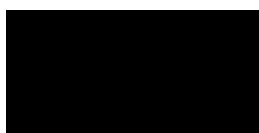




**Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z
gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych z
rakiem dróg żółciowych**

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, czerwiec 2025 (aktualizacja: październik 2025)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	MSD Polska Sp. z o.o. Ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	11
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	13
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	16
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	20
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	22
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	22
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	23
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	24
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	25
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	27
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	46
3.7. DYSKONTOWANIE	57
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	58
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	61
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	68
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	68
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	71
5. OGRANICZENIA ANALIZY	78
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	79
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	79
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	79
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	82
7. Dyskusja	83
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	83
9. BIBLIOGRAFIA	84
10. SPIS TABEL	88
11. SPIS RYSUNKÓW	89
12. ANEKS.....	90
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	90
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	96
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	104
12.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI Z BADANIA KEYNOTE-966 (POLSKIE NORMY)	108
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	111

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> , Kryterium informacyjne Akaikego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> ; Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
PSM	ang. <i>Partitioned Survival Model</i> ; Model partycjonowanego przeżycia
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RDI	ang. <i>Relative Dose Intensity</i> ; Względna intensywność dawki (100% - dawka taka jak zalecana)
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 4 ml) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla pembrolizumabu [37] o populację chorych na raka dróg żółciowych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowana technologia będzie prawdopodobnie wpisana do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” opisanego w załączniku B.5. [37] (zwanego dalej programem B.5.), w ramach którego pacjenci z rakiem dróg żółciowych mogą obecnie korzystać z leczenia durwalumabem we wnioskowanym wskazaniu.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (gruczolakorak), zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie pembrolizumabu pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Keytruda®), w ramach I linii leczenia, w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni) [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano z:
 - komparatorem (opcjonalną technologią refundowaną) uwzględniającym podawanie durwalumabu w dawce 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną przez 8 cykli 3-tygodniowych oraz następnie w monoterapii w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w ramach programu lekowego B.5., zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce wśród pacjentów z gruczolakorakiem [40], [42], [49]* oraz wytycznymi klinicznymi [40];
 - schematem dodatkowym uwzględnionym wyłącznie w analizie wrażliwości, tj. schematem nieuwzględniającym stosowania inhibitora receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (ang. *Programmed Cell Death 1, PD-1*), tj. schematem gemcytabina + cisplatyna, zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41] (C);
- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a schematem dodatkowym w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji

* Analiza dostępnych danych refundacyjnych durwalumabu (213 pacjentów rozpoczynających leczenie tylko przez pierwsze 3 miesiące refundacji) [42] sugeruje bardzo wysoki stopień wykorzystania durwalumabu (prawie 100% w skali roku) mając na uwadze dostępne dane dotyczące liczebności pacjentów z gruczolakorakiem kwalifikujących się do leczenia durwalumabem (300 pacjentów rocznie wg eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT [49] lub 709 [487-967] wg dostępnych danych).

oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W przypadku porównania wnioskowanej technologii z komparatorem (durwalumabem) uznano, że dostępne porównania pośrednie [41] potwierdzają taką samą skuteczność porównywanych leków. Tym samym, analogicznie jak w przypadku analizy zaakceptowanej przez kanadyjską agencję HTA [75], przyjęto brak różnic w PFS, OS i czasie trwania leczenia między chorymi stosującymi durwalumab i tymi stosującymi pembrolizumab, z możliwością wystąpienia różnic w profilu bezpieczeństwa (O);

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, średnich współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*; ACUR), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust. 2 pkt 4, § 5 ust. 4 lub § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, który selektywnie blokuje interakcję receptora PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L2/PD-1 reguluje odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i aktywację limfocytów T [40]. Produkt leczniczy Keytruda® dostępny jest dla szerokiego grona pacjentów od 2024 roku (pierwsza rejestracja w USA we wrześniu 2024 roku; w Europie – lipcu 2015 roku).

Pembrolizumab nie jest aktualnie refundowany w leczeniu raka dróg żółciowych w Polsce [37]. Na tej podstawie wnioskowaną technologię porównano ze schematem uwzględniającym podawanie durwalumabu w dawce 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną przez 8 cykli 3-tygodniowych oraz następnie w monoterapii w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w ramach programu lekowego B.5., zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce wśród pacjentów z gruczolakorakiem [40], [42], [49], [81] oraz wytycznymi klinicznymi [40].

Dodatkowo w analizie wrażliwości wnioskowaną technologię porównano ze schematem nieuwzględniającym stosowania inhibitora receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1), tj. schematem gemcytabina + cisplatyna, zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego porozumienia podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*; RSS) dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w innych wskazaniach. Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Koszt leków refundowanych określono na poziomie: danych z przetargów organizowanych na zakup leków durwalumabu, limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (*Acidum levofolinicum*) oraz średniego kosztu jednostkowego w lipcu 2025 roku [34] (dane dostępne w październiku 2025 roku).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Na podstawie wyników analizy klinicznej [41] uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a samą chemioterapią (analiza wrażliwości) w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), ryzyka przeprowadzenia kolejnych linii leczenia, charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W przypadku porównania wnioskowanej technologii z durwalumabem

uznano, że dostępne porównania pośrednie [41] potwierdzają taką samą skuteczność porównywanych leków (przyjęto brak różnic w PFS, OS i czasie trwania leczenia między chorymi stosującymi durwalumab i tymi stosującymi pembrolizumab) z możliwością wystąpienia różnic w profilu bezpieczeństwa (dopuszczono możliwość wystąpienia różnego profilu bezpieczeństwa przekładającego się na różne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz różny poziom zużycia leków oceniany RDI).

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progmem opłacalności wynoszącym 217 641 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2020 – 2022).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

W opracowaniu uwzględniono standardowe dawkowanie porównywanych technologii medycznych, z okresem stosowania pembrolizumabu do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu przed progresją.

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (40 lat). Przyjęty horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera [redacted] tj. w analizie podstawowej [redacted] oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski [46], będącej w wieku uczestników badania KEYNOTE-966 [71] (średni wiek wynoszący 62,5 roku; kryteria włączenia obejmowały wiek ≥ 18 lat; oczekiwana długość dalszego życia kobiety i mężczyzny w wieku 18 lat wynosząca odpowiednio: [redacted] roku, a w wieku 62 lat odpowiednio: [redacted] i [redacted] roku [46]).

W analizie kosztów-użyteczności zaadaptowano model partycjonowanego przeżycia Wnioskodawcy. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

W ramach analizy podstawowej wagi użyteczności stanów klinicznych określono na podstawie wyników badania KEYNOTE-966 (EQ-5D-5L) z wykorzystaniem polskich taryf [80]. Uwzględniono redukcję wag użyteczności z wiekiem na podstawie zależności obserwowanych w populacji generalnej Polski [47].

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) oraz około $\pm 50\%$ w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy kosztów-użyteczności ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Keytruda® w leczeniu dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

- związane taką samą liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem durwalumabu z gemcytabiną i cisplatiną;
- [REDAKTOWANE] w wariancie bez RSS;
- [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.

Wykazano zasadność ekonomiczną stosowania wnioskowanej technologii w miejsce aktualnie refundowanego schematu leczenia durwalumabu z gemcytabiną i cisplatiną (wnioskowana technologia tak samo skuteczna i tańsza od tego komparatora).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej w żadnym z 96 realizowanych scenariuszy analizy wrażliwości.

Wykazano, że nawet w sytuacji uwzględnienia nieistotnych statystycznie różnic w skuteczności między wnioskowaną technologią a durwalumabem, stosowanie wnioskowanej technologii będzie nadal opłacalne względem stosowania durwalumabu (będzie mniej skuteczne, ale również tańsze, z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności w zakresie od [REDAKTOWANE] do [REDAKTOWANE] w zależności od uwzględnionych źródeł danych na temat porównań pośrednich).

W przypadku porównania z samą chemioterapią (schemat dodatkowy niestanowiący komparatora oraz opcjonalnej technologii refundowanej wśród pacjentów z gruczolakorakiem) ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Keytruda® jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem samej chemioterapii o [REDAKTOWANE] roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem samej chemioterapii o [REDAKTOWANE] roku;
- [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS;
- związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności względem samej chemioterapii na poziomie: 1 808 608 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS oraz [REDAKTOWANE] (217 641 PLN za dodatkowy QALY), [REDAKTOWANE]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem durwalumabu wynosi [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie bez RSS.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z rakiem dróg żółciowych w wyniku leczenia wnioskowaną technologią [41]. Wnioskowana technologia jest kolejną immunoterapią (po durwalumabie) zarejestrowaną w leczeniu analizowanej populacji pacjentów, którzy cechują się bardzo niekorzystnym rokowaniem. Co więcej, dostępne dowody naukowe potwierdzają jej wpływ na długość życia tych chorych [41]. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły, że dodatkowe efekty kliniczne obserwowane w badaniu KEYNOTE-966 mogą przełożyć się na wymierne efekty zdrowotne obserwowane w praktyce klinicznej (m.in., przedłużenie zdyskontowanej długości życia wolnego od progresji o 23%, przedłużenie zdyskontowanego średniej długości przeżycia całkowitego o 15%).

