia	948 969	2,010	472 020	[REDACTED]

109

Nazwa scenariusza	Inkrementalny koszt, PLN	Inkrementalne QALY	ICUR, PLN/QALY	Progowa cena zbytu netto, PLN
[REDACTED]				
[REDACTED]	527 513	2,010	262 387	[REDACTED]
[REDACTED]	809 899	2,010	402 846	[REDACTED]
Brak możliwości zastosowania pembrolizumabu w drugiej linii leczenia	923 857	2,010	459 530	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu PEV w porównaniu z GC/GK $\pm$ AVE wyniosła [REDACTED] w wariancie z RSS, natomiast średnia różnica QALY - [REDACTED]. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [REDACTED] w wariancie z RSS (Tab. 73).

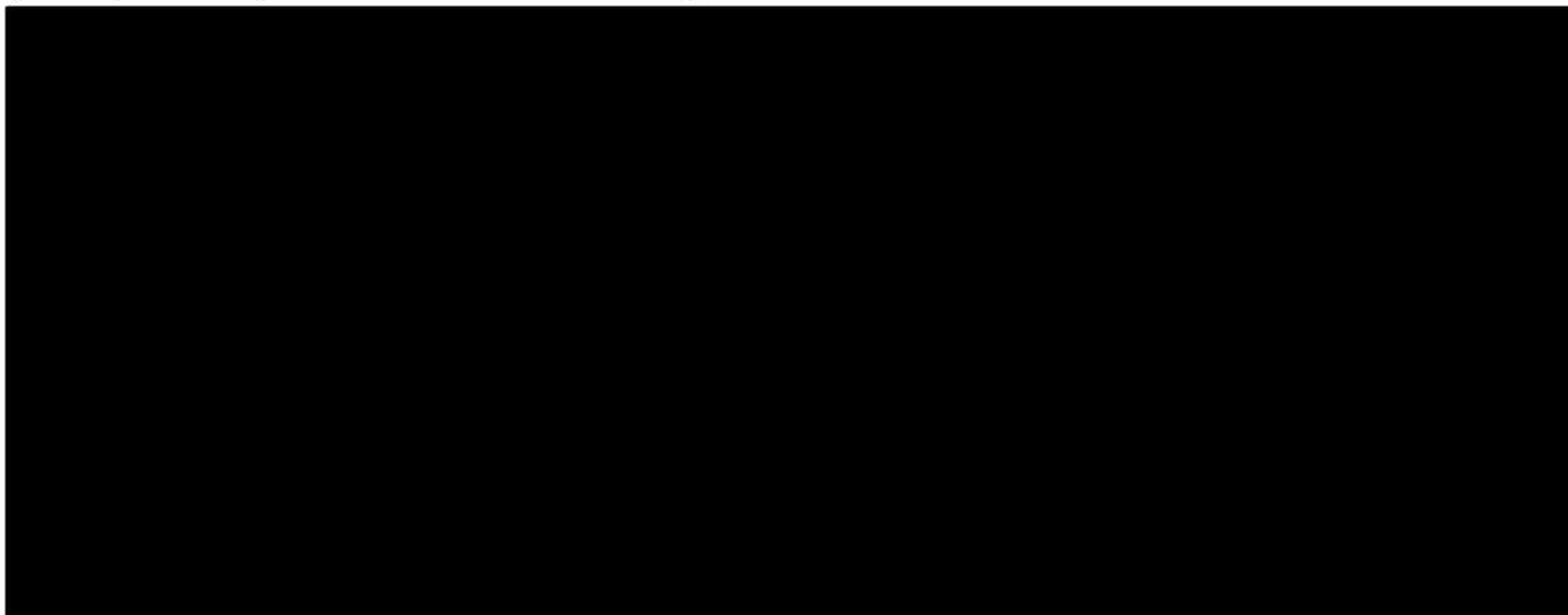
Tab. 73. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS: PEV vs GC/GK $\pm$ AVE.

	PEV	GC/GK ± AVE	Różnica
	średnia	średnia	
wariant z RSS			
Koszty, PLN			
QALY			
ICUR, PLN/QALY			
wariant bez RSS			
Koszty, PLN			
QALY			
ICUR, PLN/QALY			417 127

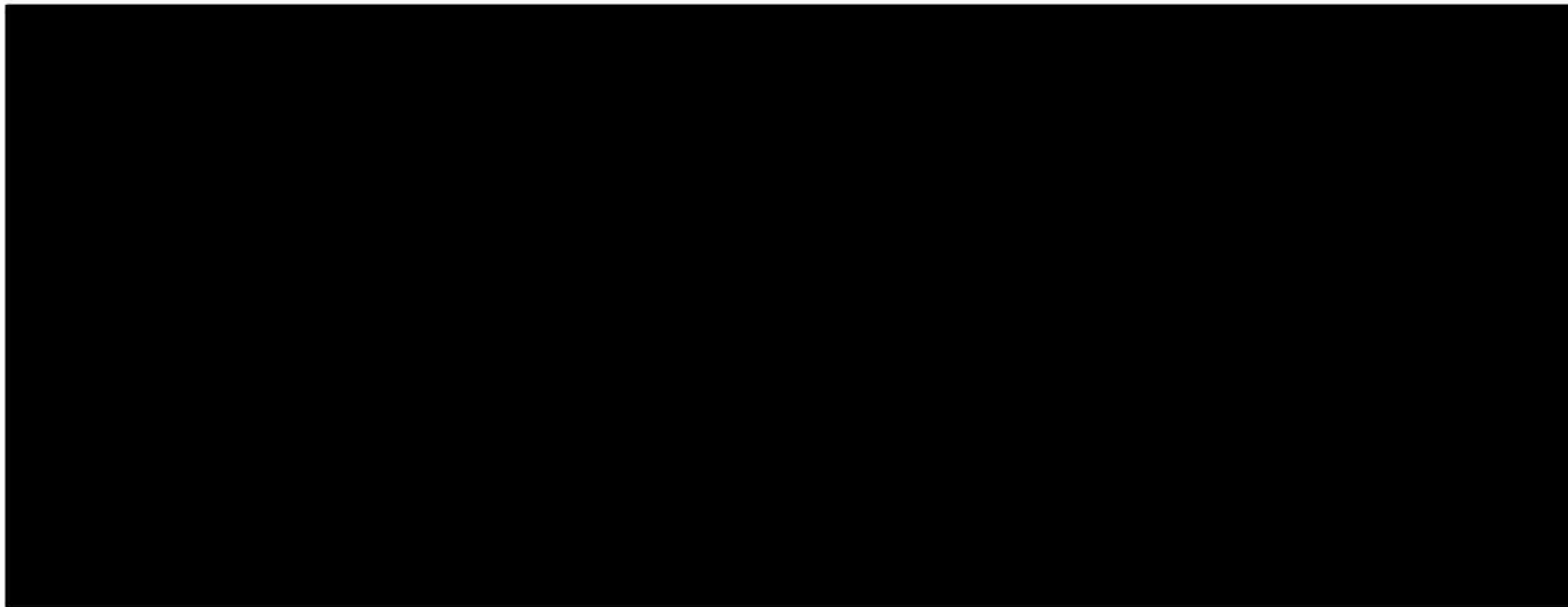
Na typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia PEV w porównaniu ze stosowaniem GC/GK $\pm$ AVE (Ryc. 48, Ryc. 49).