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli obniżyć koszty leczenia wśród pacjentów z gruczolakorakiem, którzy obecnie mogą stosować durwalumab w programie B.5.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 4 ml) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla pembrolizumabu [37] o populację chorych na raka dróg żółciowych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowana technologia będzie prawdopodobnie wpisana do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” opisanego w załączniku B.5. [37] (zwanego dalej programem B.5.), w ramach którego pacjenci z rakiem dróg żółciowych mogą obecnie korzystać z leczenia durwalumabem.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych (gruczolakorak), zgodnie z kryteriami określonymi w proponowanym programie lekowym (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie pembrolizumabu pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Keytruda®), w ramach I linii leczenia, w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni) [57] (I);
- wnioskowaną technologię porównano z:
 - komparatorem (opcjonalną technologią refundowaną) uwzględniającym podawanie durwalumabu w dawce 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną przez 8 cykli 3-tygodniowych oraz następnie w monoterapii w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w ramach

- programu lekowego B.5., zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce wśród pacjentów z gruczolakorakiem [40], [42], [49][†] oraz wytycznymi klinicznymi [40];
- schematem dodatkowym uwzględnionym wyłącznie w analizie wrażliwości, tj. schematem nieuwzględniającym stosowania inhibitora receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (ang. *Programmed Cell Death 1*, PD-1), tj. schematem gemcytabina + cisplatina, zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41] (C);
 - zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a komparatorem dodatkowym w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W przypadku porównania wnioskowanej technologii z durwalumabem uznano, że dostępne porównania pośrednie [41] potwierdzają taką samą skuteczność porównywanych leków. Tym samym, analogicznie jak w przypadku analizy zaakceptowanej przez kanadyjską agencję HTA [75], przyjęto brak różnic w PFS, OS i czasie trwania leczenia między chorymi stosującymi durwalumab i tymi stosującymi pembrolizumab, z możliwością wystąpienia różnic w profilu bezpieczeństwa (O);
 - wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, średnich współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*; ACUR), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust. 2 pkt 4, § 5 ust. 4 lub § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego porozumienia podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*; RSS) dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

[†] Analiza dostępnych danych refundacyjnych durwalumabu (213 pacjentów rozpoczynających leczenie tylko przez pierwsze 3 miesiące refundacji) [42] sugeruje bardzo wysoki stopień wykorzystania durwalumabu (prawie 100% w skali roku) mając na uwadze dostępne dane dotyczące liczebności pacjentów z gruczolakorakiem kwalifikujących się do leczenia durwalumabem (300 pacjentów rocznie wg eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT [49] lub [REDACTED] wg dostępnych danych).

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, który selektywnie blokuje interakcję receptora PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2. Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L2/PD-1 reguluje odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i aktywację limfocytów T [40]. Produkt leczniczy Keytruda® dostępny jest dla szerokiego grona pacjentów od 2014 roku (pierwsza rejestracja w USA we wrześniu 2014 roku; w Europie – lipcu 2015 roku).

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego w Polsce wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 25 mg/ml w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych [37], [40].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w 10 innych programach lekowych (B.4.; B.6.; B.9.FM; B.10.; B.52.; B.58.; B.59.; B.141.FM; B.148.; B.159.) [37]. Stosowanie wnioskowanej technologii nie jest finansowane ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych, tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania pembrolizumabu.

Analizowany problem decyzyjny dotyczył rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie limitowej „1143.0, Pembrolizumab” nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej,

mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wnioskowane wskazanie leku Keytruda® jest inne niż wskazania obecnie refundowane. Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust. 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1143.0 przez Ministra Zdrowia.

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu, w myśl Ustawy o refundacji [30]) byłaby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego, jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1143.0, pembrolizumab” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie „1143.0, pembrolizumab”. Ze względu na obecność jednej prezentacji leku Keytruda®, również decyzja dotycząca leku wyznaczającego limit w grupie „1143.0, pembrolizumab” nie ma wpływu na wysokość limitu finansowego oraz skutki finansowe objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

W analizie uwzględniono wnioskowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] Uwzględniono również proponowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) polegające na [REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) [81].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie pembrolizumabu pod postacią koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Keytruda®), w ramach I linii leczenia, w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [57].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [37], tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania pembrolizumabu. Wnioskowaną technologię porównano ze schematem uwzględniającym podawanie durwalumabu w dawce 1500 mg w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną przez 8 cykli 3-tygodniowych oraz następnie w monoterapii w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w ramach programu lekowego B.5., zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce wśród pacjentów z gruczolakorakiem [40], [42], [49], [81] oraz wytycznymi klinicznymi [40];

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości wnioskowaną technologię porównano ze schematem nieuwzględniającym stosowania inhibitora receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1), tj. schematem gemcytabina + cisplatina, zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41].

Zgodnie z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi, standardem leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka dróg żółciowych jest chemioterapia oparta na gemcytabinie i cisplatinie, ale wyłącznie w sytuacji jeśli pacjent ma odpowiedni stan sprawności. W przypadku problemów z nerkami, cisplatinę można zastąpić karboplatiną lub oksaliplatiną. Dla pacjentów w złym stanie ogólnym zaleca się monoterapię gemcytabiną [40].

Dodatkowo pacjenci z analizowanej populacji (gruczolakorak) mogą od października 2024 roku stosować durwalumab w leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i cisplatiną, a więc schemat zalecany i preferowany (obok wnioskowanego schematu pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną) w leczeniu rozpatrywanej populacji pacjentów zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej [40].

Analiza dostępnych danych refundacyjnych durwalumabu [42] sugeruje bardzo wysoki stopień wykorzystania durwalumabu wśród pacjentów z gruczolakorakiem. Dostępne dane wskazują, że 213 pacjentów rozpoczęło leczenie durwalumabem tylko przez pierwsze 3 miesiące refundacji. Dane te wskazują na prawie 100% wykorzystanie durwalumabu w skali roku, jeżeli weźmie się pod uwagę dostępne dane dotyczące liczebności pacjentów z gruczolakorakiem kwalifikujących się do leczenia

durwalumabem, tj. 300 pacjentów rocznie wg eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT [49] lub ██████████ wg obliczeń na etapie analizy wpływu na budżet [81].

Powyższe oznacza, że stosowanie durwalumabu z cisplatyną i gemcytabiną będzie jedynym komparatorem nie tylko ze względu na status refundacyjny ale również pod względem liczby pacjentów, których schemat leczenia będzie mogła zastąpić wnioskowana technologia w momencie objęcia refundacją (najwcześniej w 2026 roku). Z wysokim prawdopodobieństwem durwalumab będzie wówczas miał prawie 100% rynku sprzedaży leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Należy przy tym podkreślić, że nawet w przypadku mniejszego niż 100% pokrycia populacji docelowej, w sytuacji gdy w Polsce refundowana jest już jedna z zalecanych przez wytyczne immunoterapii (tj. durwalumab), refundacja kolejnej immunoterapii o podobnej skuteczności, mechanizmie działania i celu terapeutycznym (tj. pembrolizumabu) w tożsamym wskazaniu nie powinna powodować zwiększenia udziału tej klasy leków w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych, a jedynie spowoduje poszerzenie gamy dostępnych do zastosowania immunoterapii, tym samym w praktyce medycznej pembrolizumab będzie zastępował jedynie durwalumab.

Powyższe aspekty pozwoliły uznać durwalumab z cisplatyną i gemcytabiną za komparator dla wnioskowanej technologii.

Mając na uwadze fakt, iż zastosowanie wnioskowanej technologii (oraz komparatora – durwalumabu) wymaga jednoczesnego stosowania chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie w analizie pominięto pacjentów z rakiem dróg żółciowych niestosujących chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie (ten schemat jest złotym standardem leczenia raka dróg żółciowych i brak jego stosowania u pacjenta oznacza brak możliwości zastosowania pembrolizumabu i durwalumabu).

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych, zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] (badaniu KEYNOTE-966 [71]), uwzględniono:

- stosowanie pembrolizumabu w dawce 200 mg na podanie co 3 tygodnie (w analizie podstawowej uwzględniono 0% wykorzystanie schematu 400 mg co 6 tygodni zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-966) do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby;
- stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli (zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego);
- stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli.

W przypadku komparatora uwzględniono dawkowanie zgodne z zalecanym schematem dawkowania w programie B.5. [37] oraz dawkowaniem w badaniu TOPAZ-1 [70], tj.:

- stosowanie durwalumabu w dawce 1 500 mg na podanie co 3 tygodnie przez pierwszych 8 cykli oraz co 4 tygodnie w kolejnych cyklach terapii do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby;
- stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli;
- stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli.

W przypadku schematu dodatkowego (analiza wrażliwości) uwzględniono dawkowanie zgodne z tym z badania KEYNOTE-966 [71]). Uwzględniono:

- stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby;
- stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli.

W opracowaniu, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, uwzględniono stosowanie pembrolizumabu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu [40]. Tym samym pominięto przyjęte w badaniu KEYNOTE-966 [71] ograniczenie stosowania pembrolizumabu do 35 cykli, gdyż ograniczenie to wynikało wyłącznie z praktycznych aspektów realizacji badania klinicznego i nie wpływało na obserwowaną w tym badaniu długość leczenia pembrolizumabem (mediana liczby cykli wynosząca 9 [IQR: 4 – 15] i tylko 20 z 529 [3,8%] pacjentów stosujących pembrolizumab przez co najmniej 35 cykle [71]).

W analizie, oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu ekstrapolowanej długości leczenia w badaniu KEYNOTE-966 (szczegółowe informacje w rozdziale 3.5.3.).

W analizie podstawowej uwzględniono stosowanie durwalumabu przez taki sam okres jak w przypadku pembrolizumabu. W analizie wrażliwości zakładającej różnice w skuteczności pembrolizumabu i durwalumabu uwzględniono stosowanie durwalumabu do progresji choroby (zgodnie z PFS).