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności PEV dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągane powyżej progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT (Ryc. 50, Ryc. 51). [REDACTED]

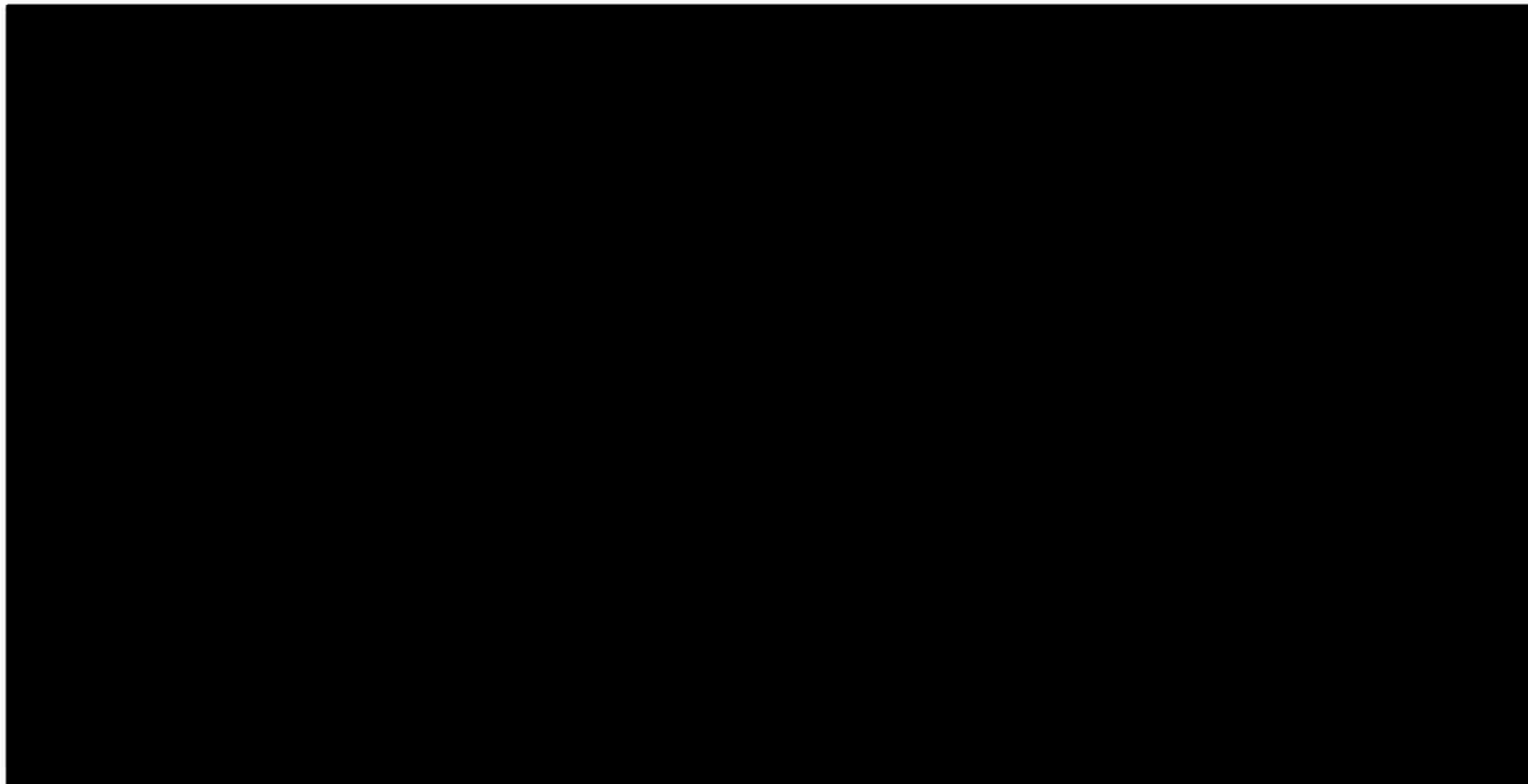
Ryc. 48. Wykres scatter plot: PEV vs GC/GK $\pm$ AVE. Analiza z uwzględnieniem RSS.



Ryc. 49. Wykres *scatter plot*: PEV vs GC/GK $\pm$ AVE. Analiza bez uwzględnienia RSS.



Ryc. 50. Krzywa akceptowalności: PEV vs GC/GK $\pm$ AVE. Analiza z uwzględnieniem RSS.



Ryc. 51. Krzywa akceptowalności: PEV vs GC/GK $\pm$ AVE. Analiza bez uwzględnienia RSS.



9 Ograniczenia

W ramach niniejszej analizy w celu oszacowania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane na podstawie badania klinicznego zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego w *Analizie klinicznej*. Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny są wyniki randomizowanego badania klinicznego porównującego stosowanie analizowanej interwencji z chemioterapią opartą na związkach platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym rakiem urotelialnym nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (badanie KEYNOTE-A39/EV-302).

Na podstawie danych pochodzących z badania KEYNOTE-A39/EV-302 leczenie podtrzymujące awelumabem otrzymało 31,2% pacjentów, którzy rozpoczęli chemioterapię w ramieniu kontrolnym (parametr w modelu ekonomicznym). Należy zaznaczyć, że jest to odsetek w odniesieniu do całkowitej liczby chorych włączonych w ramieniu chemioterapii (N=444), a nie w odniesieniu do liczby chorych kwalifikujących się do terapii podtrzymującej awelumabem (tj. chorych z co najmniej chorobą stabilną).

W grupie kontrolnej badania KEYNOTE-A39/EV-302 (w ramach pierwszej oceny śródkresowej, IA1) całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 55 chorych; częściową odpowiedź 141 chorych, a chorobę stabilną 149 chorych - zatem łącznie 345 osób spośród 444 (77,70%) w grupie kontrolnej miało minimum stabilizację choroby, która umożliwiała zastosowanie terapii podtrzymującej. Spośród 345 chorych, którzy teoretycznie mogli być uprawnieni do otrzymania terapii podtrzymującej, otrzymały ją 143 osoby (41,45%) (spośród tych, które uzyskały minimum stabilizację choroby) (Raport EMA).

Wyniki badania klinicznego, po zmianie zasad cenzurowania kolejnych linii w odniesieniu do analizy przeżycia wolnego od progresji choroby i definicji stosowania terapii podtrzymującej po zaprzestaniu lub zakończeniu chemioterapii, uwzględniają skuteczność leczenia podtrzymującego awelumabem (cenzurze nie podlegały dane od pacjentów, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące jako pierwszą kolejną terapię w grupie chemioterapii).

Zgodnie z analizą weryfikacyjną (AWA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i analizą wpływu na budżet dla leku Bavencio (awelumab) w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego (AWA Bavencio 2021, BIA Bavencio 2021) oraz opiniami ekspertów przedstawionymi w AWA, do terapii awelumabem w pierwszym roku refundacji mogłoby się kwalifikować:

- 850 chorych wg opinii prof. Jakuba Kucharza;
- 750 wg opinii dr Piotra Tomczaka;
- 842-875 wg założeń wnioskodawcy odpowiednio w I, II i III roku horyzontu czasowego.

Po objęciu refundacją awelumabu (od 1 listopada 2022 r.) w ramach nowoutworzonego programu lekowego B141.FM, w pierwszym pełnym kalendarzowym roku refundacji terapię tę otrzymało 284 pacjentów, co stanowi względem liczby chorych kwalifikujących się do tej terapii:

- 33,4% chorych (opinia prof. Jakuba Kucharza);
- 37,9% chorych (opinia dra Piotra Tomczaka);
- 33,7% chorych względem I roku założeń wnioskodawcy.