Na uwagę zasługuje fakt, iż ww. założenie jest konserwatywne (niekorzystne dla pembrolizumabu), gdyż w badaniu TOPAZ-1 [70], którego wyniki uwzględniono do wykazania takiej samej skuteczności jak wnioskowanej technologii [41], część pacjentów stosowała durwalumab po progresji. Z drugiej

strony takie stosowanie z wysokim prawdopodobieństwem nie jest odzwierciedlone w praktyce klinicznej w Polsce (durwalumab stosowany wyłącznie do progresji w programie B.5. [37]).

Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda® zakłada tymczasowe wstrzymanie jego stosowania w przypadku wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych [57]. W analizie uwzględniono względną intensywność dawek (ang. *Relative Dose Intensity*, RDI) analizowanych leków z badania KEYNOTE-966 (dane przekazane wraz z modelem analizy ekonomicznej) oraz badania TOPAZ-1 (dane raportowane w publikacji [71]):

- oceniany schemat leczenia: █████ dla durwalumabu, █████ dla gemcytabiny i █████ dla cisplatyny;
- komparator: 100% dla durwalumabu, 93,8% dla gemcytabiny i 93,8% dla cisplatyny [71];
- schemat dodatkowy (tylko w analizie wrażliwości): █████ dla gemcytabiny i █████ dla cisplatyny.

Uwzględniono wszystkie dostępne informacje na temat RDI porównywanych technologii lekowych; przy czym dopuszczono możliwość różnic w tym parametrze pomiędzy pembrolizumabem a durwalumabem mając na uwadze również dopuszczoną możliwość różnego profilu bezpieczeństwa (wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie pembrolizumabu niż w grupie durwalumabu mogło przełożyć się na niższą wartość RDI w grupie pembrolizumabu niż w grupie durwalumabu).

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Keytruda® przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Zarejestrowane wskazania do stosowania wnioskowanej technologii.

	Wskazanie
Czerniak	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji
Niedrobnokomorkowy rak płuca	w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej
	w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie

	Wskazanie
	występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej
	skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS \geq 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną
Złośliwy międzybłoniak opłucnej	w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych
Klasyczny chłoniak Hodgkina	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia
Rak urotelialny	w skojarzeniu z enfortumabem wedotyiny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 10
Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi	w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 1
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu
Rak nerkowokomórkowy	w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych
	w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych
	w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych
Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient)	<p><i>Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)</i></p> <p>w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami; - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. <p><i>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</i></p> <p>w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;

	Wskazanie
	- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii
Rak przełyku	w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10
Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)	w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie
	w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami
Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)	w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego
	w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii
Rak szyjki macicy	w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia
	w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1
Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)	w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1
	W skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1
Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)	w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych*

* wnioskowane wskazanie

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w 10 innych programach lekowych (B.4.; B.6.; B.9.FM; B.10.; B.52.; B.58.; B.59.; B.141.FM; B.148.; B.159.) [37]. Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla pembrolizumabu o pacjentów z rakiem dróg żółciowych [37].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka dróg żółciowych obejmuje stosowanie tego leku „w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych” [57]. Wnioskowane wskazanie jest więc zbliżone ze wskazaniem zarejestrowanym z różnicą dotyczącą zawężenia do gruczolaka oraz precyzyjnych kryteriów przyjętych na potrzeby realizacji programu lekowego. Program lekowy wymaga ustalenia szczegółowych kryteriów kwalifikacji pacjenta, które w analizowanym przypadku odzwierciedlają w dużej mierze zapisy Charakterystyki produktu leczniczego [57] oraz kryteria włączenia do badania KEYNOTE-966, którego wyniki pozwoliły na rejestrację pembrolizumabu w leczeniu raka dróg żółciowych.

Mając na uwadze fakt, iż zastosowanie wnioskowanej technologii (oraz komparatora – durwalumabu) wymaga jednoczesnego stosowania chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie, w analizie pominięto pacjentów z rakiem dróg żółciowych niestosujących chemioterapii opartej na gemcytabinie i cisplatynie (ten schemat jest złotym standardem leczenia raka dróg żółciowych i brak jego stosowania u pacjenta oznacza brak możliwości zastosowania pembrolizumabu i durwalumabu).

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania KEYNOTE-966 [71].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badania można uznać, że dane z tego badania odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z KEYNOTE-966.

	Wartość
Wiek (lata)	
Odsetek mężczyzn	
Masa ciała (kg)	
Powierzchnia ciała (m ²)	

Potwierdzeniem reprezentatywności populacji pacjentów badania KEYNOTE-966 są dostępne informacje dotyczące pacjentów z rakiem dróg żółciowych (szersza populacja od wnioskowanej) z europejskiego rejestru ENSCCA (*European Network for the Study of Cholangiocarcinoma*) [66]. Średni wiek pacjentów i odsetek mężczyzn z rejestru ENSCCA (odpowiednio 66 lat i 56%) był zbliżony do charakterystyk pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-966.

Co więcej charakterystyki wejściowe pacjentów z badania KEYNOTE-966 zbliżone były również do charakterystyk pacjentów włączonych do badania TOPAZ-1 uwzględniającego komparator dla wnioskowanej technologii (mediana wieku 64 lata i 50,4% mężczyzn).

Na uwagę zasługuje fakt, iż w analizie uwzględniono model partycjonowanego przeżycia oparty na ogólnych danych dotyczących czasu do zdarzeń obserwowanych w badaniu KEYNOTE-966 (progresja, zgon). Dostępność danych nie była wystarczająca, żeby umożliwić skorelowanie wyjściowych charakterystyk chorych w obrębie modeli przeżycia. Nie jest to również standardowym postępowaniem w przypadku analiz ekonomicznych opartych na wynikach randomizowanych badań klinicznych. Tym samym uwzględnione charakterystyki chorych wpływają wyłącznie na zużycie zasobów medycznych (np. dawkowanie leków kolejnych linii).

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [81].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że stosowanie pembrolizumabu z gemcytabiną i cisplatiną w miejsce:

- durwalumabu z gemcytabiną i cisplatiną wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) i klinicznie różnic w zakresie OS, PFS, prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oraz ryzyka wystąpienia działań i zdarzeń niepożądanych (jakichkolwiek lub jakichkolwiek stopnia 3+), jak wykazano w ramach porównań pośrednich z lub bez korekty o potencjalnie różne wyjściowe charakterystyki pacjentów włączanych do badań KEYNOTE-966 i TOPAZ-1;
- samej chemioterapii (gemcytabiny i cisplatyny) wiąże się z:
 - istotnie statystycznie wyższym OS (względny hazard, HR [ang. *Hazard Ratio*] dla pembrolizumabu vs placebo wynoszącym 0,83; 95% CI: 0,72 do 0,95; $p=0,003$) z wyraźną i trwałą separacją krzywych Kaplana-Meiera pomiędzy grupą pembrolizumabu a grupą placebo zaobserwowaną już od 3 miesiąca po randomizacji;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi trwającej: 6 miesięcy (NNT=9 w analizie *interim*), 12 miesięcy (NNT=8 w analizie *interim* i NNT=10 w końcowej analizie), 18 miesięcy (NNT=11 w dodatkowej analizie) i 24 miesiące (NNT=9 w końcowej analizie);
 - wyższym PFS w analizie *interim* (HR=0,86; 95% CI: 0,75 do 1,00; nominalne $p=0,023$) i analizie końcowej (HR=0,87; 95% CI 0,76 do 0,99; nominalne $p=0,017$), który ze względu na projekt statystyczny badania uznano za nieistotny statystycznie.

Na etapie analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dotyczące stosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu – badanie KEYNOTE-966 [71], które umożliwiło rejestrację wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych. Dane z tego badania jako źródła o najwyższej wiarygodności, zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Mając na uwadze potencjalne różnice pomiędzy analizowanymi technologiami w długości życia wolnego od progresji choroby, w opracowaniu uwzględniono również możliwość występowania różnicy między porównywanymi schematami leczenia w zakresie prawdopodobieństwa konieczności zastosowania kolejnych linii leczenia oraz charakteru leczenia w obrębie tych linii.

Obserwowane w badaniu KEYNOTE-966 różnice w charakterze kolejnych linii zostały uwzględnione, gdyż wykorzystane dane kliniczne nie pozwalały na korektę potencjalnego wpływu kolejnych linii leczenia na wyniki przeżycia całkowitego. Wyższe wykorzystanie potencjalnie bardziej skutecznych technologii w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-966 mogło zawyżać wyniki zdrowotne tej grupy i w konsekwencji obniżyć dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia OS w niniejszej analizie.

W analizie wykorzystano model ekonomiczny opierający się na stosunkowo dojrzałych danych pacjentów z badania KEYNOTE-966 (np. dojrzałość OS na poziomie █████ w grupie badanej oraz █████ w grupie kontrolnej). Niemniej jednak uwagę zwraca fakt, iż w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-966 więcej pacjentów po progresji choroby stosowało immunoterapie (inhibitor punktu kontrolnego rozwoju komórek układu immunologicznego; terapia celowana) niż w grupie badanej (█████ vs █████ wszystkich uczestników [71]). Aspekt ten mógł nieznacznie zawyżać wyniki zdrowotne grupy kontrolnej badania KEYNOTE-966 i w konsekwencji obniżyć obserwowany dodatkowy efekt wnioskowanej technologii.

W przypadku porównania wnioskowanej technologii z durwalumabem uznano, że dostępne porównania pośrednie [41] potwierdzają taką samą skuteczność porównywanych leków (przyjęto brak różnic w PFS, OS i czasie trwania leczenia między chorymi stosującymi durwalumab i tymi stosującymi pembrolizumab) z możliwością wystąpienia różnic w profilu bezpieczeństwa (dopuszczono możliwość wystąpienia różnego profilu bezpieczeństwa przekładającego się na różne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz różny poziom zużycia leków oceniany RDI).