Liczba nowych pacjentów włączonych do leczenia terapią awelumabem mogła być oszacowana jedynie dla pierwszego roku refundacji. Oszacowanie odsetka nowych chorych włączonych do terapii awelumabem obecnie nie jest możliwe (NFZ publikuje bowiem liczebność chorych leczonych w ramach danego programu lekowego jako nowi chorzy oraz chorzy kontynuujący terapię z poprzedniego roku). Należy zatem stwierdzić, że odsetek chorych, którzy otrzymali w badaniu klinicznym terapię podtrzymującą spośród chorych ze stabilizacją choroby (41,5%) jest spójny z danymi płatnika publicznego odzwierciedlającymi sytuację w Polsce (wg których ok. 33-38% otrzymało taką terapię, porównując z założeniami opublikowanymi przez AOTMiT).

Odsetek pacjentów stosujących terapię podtrzymującą awelumabem jest istotnym parametrem mającym wpływ na koszty w ramieniu kontrolnym. [REDACTED]

Należy jednak zaznaczyć, że zmiana odsetka pacjentów stosujących awelumab ma wpływ jedynie na koszty w ramieniu kontrolnym – skuteczność modelowana jest na podstawie badania klinicznego. W związku z tym, uwzględnienie w analizie podstawowej odsetka pacjentów stosujących awelumab na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 jest założeniem konserwatywnym (bez przeszacowywania kosztów leków w stosunku do skuteczności po stronie komparatora).

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników (OS, PFS i ToT) poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie niezbędne było wykorzystanie modeli pozwalających na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. Część danych w badaniu klinicznym jest niedojrzała względem momentu zakończenia zbierania danych, co dodatkowo sprawia, że długoterminowe ekstrapolacje przeżycia były obarczone niepewnością. W modelu ekonomicznym ekstrapolacji dokonano z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC, BIC), z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej oraz sprawdzeniem wiarygodności klinicznej ekstrapolacji względem poszczególnych krzywych. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej.

W modelu, zgodnie z założeniami autorów, nie analizowano skuteczności terapii w ramach kolejnych linii leczenia, tj. po progresji choroby (poszczególne terapie mają wpływ jedynie na koszty całkowite w obu ramionach). Domyślenie można jednak założyć, że wpływ

kolejnych terapii został uwzględniony w modelowanych oszacowaniach OS na podstawie badania klinicznego.

W analizie wykorzystano powszechnie stosowany w onkologii model podzielonego przeżycia, w którym uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie uwzględniono koszty zakupu i podania leków, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych terapii, a także opieki paliatywnej. Biorąc pod uwagę średnią wieku w populacji docelowej na podstawie badania klinicznego (67,9 lata) i analizowany stan kliniczny (choroba zaawansowana lub z przerzutami o słabym rokowaniu), nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych i scenariuszowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających największy wpływ na wyniki oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach analizy wrażliwości zmieniano kluczowe dane wejściowe, m. in. odsetek pacjentów stosujących awelumab w ramach terapii podtrzymującej po zakończeniu chemioterapii, rozkłady OS i PFS dla obu ramion, czas trwania leczenia, użyteczności stanów zdrowia, utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych, horyzont czasowy analizy oraz stopy dyskontowe.

10 Dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

Na podstawie dostępnych danych na temat aktualnej praktyki klinicznej jako komparatory dla pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem w analizowanym wskazaniu wybrano chemioterapię opartą na związkach platyny, tj. gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną, a następnie terapię podtrzymującą awelumabem u pacjentów bez progresji choroby. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ).

W analizie kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano przygotowany na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego i zaimplementowany w programie Microsoft Excel®, model ekonomiczny. Model podzielonego przeżycia, najczęściej stosowany w modelach onkologicznych chorób zaawansowanych i przerzutowych, składał się z trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia: wolny od progresji, progresja choroby i zgon. Struktura modelu jest zgodna z efektami klinicznymi (tj. OS i PFS) zwykle stosowanymi w badaniach klinicznych w onkologii.

W niniejszej analizie wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pochodzące z międzynarodowego, wielośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV-302 (data odcięcia danych: 8 sierpnia 2023 r.) porównującego stosowanie analizowanej interwencji z chemioterapią opartą na związkach platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 wykazano 55% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w ramach oceny zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego ($HR=0,450$ [95%CI: 0,38; 0,54], $p<0,00001$) lub w ocenie badacza ($HR=0,452$ [95%CI: 0,379; 0,539], $p<0,00001$) oraz 53% zmniejszenie ryzyka zgonu ($HR=0,468$ [95%CI: 0,376; 0,582], $p<0,00001$) w grupie chorych stosujących pembrolizumab i enfortumabu wedotyny. **Uzyskane dane pozwalają na wiarygodną oceną skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny.**

Wykorzystany model ekonomiczny umożliwia określenie odsetka pacjentów w każdym stanie zdrowia na podstawie indywidualnych krzywych przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Dane kliniczne z badania KEYNOTE-A39/EV-302 nie są wystraszająco dojrzałe w stosunku do przyjętego horyzontu czasowego analizy (30 lat). W związku z tym, konieczne było zastosowanie parametrycznych krzywych przeżycia dostosowanych do odpowiednich krzywych Kaplana-Meiera. Uznano, że modele niezależne (dopasowywane osobno do każdego ramienia badania) są preferowane w tym przypadku. Biorąc pod uwagę dopasowanie statystyczne (pod kątem kryteriów AIC i BIC), dopasowanie wizualne krzywych parametrycznych oraz wiarygodność kliniczną (zapobieganie krzyżowaniu, tj. *cross-over*, między dwoma ramionami w zakresie OS i PFS oraz między PFS i OS w każdym ramieniu)



W modelu, zgodnie z założeniami autorów, nie analizowano skuteczności terapii w ramach kolejnych linii leczenia, tj. po progresji choroby (poszczególne terapie mają wpływ jedynie na koszty całkowite w obu ramionach). Domyślnie można jednak założyć, że wpływ kolejnych terapii został uwzględniony w modelowanych oszacowaniach OS na podstawie badania klinicznego. Na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 przyjęto średni czas trwania modelowanych kolejnych terapii w dwóch analizowanych grupach (dla terapii nieuwzględnionych w modelu przyjęto założenie o takim samym czasie trwania leczenia dla porównywalnych grup leków).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia). Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego (leki i procedury medyczne finansowane są w całości przez płatnika), perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty zakupu i podania leków, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych terapii, a także opieki paliatywnej. Nie szacowano kosztów wiązanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, dane przetargowe, zarządzenia NFZ, komunikaty DGL, Obwieszczenie Prezesa AOTMiT oraz Informator o umowach NFZ.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. W scenariuszu podstawowym wykorzystano podejście do modelowania użyteczności oparte na kategorii czasu do zgonu i założono, że dane wejściowe użyteczności są takie same dla obu ramion leczenia. W modelu dla każdego z ramion uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 na podstawie badania klinicznego. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności zidentyfikowano publikację McGregor 2022, w której przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia w stanie progresji choroby po leczeniu PD-1/PD-L1 w połączeniu ze związkami platyny (EQ-5D-3L: 0,80, EQ-5D-3L VAS: 66,9), co odpowiada jedynie części pacjentów w ramieniu komparatora.