Podobnie jak w przypadku analogicznej analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania durwalumabu w leczeniu gruczolaka dróg żółciowych [49], w niniejszej analizie uwzględniono ryzyko zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego charakterystyczne dla analizowanego problemu zdrowotnego oraz uwzględnionych interwencji. Ryzyko występowania zdarzenia niepożądanego w porównywanych

grupach oceniono na podstawie wyników badania KEYNOTE-966 (pembrolizumab, placebo) lub badania TOPAZ-1 (durwalumab).

Tym samym w opracowaniu uwzględniono potencjalne różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a komparatorem (lub schematem dodatkowym w analizie wrażliwości) w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS);
- przeżycia całkowitego (OS);
- czasu leczenia (w celu określenia długości stosowania porównywanych schematów leczenia);
- charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji (odsetka wykorzystania poszczególnych schematów leczenia);
- ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (anemia, obniżenie liczby neutrofilii we krwi, obniżenie liczby płytek we krwi, obniżenie liczby białych krwinek we krwi).

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41]. Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację (wykorzystano aktualny model w wersji międzynarodowej z brytyjskimi danymi wejściowymi). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

W analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie raka dróg żółciowych w Polsce).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana przewlekłe wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych przyczyn (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono takie same efekty kliniczne stosowania wnioskowanej technologii i komparatora. Niemniej jednak, interwencje te stosowane mogą być do zgonu pacjenta. Stąd uwzględniono dożywotni horyzont czasowy.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w miejsce gemcytabiny i cisplatyny (schematu dodatkowego, historycznego). Dla tego porównania adekwatny horyzont czasowy obejmował okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii, czyli okres dożywotni mając na uwadze dostępne informacje dotyczące dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia OS (por. rozdział 2.4.).

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (40 lat). Przyjęty horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera [redacted] pacjentów, tj. w analizie podstawowej [redacted] grupy badanej oraz [redacted] grupy kontrolnej) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski [46], będącej w wieku uczestników badania KEYNOTE-966 [71] (średni wiek wynoszący 62,5 roku[‡]; kryteria włączenia obejmowały wiek ≥ 18 lat; oczekiwana długość dalszego życia kobiety i mężczyzny w wieku 18 lat wynosząca odpowiednio: [redacted] roku, a w wieku 62 lat odpowiednio: [redacted] roku [46]).

W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie horyzontu czasowego od 3 lat (przybliżony maksymalny okres obserwacji pacjenta włączonego do badania KEYNOTE-966) do 41 lat (techniczny maksymalny horyzont czasowy).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych

[‡] Wg <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003636?tab=results#baseline-characteristics>

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W przypadku porównania z durwalumabem przyjęto takie same przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite po zastosowaniu wnioskowanej technologii (pembrolizumab) i komparatora (durwalumab). Niemniej jednak w modelu umożliwiono wystąpienie różnic w tych parametrach (wariant testowany w analizie wrażliwości). Co więcej, w ramach niniejszego opracowania uwzględniono istotne różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i schematu dodatkowego, samej chemioterapii (gemcytabiny z cisplatyną). Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii nad tym schematem obejmuje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.).

Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych, jak i przedłużenia życia chorych. Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY (tj. inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności).

Próg opłacalności ustalono na poziomie 217 641 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2020 – 2022) [30], [36].

W ramach analizy przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad durwalumabem; odnaleziono jedynie badanie kliniczne (KEYNOTE-966 [61], [71]) wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad schematem nieuwzględniającym podawania inhibitora punktu kontrolnego cyklu rozwojowego komórki (schemat gemcytabina+cisplatyna+placebo).

Na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]. Tym samym przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami;

- średnich współczynników kosztów-użyteczności;
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Mając na uwadze, że warianty z RSS i bez RSS



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_EE_plot”, „SA_EE”, „SA_Comp” i „PSA” modelu analizy ekonomicznej oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*, IQR);
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 40 lat.

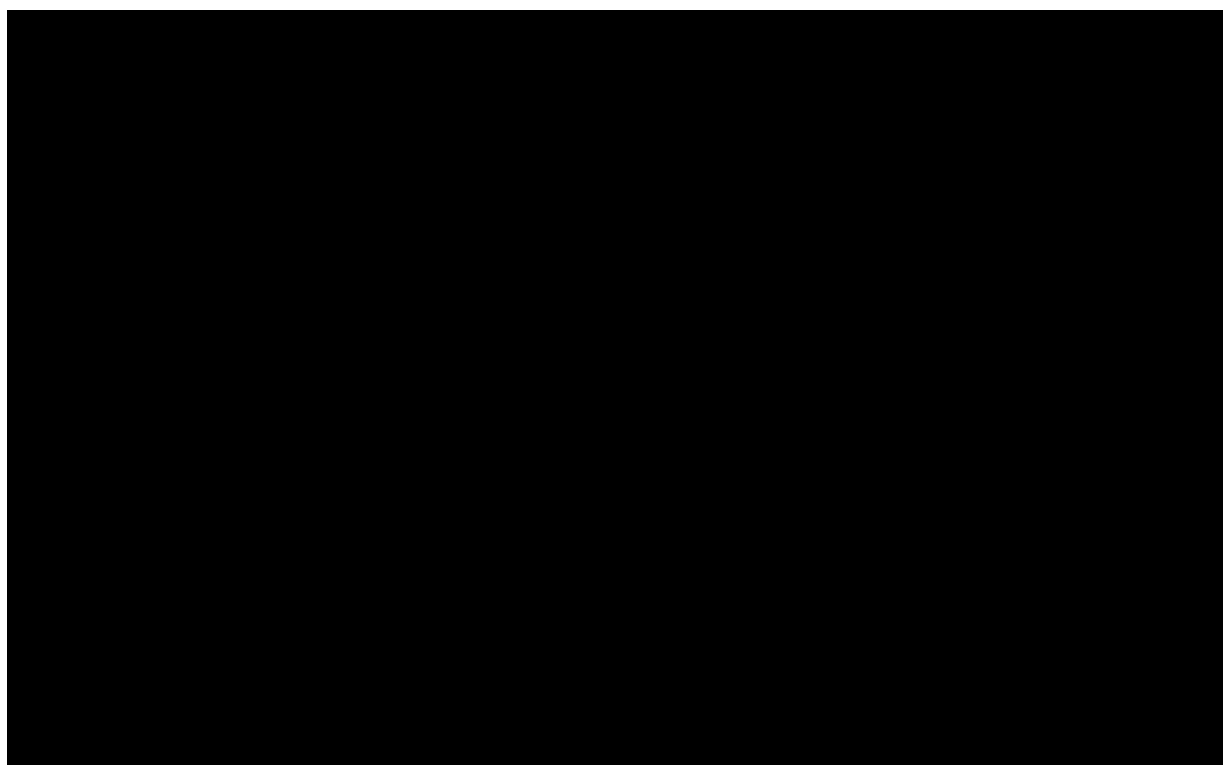
Uwzględniono model partycjonowanego przeżycia (ang. *Partitioned Survival Model*, PSM) oparty na funkcjach przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) uczestników badania KEYNOTE-966. W tego typu modelu nie obserwujemy przemieszczania się pacjentów pomiędzy stanami a wyłącznie obsadzenie stanów w danym punkcie czasowym. Model opierał się na analizie obszaru pod funkcjami PFS i OS i uwzględniał 3 stany: „PFS” (pacjenci przed progresją), „Progresja” (pacjenci po progresji) i „Zgon” (pacjenci zmarli ze wszystkich przyczyn).

Uwzględniony model posiadał niektóre cechy typowego modelu Markowa z różnicą dotyczącą metody przypisywania pacjentów z kohorty do podstawowych stanów klinicznych (stan „PFS”, stan „Progresja”, i stan „Zgon”). Przypisanie pacjentów do danego stanu odbywało się przy uwzględnieniu wyników parametrycznych modeli przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od pierwszej progresji (PFS) bez wcześniejszej konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu, tj. pozwalał określić:

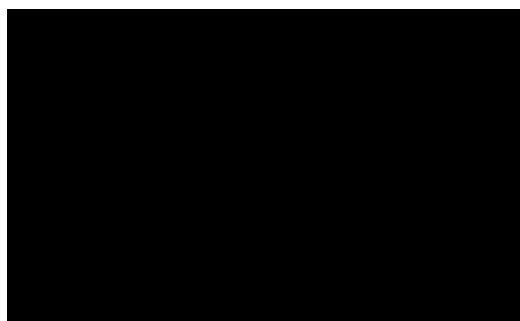
- odsetek pacjentek w stanie „Zgon” jako $1 - \text{estymator OS}$;
- odsetek pacjentek w stanie „PFS” jako estymator PFS ;
- odsetek pacjentek w stanie „Progresja” jako $\text{estymator OS} - \text{estymator PFS}$.

W ramach modeli opartych na funkcjach przeżycia zakłada się, że stany kliniczne modelu (stan „PFS”, stan „Progresja”, i stan „Zgon”) reprezentują kluczową sekwencję zdarzeń, których mogą doświadczać w trakcie leczenia pacjenci z analizowanej populacji przy założeniu, że zdarzenia te są progresywne, wzajemnie wykluczające się i są nieodwracalne (np. pacjent, który doświadcza progresji choroby i przechodzi do stanu „Progresja”, nie może odzyskać statusu przed progresją i powrócić do stanu „PFS”). Niemniej jednak, te założenia są zgodne z definicjami PFS i OS z badań klinicznych.

Schemat modelu i przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na rysunkach poniżej.



Dozwolone przejścia pomiędzy stanami (nieobserwowane bezpośrednio w modelu) przedstawiono poniżej.