Analiza wykazała, że stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w populacji chorych z wcześniej nieleczonym rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami wiąże się ze znaczącymi korzyściami klinicznymi w porównaniu z analizowanym komparatorem. W analizie podstawowej oszacowano, że w dożywotnim horyzoncie czasowym zastosowanie PEV pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz dodatkowych lat życia (LYG) w porównaniu do chemioterapii opartej na związkach platyny ± terapia podtrzymująca awelumabem.

Zarówno w wariancie z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS, koszty całkowite terapii są większe w przypadku leczenia pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w ramieniu komparatora, co wynika głównie z kosztów

nabycia innowacyjnych leków. Część dodatkowego kosztu substancji czynnych oraz wyższych kosztów podania w ramieniu interwencji jest niwelowana przez oszczędności w zakresie kosztów terapii w ramach kolejnych linii (wyższy odsetek progresji choroby w ramieniu choroby oraz stosowanie kosztochłonnych terapii takich jak pembrolizumab i enfortumab wedotyny w kolejnych liniach), jak również koszty zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia.

W wariacie z RSS terapia pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wiąże się z dodatkowymi wydatkami na poziomie ██████████, co po uwzględnieniu dodatkowego efektu zdrowotnego daje wartość współczynnika kosztów-użyteczności na poziomie ██████████. Wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej.

Na podstawie przeprowadzonych analiz wrażliwości ustalono, że największy wpływ na końcowe wyniki w postaci ICUR mają: długość horyzontu analizy, dyskontowanie i wybór podejścia do ekstrapolacji krzywych. Największe zmiany względem scenariusza podstawowego odnotowano dla przyjęcia czasu trwania leczenia pembrolizumabem w ramieniu PEV na podstawie krzywej Kaplana-Meiera z badania klinicznego (ICUR wynosił ██████████) oraz zmniejszenia horyzontu czasowego analizy (przy 10-letnim horyzoncie czasowym ICUR wynosił ██████████). Zmiana dyskontowania wpływała na zmniejszenie wartości ICUR (przy braku dyskontowania ICUR wyniósł ██████████). Zmiana krzywych do ekstrapolacji OS i PFS w obu ramionach powodowała zwiększenie wartości ICUR o 15%. Pozostałe testowane scenariusze różniły się od scenariusza podstawowego nie więcej niż 11%. ██████████
██████████
██████████

Model poddano walidacji - w ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu (Li 2024, Rieger 2024, You 2024, Zhu 2024). Wyniki analiz przeprowadzonych w badaniach włączonych do przeglądu wskazują na **większą korzyść kliniczną w postaci lat życia i lat życia skorygowanych o jakość (QALY)** oraz wyższe koszty podczas stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, **co jest zgodne z wynikami niniejszej analizy**. Wyniki kliniczne w opisanych analizach ekonomicznych zostały przyjęte na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV302, a więc uwzględniają stosowanie terapii podtrzymującej awelumabem.

11 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla porównania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) z chemioterapią opartą na związkach platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) ± terapia podtrzymująca awelumabem (GC/GK ± AVE) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

Wyniki z RSS

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla PEV w porównaniu z GC/GK ± AVE pozwalają na uzyskanie dodatkowych [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY).
- Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED]
- Efektywność kosztowa PEV dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągana dla wyższego niż 217 641 PLN progu opłacalności. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi 217 641 PLN/QALY należałoby cenę zbytu netto pembrolizumabu [REDACTED]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej scenariuszowej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED] do [REDACTED] (przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego analizy).

Wyniki bez RSS

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla PEV w porównaniu z GC/GK ± AVE pozwalają na uzyskanie dodatkowych [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY).
- Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie 411 374 PLN/QALY.
- Efektywność kosztowa PEV dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągana dla wyższego niż 217 641 PLN progu opłacalności. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi 217 641 PLN/QALY należałoby cenę zbytu netto pembrolizumabu [REDACTED]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej scenariuszowej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 262 387 PLN/QALY [REDACTED] do 523 966 PLN/QALY (przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego analizy).

12 Wnioski końcowe

Dla warunków określonych w modelu ekonomicznym pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest terapią, która przynosi chorym korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Przy akceptacji założeń przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jako dedykowanej w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami opcji terapeutycznej,

Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami **umożliwi chorym o bardzo niekorzystnym rokowaniu (wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 9%), dostęp do technologii lekowej o udowodnionej, wysokiej skuteczności klinicznej (w zakresie twardych, klinicznie istotnych punktów końcowych) i akceptowalnym, korzystnym profilu bezpieczeństwa, dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru odpowiedniej terapii.** Obecnie w leczeniu analizowanej populacji opcję leczenia stanowi chemioterapia oparta na platynach, która na tym etapie zaawansowania choroby ma niską skuteczność, ale za to dużą toksyczność, co przekłada się na brak wzrostu przeżywalności pacjentów. U wybranych pacjentów, tj. z dobrą odpowiedzią na chemioterapię (brak progresji), od listopada 2022 roku jest możliwość zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem, jednak w momencie podejmowania decyzji o leczeniu pierwszej linii nie można w pełni przewidzieć odpowiedzi pacjenta na chemioterapię.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych **terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie czasu przeżycia i czasu do progresji oraz większa szansa na uzyskanie odpowiedzi na leczenie przy braku obniżenia jakości życia.** Objęcie refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny umożliwi dostosowanie aktualnej praktyki klinicznej do najnowszych wytycznych europejskich (EAU 2024, ESMO 2024), które rekomendują w pierwszej kolejności zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem, niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną.

13 Aneks

13.1 Tablice trwania życia

Tab. 74. Tablice trwania życia w 2023 r. na podstawie danych GUS (GUS 2024).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00412	0,00314	51	0,00629	0,00238
1	0,00024	0,00019	52	0,00689	0,00264
2	0,00019	0,00016	53	0,00755	0,00291
3	0,00015	0,00014	54	0,00828	0,00321
4	0,00013	0,00012	55	0,00907	0,00354
5	0,00011	0,00011	56	0,00993	0,00390
6	0,00010	0,00010	57	0,01087	0,00430
7	0,00009	0,00010	58	0,01190	0,00476
8	0,00009	0,00010	59	0,01302	0,00528
9	0,00010	0,00010	60	0,01426	0,00588
10	0,00010	0,00011	61	0,01564	0,00655
11	0,00011	0,00012	62	0,01717	0,00728
12	0,00013	0,00013	63	0,01886	0,00808
13	0,00015	0,00014	64	0,02066	0,00892
14	0,00019	0,00016	65	0,02254	0,00981
15	0,00024	0,00018	66	0,02446	0,01076
16	0,00031	0,00020	67	0,02640	0,01178
17	0,00039	0,00023	68	0,02832	0,01291
18	0,00048	0,00025	69	0,03029	0,01417
19	0,00058	0,00026	70	0,03234	0,01557
20	0,00066	0,00028	71	0,03454	0,01715
21	0,00074	0,00028	72	0,03693	0,01891
22	0,00080	0,00029	73	0,03961	0,02087
23	0,00085	0,00029	74	0,04260	0,02303
24	0,00090	0,00030	75	0,04593	0,02541
25	0,00095	0,00030	76	0,04962	0,02807
26	0,00100	0,00031	77	0,05375	0,03109
27	0,00106	0,00032	78	0,05831	0,03451
28	0,00112	0,00033	79	0,06339	0,03846
29	0,00119	0,00035	80	0,06914	0,04309
30	0,00126	0,00037	81	0,07571	0,04853
31	0,00134	0,00040	82	0,08318	0,05486
32	0,00143	0,00043	83	0,09176	0,06231
33	0,00153	0,00047	84	0,10141	0,07089
34	0,00164	0,00052	85	0,11203	0,08058