Do zalet wykorzystania takiej struktury modelu należą:

- modele tego typu są powszechnie stosowane w ramach analizy ekonomicznej leków onkologicznych i zostały zaakceptowane przez agencje HTA, w tym również AOTMiT;
- modele tego typu nie wymagają określania prawdopodobieństwa przejścia, ale zamiast tego opierają się na danych PFS i OS w każdym punkcie czasowym; PFS i OS są wymaganymi punktami końcowymi do zatwierdzenia przez organy regulacyjne i dlatego są często raportowane w badaniach klinicznych i mają szerokie zastosowanie.

Ograniczenia zastosowanego modelowania wynikają przede wszystkim z ograniczeń dostępnych danych klinicznych (np. niepełne dane OS, zjawisko *cross-over* przy danych dotyczących przeżycia całkowitego). Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości precyzyjnej oceny wyników zdrowotnych i koszt leczenia kolejnych linii wśród pacjentów w obrębie stanu „Progresja”. Z tego powodu koszty te z reguły analizowane są osobno na podstawie liczby „nowych” pacjentów w stanie „Progresja” określonych jako różnica w PFS pomiędzy dwoma kolejnymi cyklami modelu. W niniejszym modelu również zastosowano uproszczone podejście do oceny pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia i/lub doznających progresji, opierające się na przybliżonej ocenie odsetka pacjentów z progresją choroby w danym cyklu.

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 tygodnia, ze względu na wykorzystywaną jednostkę czasu w analizach przeżycia, przeprowadzanych w analizie oraz różne schematy częstotliwości dawkowania leków (np. co 3 lub 4 tygodnie, w tym zmienny w trakcie trwania leczenia okres pomiędzy podaniem kolejnych dawek durwalumabu).

Korekta połowy cyklu (obliczona z wykorzystaniem metody opartej na tablicach trwania życia, jako średnia liczba pacjentów w danym stanie na początku i na końcu cyklu) została zastosowana do większości kosztów i wszystkich wyników zdrowotnych w modelu. Korekty nie zastosowano w odniesieniu do kosztów porównywanych leków (pembrolizumab, durwalumab, gemcytabina, cisplatyna w I linii leczenia), kosztów podawania leków I linii i kosztów monitorowania leczenia I linii w celu uchwycenia pełnego kosztu tego leczenia ponoszonego przez płatnika publicznego.

Pacjenci zaczynali w stanie „PFS” i z czasem mogli doświadczyć progresji choroby lub zgonu. Po progresji byli narażeni wyłącznie na zgon. Model traktował postęp choroby jako nieodwracalny, kończący się stanem „Zgon”. Stany były wzajemnie wykluczające; pacjent mógł być tylko w jednym stanie w danym momencie.

W każdym cyklu określano koszty i QALY na podstawie dystrybucji pacjentów w stanach klinicznych modelu. Dane te następnie zostały skumulowane w horyzoncie czasowym modelu w celu obliczenia wyników końcowych modelowania.

Wejściową charakterystykę chorych omówiono w rozdziale 2.3. niniejszego opracowania.

Informacje na temat PFS i OS przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Uwzględniono dane z badania KEYNOTE-966 pochodzące z końcowej analizy. [REDACTED]

[REDACTED]



Tabela 3. Informacje na temat danych PFS i OS z badania KEYNOTE-966.

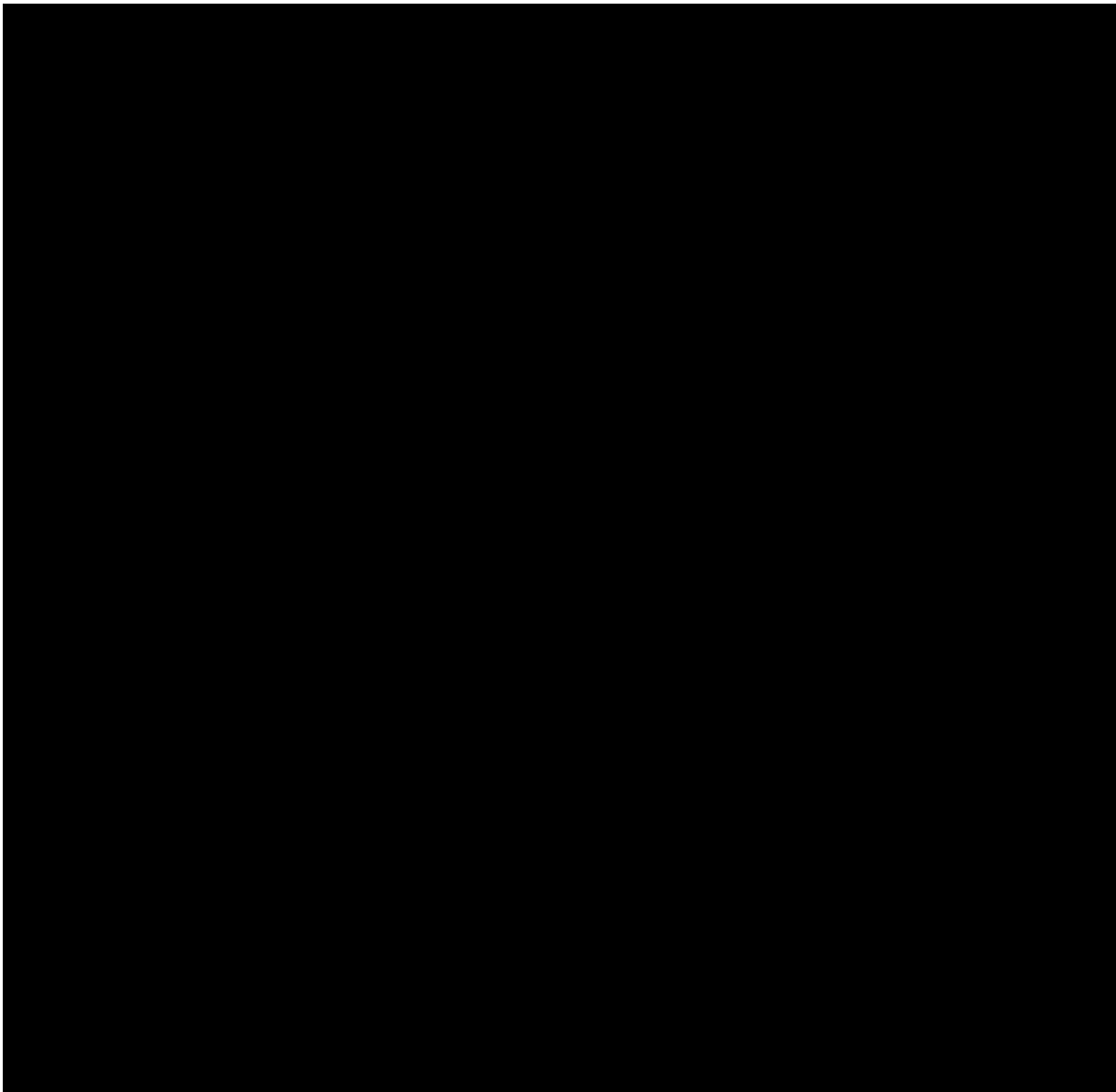
		PFS	OS
Liczba zdarzeń (%) [41]	Pembrolizumab		
	Placebo		
Ocena proporcjonalności hazardów			
Test dla zmiennej zależnej od czasu			
Test Grambsch'a i Therneau'a			

3.5.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

Wyniki dopasowania modeli parametrycznych OS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Modele parametryczne OS dla danych z badania KEYNOTE-966.

Model	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Waga AIC	Waga BIC
Pembrolizumab + chemioterapia							



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

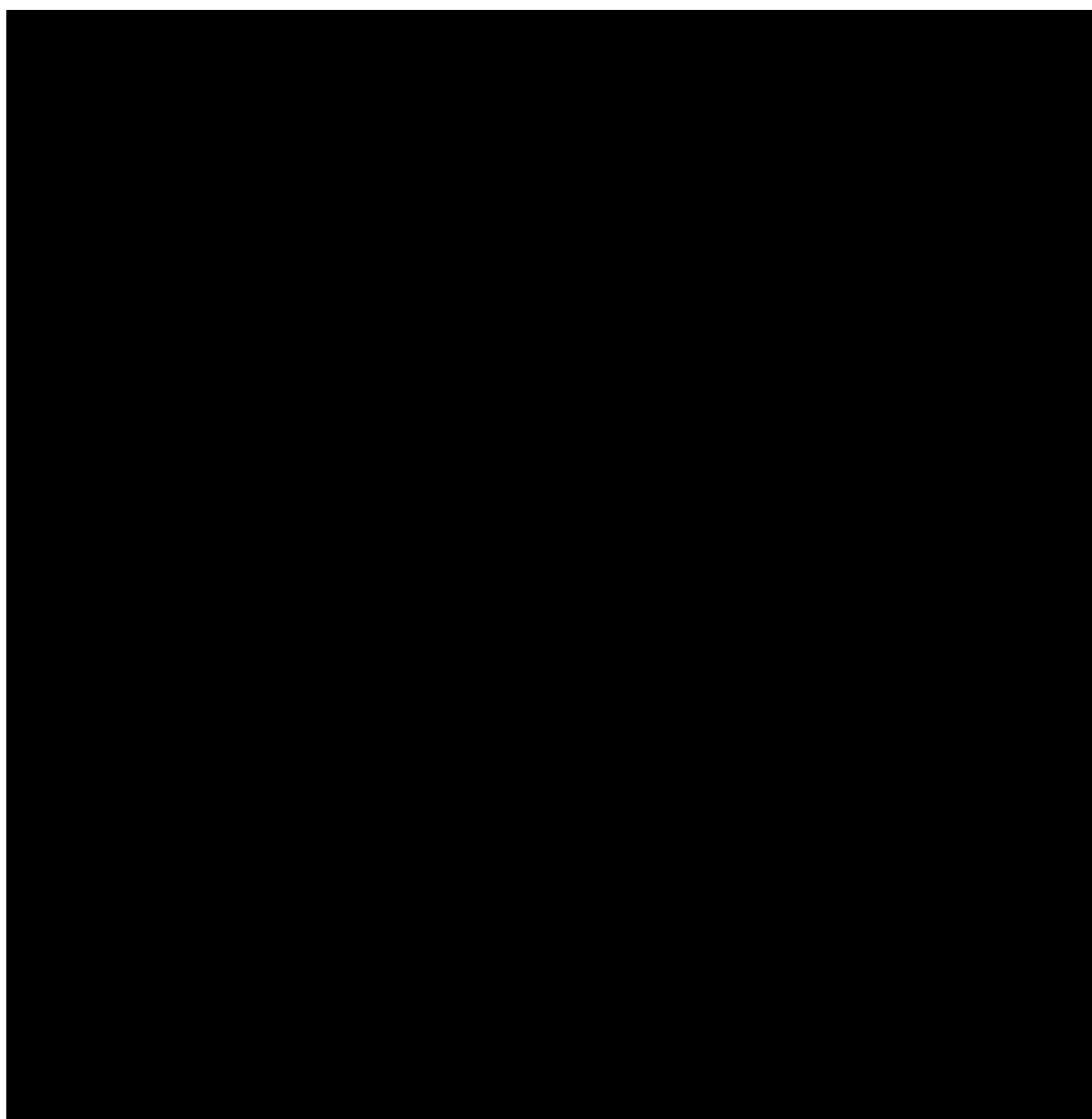
Model uwzględnia korektę przeżycia całkowitego na podstawie danych o ryzyku zgonu w Polsce do 2023 roku. Ustalono, że ryzyko zgonu nie może być niższe niż dla populacji generalnej [46].

3.5.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS)

Wyniki dopasowania modeli parametrycznych PFS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Modele parametryczne PFS dla danych z badania KEYNOTE-966.

Model	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Waga AIC	Waga BIC
Pembrolizumab + chemioterapia							
Wykładniczy							
Weibulla							
Gompertza							
Log-logistyczny							
Log-normalny							
Uogólniony gamma							
Gamma							
Chemioterapia							
Wykładniczy							
Weibulla							
Gompertza							
Log-logistyczny							
Log-normalny							
Uogólniony gamma							
Gamma							



[Redacted content]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

[Redacted line]

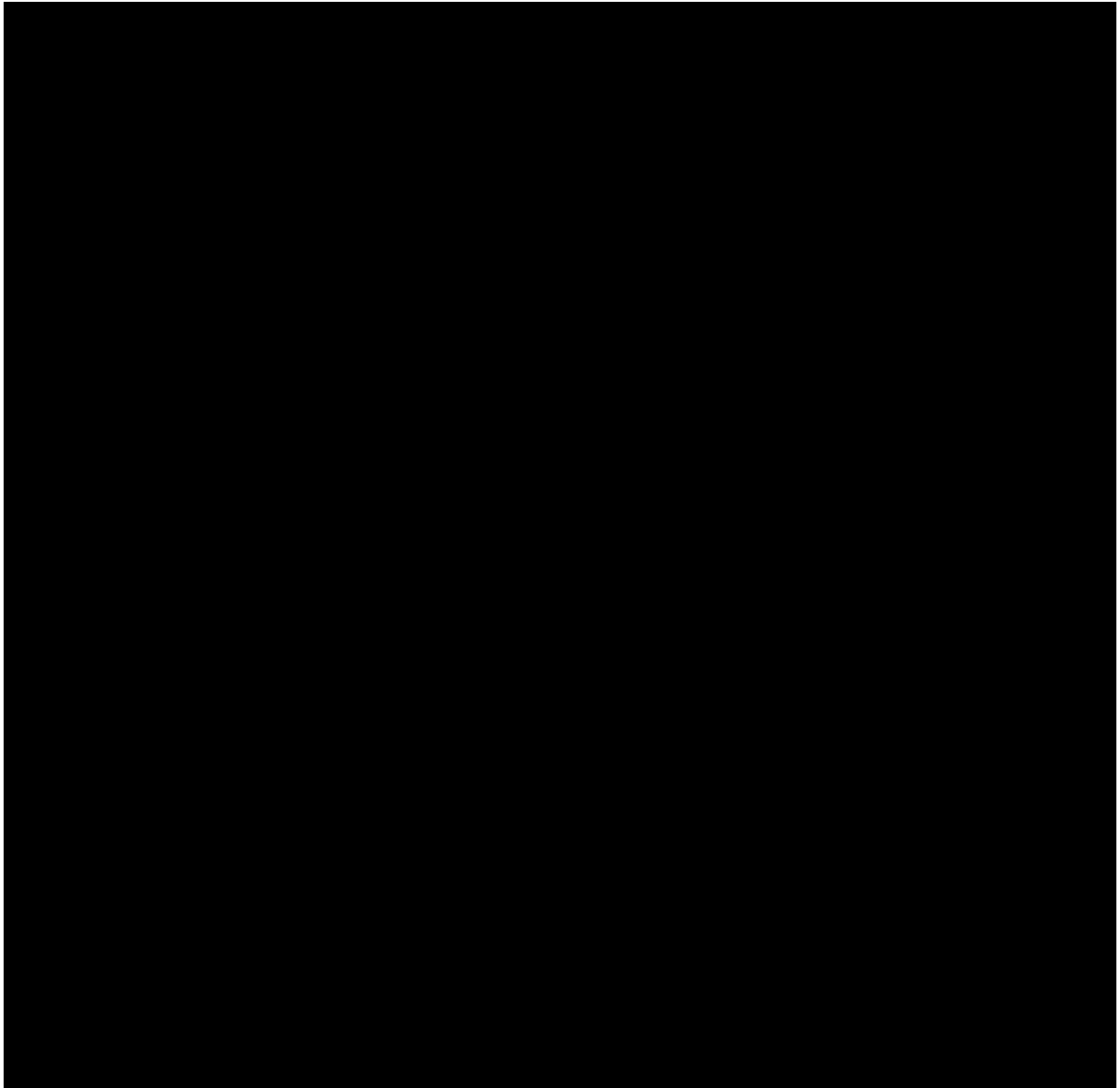
[Redacted line]

3.5.3. CZAS LECZENIA

Wyniki dopasowania modeli parametrycznych czasu leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Modele parametryczne czasu leczenia dla danych z badania KEYNOTE-966.

Model	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Waga AIC	Waga BIC
Pembrolizumab + chemioterapia							
Wykładniczy							
Weibulla							
Gompertza							
Log-logistyczny							
Log-normalny							
Uogólniony gamma							
Gamma							
Chemioterapia							
Wykładniczy							
Weibulla							
Gompertza							
Log-logistyczny							
Log-normalny							
Uogólniony gamma							
Gamma							



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

3.5.4. KOLEJNE LINIE LECZENIA

Nie ma standardu postępowania z pacjentem z analizowanej populacji po wystąpieniu progresji. Część pacjentów nie podejmuje dalszego leczenia. W analizie uwzględniono odsetek pacjentów, u których wystąpiła możliwość dalszego leczenia (% pacjentów z co najmniej 1 lekiem po progresji), określony na podstawie wyników badania KEYNOTE-966.

Uwzględniono, że 50,6% pacjentów w grupie wnioskowanej technologii lub 51,1% pacjentów w grupie komparatora poddawanych było kolejnym linią leczenia.

Charakter kolejnych linii leczenia został określony również na podstawie danych z badania KEYNOTE-966. W badaniu tym stosowano różne opcje terapeutyczne w kolejnych liniach leczenia. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie opcje terapeutyczne z modelu oryginalnego.

Konserwatywnie (ze względu na potencjalną skuteczność immunoterapii, potencjalny wpływ na OS i brak możliwości korekty OS względem zakresu wykorzystania immunoterapii kolejnych linii; por. rozdział 2.4.) w analizie pominięto immunoterapie kolejnych linii leczenia (uwzględniono wyłącznie schematy chemioterapii przez średni okres ich trwania określony na podstawie danych z badania KEYNOTE-966 lub badania ABC-06 [78]).

Odsetek wykorzystania poszczególnych schematów leczenia kolejnych linii przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Schematy leczenia kolejnych linii. Dane z badania TOPAZ-1.

	Pembrolizumab + chemioterapia	chemioterapia	Durwalumab+ chemioterapia*
% wykorzystania w przeliczeniu na pacjenta			
Kapecytabina			
Cisplatyna			
Fluorouracyl			
Gemcytabina			
Irynotekan			
Oksaliplatyna			
Oksaliplatyna + kwas L- folinowy + fluorouracyl			
Średnia długość stosowania (dni)			
Kapecytabina			
Cisplatyna			
Fluorouracyl			
Gemcytabina			
Irynotekan			
Oksaliplatyna			

	Pembrolizumab + chemioterapia	chemioterapia	Durwalumab+ chemioterapia*
Oksaliplatyna + kwas L-folinowy + fluorouracyl **			

* jak w przypadku wnioskowanej technologii; ** nie obserwowany bezpośrednio w danych z badania KEYNOTE-966

Uwzględniono standardowe dawkowanie leków w kolejnych liniach. Wykorzystane w opracowaniu informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dawkowanie i okres stosowania leków kolejnych linii

Schemat leczenia	Dawkowanie	Średni okres leczenia, dni
Kapecytabina	17 500 mg/m ² co 3 tygodnie	
Cisplatylna	100 mg/m ² co 3 tygodnie	
Fluorouracyl	500 mg/m ² co 8 tygodnie	
Gemcytabina	1 000 mg/m ² co 4 tygodnie	
Irynotekan	350 mg/m ² co 3 tygodnie	
Oksaliplatyna	85 mg/m ² co 2 tygodnie	
Oksaliplatyna + kwas L-folinowy + fluorouracyl	oksaliplatyna: 85 mg/m ² co 2 tygodnie kwas L-folinowy: 175 mg co 2 tygodnie fluorouracyl: 2800 mg/m ² co 2 tygodnie	

3.5.5. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Ryzyko występowania zdarzenia niepożądanego w porównywanych grupach oceniono na podstawie wyników badania KEYNOTE-966 i badania TOPAZ-1 – tabela poniżej.