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
35	0,00177	0,00057	86	0,12345	0,09130
36	0,00191	0,00061	87	0,13550	0,10303
37	0,00206	0,00067	88	0,14792	0,11554
38	0,00222	0,00072	89	0,16071	0,12884
39	0,00238	0,00077	90	0,17387	0,14294
40	0,00254	0,00083	91	0,18744	0,15788
41	0,00272	0,00089	92	0,20148	0,17364
42	0,00291	0,00097	93	0,21602	0,19025
43	0,00313	0,00105	94	0,23100	0,20761
44	0,00338	0,00115	95	0,24637	0,22563
45	0,00367	0,00127	96	0,26204	0,24417
46	0,00400	0,00141	97	0,27794	0,26308
47	0,00437	0,00156	98	0,29398	0,28220
48	0,00479	0,00174	99	0,31007	0,30138
49	0,00525	0,00193	100	0,32612	0,32044
50	0,00575	0,00215	-	-	-

13.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) ± terapia podtrzymująca awelumabem (AVE) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (patrz: Tab. 75, Tab. 76, Tab. 77, Tab. 78).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 03 marca 2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■). Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdz. 7.12.1.

Do 03 marca 2025 r. zidentyfikowano 4 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu (Tab. 79). Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 52.

Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 03.03.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 208 947
#2	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	74 168
#3	#1 AND #2	45 248
#4	pembrolizumab [nm]	4 800
#5	pembrolizumab [tw]	11 519
#6	SCH-900475	11 617
#7	lambrolizumab	11 625
#8	MK-3475	11 630
#9	Keytruda	11 642
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	11 662
#11	enfortumab vedotin [nm]	173
#12	enfortumab vedotin [tw]	476
#13	AGS-22MSE	478
#14	AGS-22M6E	478
#15	AGS-22CE	478
#16	AGS-22ME	478
#17	Padcev	486
#18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	486
#19	costs and cost analysis [mh]	276 750
#20	cost allocation [mh]	2 019
#21	cost-benefit analysis [mh]	97 046
#22	cost control [mh]	34 452
#23	cost savings [mh]	12 976
#24	cost of illness [mh]	36 451
#25	cost sharing [mh]	4 897
#26	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	276 750
#27	#3 AND #10 AND #18 AND #26	2

Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 03.03.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	8 008 486
#2	urotheli* OR transitional	114 150
#3	#1 AND #2	71 224
#4	'pembrolizumab'/exp	47 527
#5	'pembrolizumab'	49 310
#6	'SCH-900475'	9

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#7	'lambrolizumab'	102
#8	'MK-3475'	770
#9	'Keytruda'	1 367
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	49 362
#11	'enfortumab vedotin'/exp	1 236
#12	'enfortumab vedotin'	1 298
#13	'AGS-22MSE'	2
#14	'AGS-22M6E'	7
#15	'AGS-22CE'	1
#16	'AGS-22ME'	4
#17	'Padcev'	90
#18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	1 302
#19	'cost benefit analysis'/exp	98 876
#20	'cost effectiveness analysis'/exp	200 588
#21	'cost of illness'/exp	22 113
#22	'cost control'/exp	79 977
#23	'cost minimization analysis'/exp	4 233
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	368 492
#25	#3 AND #10 AND #18 AND #24	11
#26	#25 AND [embase]/lim	11

Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem vedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 03.03.2025 r.

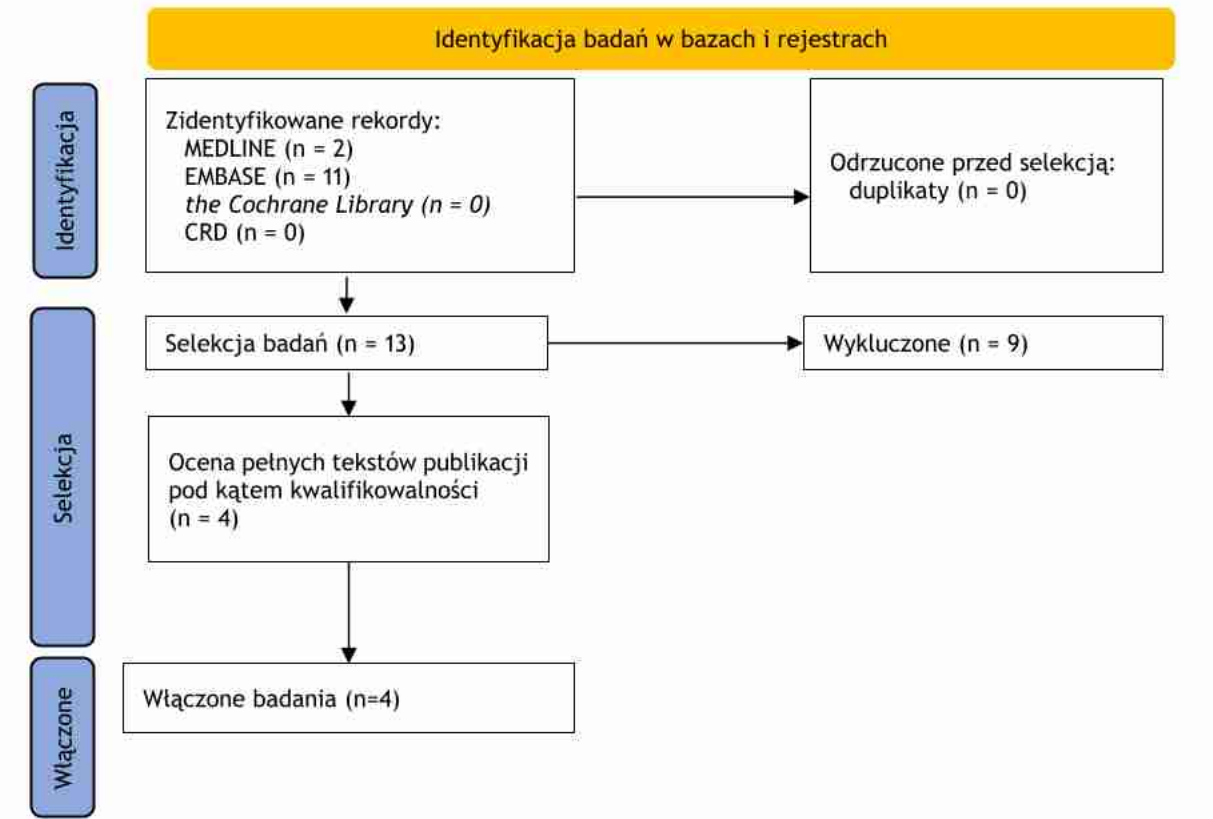
Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	300 810
#2	urotheli* OR transitional	4 636
#3	#1 AND #2	2 799
#4	pembrolizumab	3 871
#5	SCH-900475	10
#6	lambrolizumab	16
#7	MK-3475	470
#8	Keytruda	280
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3 897
#10	enfortumab vedotin	103
#11	Padcev	9
#12	AGS-22MSE	0
#13	AGS-22M6E	0
#14	AGS-22CE	0
#15	AGS-22ME	0
#16	# 10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	103
#17	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	16 363

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#18	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	11 350
#19	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	798
#20	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	602
#21	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1 158
#22	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	68
#23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	16 363
#24	#3 AND #9 AND #16 AND #23	0

Tab. 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem vedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination; dane na dzień 03.03.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	pembrolizumab	21
#2	enfortumab vedotin	0
#3	cost*	24 376
#4	#1 AND #2 AND #3	0

Ryc. 52. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem vedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (diagram PRSIMA 2020).