Liczbę epizodów zdarzeń niepożądanych określono na podstawie: odsetka pacjentów z danym zdarzeniem, liczby epizodów u pacjenta z danym zdarzeniem, odsetka zdarzeń wymagających hospitalizacji i średniej liczby dni trwania zdarzenia niepożądanego.

Tabela 9. Ryzyko zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

	Pembrolizumab + chemioterapia	chemioterapia	Durwalumab+ chemioterapia*
Odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (źródło: KEYNOTE-966, TOPAZ-1)			
anemia			
obniżenie liczby neutrofilów we krwi			
obniżenie liczby płytek we krwi			
obniżenie liczby białych krwinek we krwi			
Liczba epizodów na pacjenta ze zdarzeniem niepożądanym (źródło: KEYNOTE-966)			
anemia			

	Pembrolizumab + chemioterapia	chemioterapia	Durwalumab + chemioterapia*
obniżenie liczby neutrofilii we krwi			
obniżenie liczby płytek we krwi			
obniżenie liczby białych krwinek we krwi			
% hospitalizacji (źródło: KEYNOTE-966)			
anemia			
obniżenie liczby neutrofilii we krwi			
obniżenie liczby płytek we krwi			
obniżenie liczby białych krwinek we krwi			
Liczba dni trwania zdarzenia (źródło: KEYNOTE-966)			
anemia			
obniżenie liczby neutrofilii we krwi			
obniżenie liczby płytek we krwi			
obniżenie liczby białych krwinek we krwi			

* jak w przypadku wnioskowanej technologii

3.5.6. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z rakiem dróg żółciowych (por. rozdział 12.1.). W ramach przeglądu zidentyfikowano 11 publikacji (KEYNOTE-966 [61], TOPAZ-1 [52], [62], [59], [60], [63], [64], [73], [74], [76], [77])) opisujących 6 źródeł danych.

Tabela 10. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki
1) TOPAZ-1 [49], [62]	Dane EQ-5D-5L z badania TOPAZ-1. Dotyczą wnioskowanej populacji, normy kanadyjskie	PFS: brak danych [52]; 0,797 [62] Progresja: brak danych [52]; 0,679 [62]
2) Ye 2023 [59], Jiang 2024 [63], Liu 2024 [64], Zheng 2023 [76], Zhu 2023 [77]	Analiza ekonomiczna zakładająca wagi użyteczności jak dla raka wątrobowokomórkowego	PFS: 0,76 Progresja: 0,68
3) Luo 2024 [73]	Analiza ekonomiczna zakładająca wagi użyteczności jak dla raka nerki	PFS: 0,79 Progresja: 0,69
4) Kashiwa 2024 [74]	Analiza ekonomiczna zakładająca wagi użyteczności jak dla raka dróg żółciowych przyjętych na potrzeby analizy dla chemioterapii	PFS: 0,69 Progresja: 0,71

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki
5) Zhao 2023 [60]	Analiza ekonomiczna zakładająca wagi użyteczności jak dla raka wątrobowokomórkowego – uwzględniająca zestaw wag użyteczności z innej analizy ekonomicznej	PFS: 0,9 Progresja: 0,4
6) KEYNOTE-966 (dane niepublikowane; por. rozdział 12.4.)	Dane EQ-5D-5L z badania KEYNOTE-966 [61]. Dotyczą wnioskowanej populacji, normy polskie [80]	Wg norm polskich: PFS: ██████ Progresja: ██████

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko dwa źródła informacji dotyczące pacjentów z rakiem dróg żółciowych: wyniki regresji danych kwestionariusza EQ-5D uczestników badania TOPAZ-1 [49], [62] (pacjenci z gruczolakorakiem) oraz wyniki regresji danych kwestionariusza EQ-5D-5L uczestników badania KEYNOTE-966 (dane wejściowe opisane w [61]; wnioskodawca uzyskał wyniki analizy danych z badania KEYNOTE-966 z wykorzystaniem polskich taryf [81]; por. rozdział 12.4.).

Pozostałe odnalezione źródła danych [59], [60], [63], [64], [73], [74], [76], [77] były analizami ekonomicznymi, w ramach których przyjęto pewne założenia dotyczące wag użyteczności pacjentów z rakiem dróg żółciowych: wykorzystano dane pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym, rakiem nerki lub założenia innej analizy ekonomicznej.

Mając na uwadze podobieństwa między populacją wnioskowaną a populacją z badania KEYNOTE-966 (92,5% pacjentów z gruczolakorakiem; wnioskowane wskazanie dla pembrolizumabu zostało zawężone względem zarejestrowanego do subpopulacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych o podtypie histologicznym gruczolakoraka, który w praktyce stanowi około 90% raków dróg żółciowych) oraz dostępność wag użyteczności skalkulowanych z uwzględnieniem taryf polskich, w opracowaniu uwzględniono dane z badania KEYNOTE-966. Wykorzystano wyniki analizy regresji danych EQ-5D-5L z taryfami polskimi opisanymi w [80].

Wykorzystane w analizie podstawowej wagi użyteczności wyniosły: ██████ (95% CI: ██████ N=█████) dla stanu przed progresją oraz ██████ (95% CI: ██████) dla stanu po progresji zgodnie z definicją komitetu centralnego badania KEYNOTE-966.

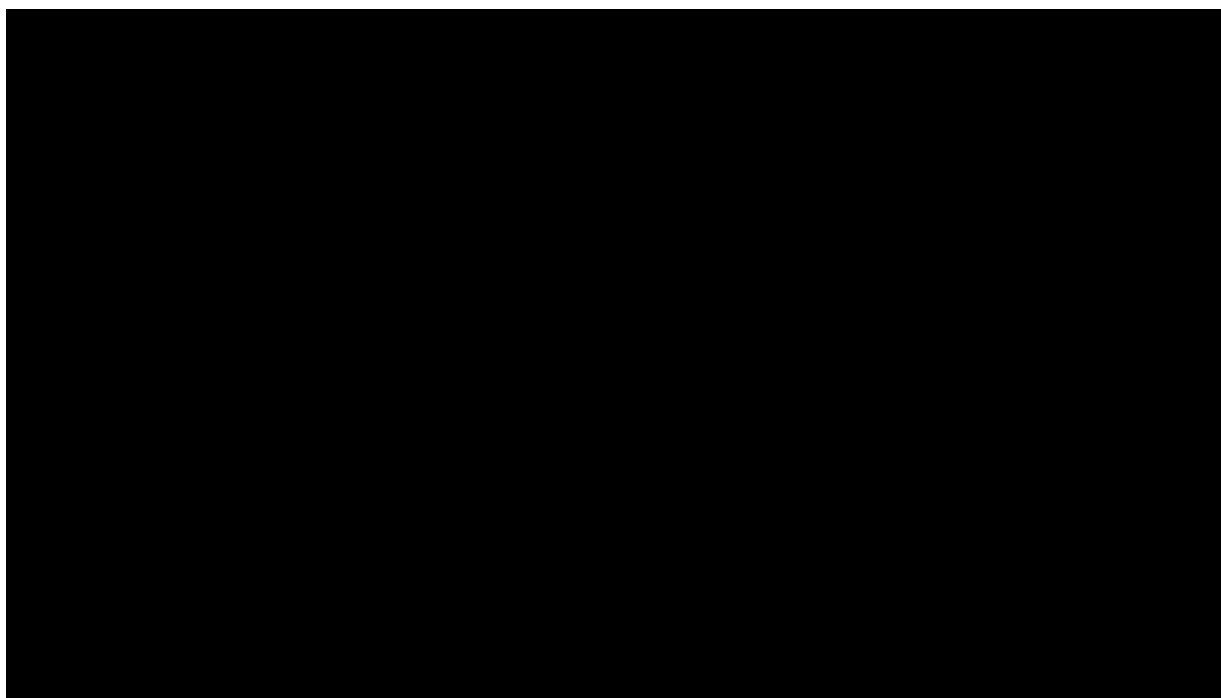
W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie pozostałe źródła informacji. Uwzględniono również wagi użyteczności z badania KEYNOTE-966 zależne od czasu jaki pozostał pacjentom do zgonu (por. rozdział 12.4.).

Mając na uwadze fakt, że ww. wagi użyteczności uwzględniają już potencjalny wpływ zdarzeń niepożądanych (przy obliczeniach uwzględniono wszystkie pomiary EQ-5D, również takie w trakcie zdarzeń niepożądanych) w analizie podstawowej pominięto dodatkową estymację wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji. Zakres wpływu (tj. redukcja wagi użyteczności) oraz okres manifestacji tego wpływu określono na podstawie założeń modelu oryginalnego – wykorzystano określoną na podstawie danych z badania KEYNOTE-966 redukcję wagi użyteczności w trakcie trwania zdarzenia niepożądanego (-0,024 wg taryf polskich; por. rozdział 12.4.) oraz okres występowania danego zdarzenia (przedstawiono w rozdziale 3.5.5.).