Tab. 79. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Li 2024	Li A. et al. Cost-effectiveness of first-line enfortumab vedotin in addition to pembrolizumab for metastatic urothelial carcinoma in the United States. Front Immunol. 2024 Sep 9;15:1464092.
2	Rieger 2024	Rieger C. et al. Cost-effectiveness Analysis in the New Era of Treatment Strategies in Metastatic Urothelial Carcinoma Based on Checkmate-901 and EV302/Keynote-A39. European Urology Oncology. Articles in Press. October 15, 2024
3	You 2024	You M. et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab as a first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a cost-effectiveness analysis from China based on the EV-302 trial. Frontiers in Pharmacology 2024, 15; 1412292.
4	Zhu 2024	Zhu Y. et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab for previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a cost-effectiveness analysis. Therapeutic Advances in Medical Oncology 2025 17.

13.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji chorych z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (PubMed) - patrz Tab. 80. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 03 marca 2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Zidentyfikowano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu (Tab. 81). Badanie wykluczone z przeglądu przedstawiono w Tab. 82.

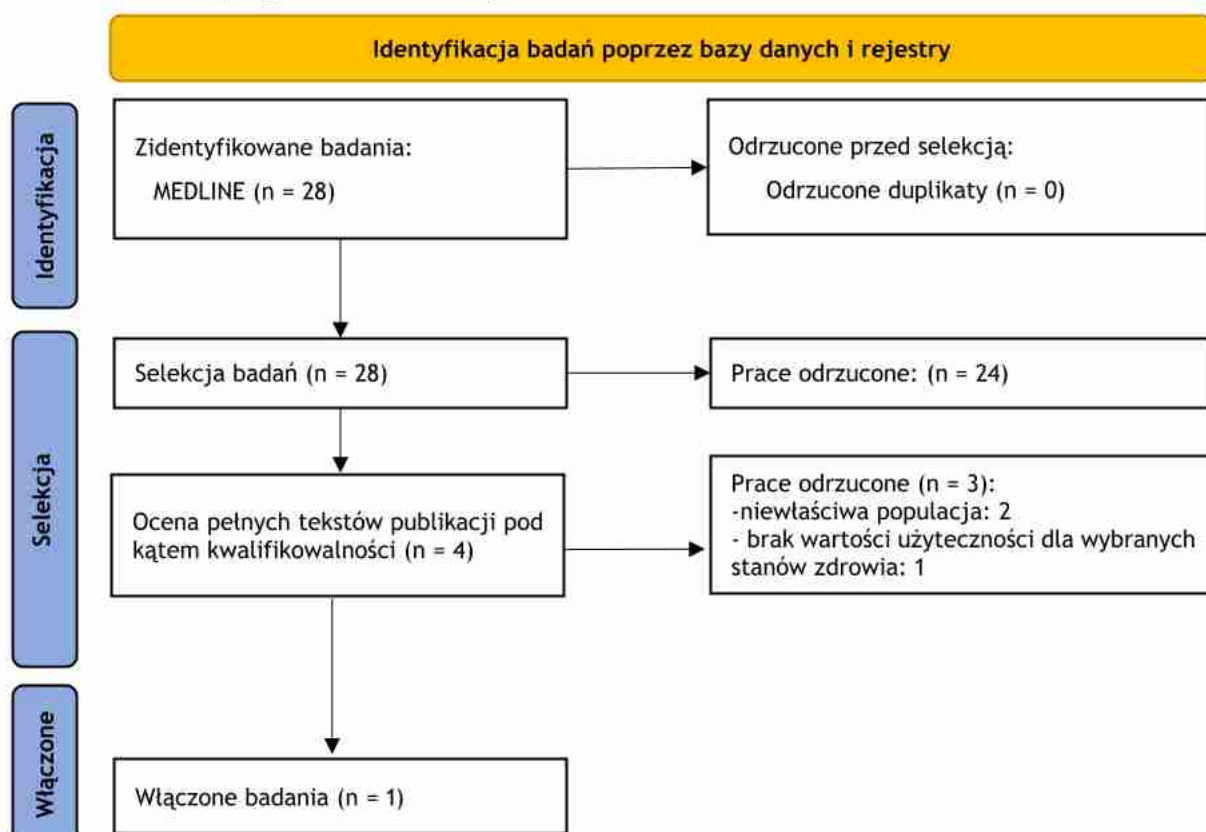
Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności, przedstawiono na Ryc. 53.

Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 12.12.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 208 947
#2	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	74 168
#3	#1 AND #2	45 248

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#4	utilit*[tw] OR disutilit*[tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	799 146
#5	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	146 462
#6	#3 AND #4 AND #5	28

Ryc. 53. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).



Tab. 81. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	McGregor 2022	McGregor B. et al., Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. Eur Urol. 2022; 81(5):515-522.

Tab. 82. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Cheng L. J. et al., Real-world treatment patterns and quality of life among patients with locally advanced or metastatic urothelial	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	carcinoma living in Saudi Arabia, South Korea, Taiwan, and Turkey. Int J Urol. 2024 Aug;31(8):933-943.	
2	Kamel M. et al., Health-related quality of life among elderly Americans diagnosed with upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2018; 36(10):469.e13-469.e20.	brak wartości użyteczności dla wybranych stanów
3	Necchi A. et al., Health-related quality of life in the randomized phase 3 study of ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in platinum-refractory advanced urothelial carcinoma (RANGE). BMC Urol. 2020 Nov 7;20(1):181.	niewłaściwa populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

13.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 94. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.2, 8.3, 8.4	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.12.1, 13.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.1	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.11	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 7, 7.11	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	8	tak, patrz rozdz. 2
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	8	tak, patrz rozdz. 2
	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 7.10, 8	tak*
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.12.2, 13.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7, 8.2, 8.3, 8.4	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.2, 8.3, 8.4	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8	tak, perspektywa NFZ = perspektywa wspólna
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	13.2, 13.3	tak
Ogólne adnotacje			
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

*dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania.

Spis rysunków

Ryc. 1. Struktura modelu.	22
Ryc. 2. Zajątość stanów zdrowia w czasie T.	23
Ryc. 3. Algorytm NICE TSD 14 (Latimer 2011) procesu selekcji modelu przeżycia.	25
Ryc. 4. Proces selekcji wyboru modeli przeżycia całkowitego i wolnego od progresji do ramion leczenia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.	26
Ryc. 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego.	27
Ryc. 6. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla przeżycia całkowitego.	27
Ryc. 7. Wykres reszt Schoenfelda dla przeżycia całkowitego.	28
.....	30
.....	30
.....	31
.....	31
.....	33
.....	34
.....	34
.....	35
.....	35
.....	37
.....	38
.....	38
.....	39
.....	40
.....	42
Ryc. 23. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby.	44
Ryc. 24. Log-skumulowany wykres ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji choroby.	44
.....	46
.....	46
.....	47
.....	47

.....	48
.....	49
.....	50
.....	50
.....	51
.....	53
.....	53
.....	54
.....	54
Ryc. 38. Walidacja zewnętrzna OS dla populacji całkowitej.	63
Ryc. 39. Walidacja zewnętrzna dla PFS dla wszystkich pacjentów.	63
Ryc. 40. Podstawowe modele przeżycia OS i PFS - populacja całkowita.	64
.....	66
.....	67
Ryc. 43. ToT dla gemcytabiny w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno jednoelementowe modele.	68
Ryc. 44. ToT dla cisplatyny w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno modele jednoelementowe.	69
Ryc. 45. ToT dla karboplatyny w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno modele jednoelementowe dla wszystkich pacjentów.	70
Ryc. 46. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie z RSS.	103
Ryc. 47. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie bez RSS.	105
Ryc. 48. Wykres scatter plot: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza z uwzględnieniem RSS.	112
Ryc. 49. Wykres <i>scatter plot</i> : PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza bez uwzględnienia RSS.	113
Ryc. 50. Krzywa akceptowalności: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza z uwzględnieniem RSS. .	114
Ryc. 51. Krzywa akceptowalności: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza bez uwzględnienia RSS. .	115
Ryc. 52. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (diagram PRSIMA 2020).	128
Ryc. 53. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).	130

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	11
Tab. 2. Cena leku Keytruda® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).	12
Tab. 3. Cena leku Keytruda® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).	13
Tab. 4. Zestawienie długości horyzontów czasowych w innych analizach.	16
Tab. 5. Charakterystyka wejściowa pacjentów.	19
.....	29
.....	29
.....	33
.....	33
.....	36
.....	37
.....	40
.....	41
Tab. 14. Ocena wiarygodności klinicznej krzyżowania (<i>cross-over</i>) w modelowanym OS między 2 ramionami badania KEYNOTE-A39/EV-302.	42
.....	45
.....	45
.....	48
.....	49
.....	52
.....	52
Tab. 21. Ocena klinicznej wiarygodności krzyżowania w modelowanym PFS między dwoma ramionami w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.	55
Tab. 22. Ocena wiarygodności klinicznej krzyżowania OS/PFS dla populacji całkowitej.	57
Tab. 23. Charakterystyka badań zewnętrznych do walidacji zewnętrznej OS i PFS w populacji całkowitej.	61

.....	66
.....	67
Tab. 26. Statystyki dopasowania ekstrapolacji ToT: gemcytabina w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno modele jednoelementowe.	68
Tab. 27. Statystyki dopasowania ekstrapolacji ToT: cisplatyna w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno modele jednoelementowe.	69
Tab. 28. Statystyki dopasowania ekstrapolacji ToT: karboplatyna w ramieniu GC/GK±AVE, dostosowywane osobno modeli jednoelementowych dla wszystkich pacjentów	69
Tab. 29. Średnie ToT dla leczenia podtrzymującego awelumabem w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.	71
Tab. 30. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: populacja całkowita.....	72
Tab. 31. Średni czas trwania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (w dniach) w badaniu KEYNOTE-A39/EV-30: populacja całkowita.	73
Tab. 32. Opisowe wartości użyteczności oparte na stanach zdrowia - populacja całkowita badania KEYNOTE-A39/EV-302.	75
Tab. 33. Opisowe wartości użyteczności na podstawie czasu do zgonu - populacja całkowita badania KEYNOTE-A39/EV-302.	75
Tab. 34. Wartości użyteczności liniowej regresji efektów mieszanych na podstawie stanów zdrowia - populacja całkowita badania KEYNOTE-A39/EV-302.....	75
Tab. 35. Wartości użyteczności liniowej regresji efektów mieszanych na podstawie czasu do zgonu - populacja całkowita badania KEYNOTE-A39/EV-302.	75
Tab. 36. Wartości utraconych użyteczności dla AE stopnia ≥ 3 na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302.	76
Tab. 37. Jednorazowy spadek QALY w wyniku AE według terapii 1L - statystyki opisowe. ..	76
Tab. 38. Terapie stosowane w ramach kolejnych linii - analiza podstawowa (dostępność pembrolizumabu w monoterapii po nieskuteczności chemioterapii opartej na platynach). 77	
Tab. 39. Terapie stosowane w ramach kolejnych linii - analiza scenariuszowa (brak dostępności pembrolizumabu w monoterapii po nieskuteczności chemioterapii opartej na platynach).	77
Tab. 40. Średni czas trwania terapii (w dniach) w ramach kolejnych linii.	77
Tab. 41. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia systemowego.	78
Tab. 42. Koszt docetakselu.	80
Tab. 43. Koszty leków.	80
Tab. 44. Względna intensywność dawkowania substancji czynnych w ramach terapii 1L leczenia.	80
Tab. 45. Redukcja dawki EV - metoda zbiorcza (zagregowana).	81
Tab. 46. Redukcja dawki EV - podejście medianowe.	81
Tab. 47. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ, NFZ Informator o umowach).....	82

Tab. 48. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenia Prezesa NFZ 109/2024/DGL).	82
Tab. 49. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ 10/2024/DGL).	82
Tab. 50. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie Prezesa NFZ 132/2024/DSOZ).	83
Tab. 51. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w zależności od terapii.	83
Tab. 52. Koszt leczenia anemii, neutropenii lub trombocytopenii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ, Statystyki JGP).	84
Tab. 53. Koszt leczenia zakażenia układu moczowego (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).	84
Tab. 54. Koszt leczenia hiperglikemii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).	84
Tab. 55. Koszt leczenia hiponatremii (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).	85
Tab. 56. Koszt leczenia ostrego uszkodzenia nerek (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).	85
Tab. 57. Koszt leczenia wysypki grudkowo-plamistej (Zarządzenie Prezesa NFZ 120/2024/DSOZ).	85
Tab. 58. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	85
Tab. 59. Koszt opieki paliatywnej (Zarządzenie Prezesa NFZ 54/2024/DSOZ, Wilczkowski 2024, NFZ Informatora o Umowach).	86
Tab. 60. Podsumowanie kluczowych założeń modelu i uzasadnień analizy podstawowej. ...	88
Tab. 61. Podsumowanie parametrów kosztowych.	91
Tab. 62. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.	93
Tab. 63. Użyteczności zdrowia w przerzutowym raku urotelialnym przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	96
Tab. 64. Wyniki kliniczne: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza podstawowa.	99
Tab. 65. Wyniki kosztowe: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	99
Tab. 66. Wyniki kosztowe: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.	100
Tab. 67. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: PEV vs GC/GK ± AVE. Analiza podstawowa.	100
Tab. 68. Wyniki analizy progowej. Analiza podstawowa.	100
Tab. 69. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.	102
Tab. 70. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.	104
Tab. 71. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.	107
Tab. 72. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.	108
Tab. 73. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS: PEV vs GC/GK ± AVE.	111
Tab. 74. Tablice trwania życia w 2023 r. na podstawie danych GUS (GUS 2024).	124

Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 03.03.2025 r.	126
Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 03.03.2025 r.	126
Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 03.03.2025 r.	127
Tab. 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 03.03.2025 r.	128
Tab. 79. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	129
Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 12.12.2024 r.	129
Tab. 81. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	130
Tab. 82. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	130
.....	131
.....	132
.....	133
.....	134
.....	134
.....	135
.....	135
.....	135
.....	135

		136
		136

Tab. 94. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). . 136

Bibliografia

- Analiza kliniczna** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- Ara 2011** Ara R., Wailoo A. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models. NICE 2011. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list> [dostęp: 17.02.2025 r.]
- AWA Bavencio 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.58.2021. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf [dostęp: 21.03.2025 r.]
- AWA Keytruda 2019** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.31.2019. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AWA/111_AWA_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_\[pembrolizumab\]_mUC_2019.07.18_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AWA/111_AWA_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_[pembrolizumab]_mUC_2019.07.18_BIP.pdf) [dostęp: 21.03.2025 r.]
- AWA Keytruda 2024** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.77.2024. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/226/AWA/226_AWA_OT.423.1.77.2024_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 21.03.2025 r.]
- AWA Opdivo 2018** Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.2.2018. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/AWA/14_AWA_4331_2_2018_Opdivo_mUC.pdf [dostęp: 21.03.2025 r.]
- AWA Opdivo 2023** Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0. Analiza weryfikacyjna. NR OT.423.1.5.2023. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/AWA/2023%2005%2024%20OT%20AWA%20Opdivo%20BIP%201478_REOPTR.pdf [dostęp: 21.03.2025 r.]
- Batty 2011** Batty A, Fisher D, Winn B, et al. PCN148 Estimating Quality of Life in Advanced Melanoma; A Comparison of Standard Gamble, SF-36 Mapped, and Eortc QLQ-C30 Mapped Utilities. Value in Health. 2011; 14(7):A461-A2.
- Bavencio ChPL** Bavencio® (awelumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.02.2025 r.]

Bellmunt 2017	Bellmunt J, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2017; 376(11):1015-26.
CADTH 2024	Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation Enfortumab Vedotin (Padcev). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0353-Padcev_FINAL_Rec.pdf [dostęp: 21.03.2025 r.]
Cheeseman 2020	Cheeseman S, Thompson M, Sopwith W, et al. Current treatment, and outcomes benchmark for locally advanced or metastatic urothelial cancer from a large UK-based single centre. <i>Frontiers in Oncology.</i> 2020; 10:167.
DNUR 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. <i>Dziennik Ustaw</i> 2023 poz. 1938. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001938/T/D20231938L.pdf [dostęp: 17.02.2025 r.]
EAU 2024	J.A. Witjes (Chair), et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2024. https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer [dostęp: 09.08.2024 r.]
EMA EPAR	European Medicine Agency (EMA). Bavencio. Assesment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
ESMO 2024	Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. <i>Ann Oncol.</i> 2024 Jun;35(6):485-490.
Gebiski 2018	Gebiski V, Garès V, Gibbs E and Byth K. Data maturity and follow-up in time-to-event analyses. <i>International journal of epidemiology.</i> 2018; 47(3):850-9.
Gibson 2018	Gibson E, Begum N, Koblbauer I, et al. Modeling the economic outcomes of immuno-oncology drugs: alternative model frameworks to capture clinical outcomes. <i>ClinicoEconomics and Outcomes Research.</i> 2018:139-54.
GUS 2024	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2023 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html [dostęp: 17.02.2025 r.]
Hatswell 2014	Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, et al. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. <i>Health and quality of life outcomes.</i> 2014; 12:1-9.
KEYNOTYE-A39/ EV-302	Powles, T., et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. <i>N Engl J Med</i> , 2024; 390(10): 875-888.
Keytruda ChPL	Keytruda® (pembrolizumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.01.2025 r.]
Komunikat DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8735.html [dostęp: 10.03.2025 r.]
Komunikat Prezesa AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-

	aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/ [dostęp: 21.05.2025 r.]
Latimer 2011	Latimer N. NICE DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient level data. 2011. (Updated: 1 March 2013). https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list [dostęp: 17.02.2025 r.]
Medicinrådet 2024	Enfortumab vedotin (Padcev) i kombination med pembrolizumab (Keytruda). https://filer.medicinraadet.dk/media/clzifcf0/medicinradets-anbefaling-vedr-enfortumab-vedotin-pembrolizumab-til-urotelialkraeft-vers-1-0-x.pdf [dostęp: 21.03.2025 r.]
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable [TA522]. 2018. (Updated: 13 June 2018). https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20181103204719/https://www.nice.org.uk/guidance/ta522/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1positive-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-when-cisplatin-is-unsuitable-pdf-82606837115077 [dostęp: 17.02.2025 r.]
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Atezolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable (CDF Review of TA492) [ID3777] [TA739]. 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta739/evidence/committee-papers-pdf-9263509885 . Accessed: 10/31/2022 [dostęp: 17.02.2025 r.]
NICE 2021a	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer technology appraisal guidance [TA737]. 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta737/chapter/1-Recommendations [dostęp: 24.02.2025 r.]
NICE 2021b	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive, locally advanced, or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable (terminated appraisal) [TA674]. 2021. (Updated: 17 February 2021) https://www.nice.org.uk/guidance/ta674 [dostęp: 24.02.2025 r.]
NICE 2022a	National Institute for Health and Care Excellence. Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy [ID3735] [TA788] 2022. (Updated: 23 September 2009) https://www.nice.org.uk/guidance/ta788/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11070547309 [dostęp: 17.02.2025 r.]
NFZ Informator o umowach	Narodowy Fundusz Zdrowia. https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ [dostęp: 21.02.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 14.01.2025 r.]
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	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 https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc [dostęp: 21.02.2025 r.]
Padcev ChPL	Padcev® (enfortumab vedotin). Charakterystyka Produktu Leczniczego https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/padcev-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.01.2025 r.]
Pal 2021	Pal SK, et al. Effect of Cisplatin and Gemcitabine With or Without Berzosertib in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol.</i> 2021; 7(10):1536-43.
PBAC 2024	Enfortumab Vedotin; Powder for I.V. infusion 20 mg, Powder for I.V. infusion 30 mg; Padcev®. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/files/enfortumab-vedotin-psd-nov-2024.pdf [dostęp: 21.03.2025 r.]
Poole 2016	Poole EM, Konstantinopoulos PA and Terry KL. Prognostic implications of reproductive and lifestyle factors in ovarian cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2016; 142(3):574-87.
Powles 2020	Powles T, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2020; 383(13):1218-30.
Powles 2021	Powles T, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. <i>New England Journal of Medicine.</i> 2021; 384(12):1125-35.
Powles 2023	Powles T, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥ 2 years of follow-up. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2023; 41(19):3486.
PRISMA 2020	PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 15.01.2025 r.]
Przetarg AVE	Szpital Grochowski. Zakup Avelumabum. Postępowanie ZPU/88/2024. https://szpitalgrochowski.ezamawiajacy.pl/pn/szpitalgrochowski/demand/notice/public/153206/details [dostęp: 11.03.2025 r.]
Przetarg EV	Postępowanie ID: 1013895: WSZSL/FZ-97/24 DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH. https://platformazakupowa.pl/transakcja/1013895 [dostęp: 11.03.2025 r.]
Royston 2002	Royston P and Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. <i>Stat Med.</i> 2002; 21(15):2175-97.
Rozporządzenie MZ	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 https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 13.01.2025 r.]
Woods 2017	Woods B, et al. Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: A critical review (TSD 19). 2017. (Updated: 2 June 2017). https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/partitioned-survival-analysis [dostęp: 17.02.2025 r.]

**Zarządzenia
Prezesa NFZ**

Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 21.02.2025 r.]