W ramach analizy podstawowej dodatkowo uwzględniono korektę wysokości wag użyteczności względem wieku obserwowanej kohorty. W analizie podstawowej uwzględniono ocenę tego efektu na podstawie wyników ważonej regresji logistycznej dopasowanej do danych z badania [47] (uwzględniono osobne modele regresji dla kobiet i dla mężczyzn z wagą określoną na poziomie odwrotności błędu standardowego danych z badania [47]).

Uwzględnione dane przedstawiono poniżej (szczegóły w arkuszu „PL_utility” modelu).



3.5.7. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy kosztów-użyteczności uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu. Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por.

rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.8. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA). Model zawiera funkcje tablic dynamicznych. Może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla Microsoft 365).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badania klinicznego KEYNOTE-966 (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł danych uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) z gemcytabiną i cisplatiną oraz produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) z gemcytabiną i cisplatiną wśród dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych.

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano mierzalnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach klinicznych, przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego porozumienia podziału ryzyka (RSS) dla wnioskowanej technologii (pembrolizumabu); [REDACTED]

Koszt leków refundowanych określono na poziomie: danych z przetargów organizowanych na zakup leków durwalumabu[§], limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (*Acidum levofolinicum*) oraz średniego kosztu jednostkowego w lipcu 2025 roku [34] (dane dostępne w październiku 2025 roku).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych

[§] Informacje od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z przetargów:

- https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,191332,1d1288e8c5ed26bc843c0010e9b29e6d.html
- <https://platformazakupowa.pl/transakcja/947537>
- <https://www.platformazakupowa.pl/transakcja/1045043>
- <https://szpitaloswiecim.ezamawiajacy.pl/pn/szpitaloswiecim/demand/notice/public/142059/details>

specjalnego przeznaczenia żywnościowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania – algorytm wykorzystany przy ocenie większości kategorii kosztu.

Ww. dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze „PL_Costs”, „Parameters”, „Vial Options”, „Drug Acquisition Costs”, „Others”, „Drug costs based on TOT” i „Vial Optimizer”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z rakiem dróg żółciowych w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Dane kosztowe zebrano w czerwcu 2025 roku i częściowo zaktualizowano w październiku 2025 roku.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie wnioskowanej technologii i innych procedur medycznych;
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych;
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) i pozostałe procedury medyczne).

W Polsce nie są publikowane szczegółowe informacje na temat kosztu punktu rozliczeniowego między świadczeniodawcami a NFZ. Tym samym w opracowaniu uwzględniono koszt punktu określony na

podstawie informacji dotyczących świadczeniodawców o najwyższym kontrakcie na dany zakres świadczeń w 2025 roku (dane z Informatora o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>). W przypadku braku cen punktu w umowach za dany zakres świadczeń uwzględniono średnią cenę punktu. Uwzględnione koszty przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.

Zakres świadczeń	Koszt punktu, PLN	Uwagi
hospitalizacje, hepatologia	1,96	Założenie – uwzględniono średnią cenę jednostki sprawozdawczej ryczałtu systemu podstawowego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej [87]
porady hepatolog	1,74	02.1056.001.02 świadczenia w zakresie hepatologii
badania obrazowe	1,56	02.7220.072.02 badania tomografii komputerowej (TK)
Program lekowy	1,77	03.0000.305.02 program lekowy - leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych
Chemioterapia, pobyty	1,77	03.0000.115.02 chemioterapia

Mając na uwadze, iż przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości dla wszystkich danych kosztowych, testując ich wpływ na wyniki w bardzo szerokim zakresie ($\pm 100\%$ wartości podstawowej, tj. od 0 PLN do dwukrotnie wyższej kwoty niż w analizie podstawowej), nie przeprowadzono dodatkowo analiz wrażliwości dla kosztu punktu dla poszczególnych zakresów świadczeń.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „PL_Costs” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 12. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Grupa	Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Źródło	Koszt
	5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	[86]	861,49 PLN
	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu			
	5.08.08.0000271	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (durwalumab) - 1 rok terapii	3 265,60	[85]	5 780,11 PLN
	5.08.08.0000272	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (durwalumab) - 2 i kolejny rok terapii	1 852,00	[85]	3 278,04 PLN
	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*	557,00	[55]	985,89 PLN
	5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	[55]	478,61 PLN
G28	5.51.01.0007028	Nowotwory dróg żółciowych	4207	[84]	8 245,72 PLN
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2988	[84]	5 856,48 PLN

Grupa	Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Źródło	Koszt
G26F	5.51.01.0007046	Choroby dróg żółciowych < 66 r.ż.	3146	[84]	6 166,16 PLN
-	5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481	[83]	750,36 PLN
	5.03.00.0000103	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	969	[83]	1 511,64 PLN
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	[82]	130,50 PLN
PPW1	5.34.00.0000011	PPW1 Świadczenie pielęgniarstwa lub położnej 1	17	[82]	29,58 PLN

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków przedstawione poniżej.

Tabela 13. Uwzględnione koszty jednostkowe leków.

	Jednostka	Koszt jednostki, NFZ	Koszt, pacjent	Źródło
Kapecytabina (500 mg)	opakowanie 120 tabl. po 500 mg	173,59 PLN	0,00 PLN	średni koszt w lipcu 2025 [34]
Cisplatyna (50 mg)	fiolka 50 mg	31,28 PLN	0,00 PLN	średni koszt w lipcu 2025 [34]
Durwalumab (500 mg)	fiolka 500 mg	5 624,00 PLN	0,00 PLN	dane z przetargów**
Fluorouracyl (1000 mg)	fiolka 1000 mg	13,03 PLN	0,00 PLN	średni koszt w lipcu 2025 [34]
Gemcytabina (2000 mg)	fiolka 2000 mg	137,55 PLN	0,00 PLN	średni koszt w lipcu 2025 [34]
Irynotekan (40 mg)	fiolka 40 mg	9,17 PLN	0,00 PLN	średni koszt w lipcu 2025 [34]
Kwas L-folinowy (350 mg)	fiolka 350 mg	119,80 PLN	0,00 PLN	średni koszt oficjalny, część C [37]
Oksyplatyna (100 mg)	fiolka 100 mg	46,52 PLN	0,00 PLN	średni koszt w lipcu 2025 [34]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

** Informacje od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z przetargów:

- https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,191332,1d1288e8c5ed26bc843c0010e9b29e6d.html
- <https://platformazakupowa.pl/transakcja/947537>
- <https://www.platformazakupowa.pl/transakcja/1045043>
- <https://szpitaloswiecim.ezamawiajacy.pl/pn/szpitaloswiecim/demand/notice/public/142059/details>

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” (por. rozdział 2.1).

W analizie uwzględniono wnioskowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDAKTOWANE]. Uwzględniono również proponowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) polegające na [REDAKTOWANE].

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

Tabela 14. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Keytruda®.

	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
	1 fioł. 4 ml (100 mg)	1 fioł. 4 ml (100 mg)
Grupa limitowa	„1143.0, Pembrolizumab” lub nowa grupa (por. rozdział 2.1.)	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatne (0%)	
Cena zbytu netto*	[REDAKTOWANE]	
Urzędowa cena zbytu	[REDAKTOWANE]	
Cena hurtowa brutto	[REDAKTOWANE]	
Limit finansowania	[REDAKTOWANE]	
Kwota refundacji NFZ	[REDAKTOWANE]	
Odpłatność świadczeniobiorcy	0 PLN	0 PLN

* bez VAT i marży hurtowej.

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że koszt brutto jednego mg pembrolizumabu wynosi [REDAKTOWANE]. Koszt brutto jednego mg pembrolizumabu w ramach wariantu z RSS wyniósł [REDAKTOWANE]. Zaproponowany RSS zapewnia [REDAKTOWANE].

3.6.3. KOSZT PODAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA I LINII

Koszt podawania i monitorowania porównywanych interwencji określono analogicznie jak miało to miejsce w analizie dla durwalumabu stosowanego w leczeniu raka dróg żółciowych [49].

Koszt podawania leków w ramach programu lekowego (grupa pembrolizumabu i grupa durwalumabu) i samej chemioterapii określono z uwzględnieniem odpowiednio produktów rozliczeniowych: 5.08.07.0000003 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (861,49 PLN) [86] i 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (985,89 PLN) [55].

Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz w aktualnie realizowanym programie lekowym dla durwalumabu w opracowaniu założono, że aktualny roczny ryczałt za diagnostykę w programie leczenia rak dróg żółciowych [85] dotyczyć będzie również programu realizowanego dla wnioskowanej technologii (5.08.08.0000271 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (durwalumab) - 1 rok terapii”; 5.08.08.0000272 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (durwalumab) - 2 i kolejny rok terapii”).

Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym wyniósł: 3 278,04 PLN w 1. roku realizacji programu oraz 985,89 PLN w kolejnych latach. Koszt ten został przypisany wyłącznie do pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem lub durwalumabem.

W przypadku samej chemioterapii (wariant analizy wrażliwości) również uwzględniono koszt jej monitorowania na poziomie kosztu świadczenia 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (478,61 PLN) [55] rozliczanego co 2 miesiące.

3.6.4. KOSZT LEKÓW I LINII I KOLEJNYCH LINII LECZENIA

Koszt leków refundowanych określono na poziomie: danych z przetargów organizowanych na zakup leków durwalumabu^{††}, limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (*Acidum levofolinicum*) oraz średniego kosztu jednostkowego w lipcu 2025 roku [34] (dane dostępne w październiku 2025 roku). Przy ocenie kosztów chemioterapii 1. linii (gemcytabina, cisplatyna) wykorzystano dawkowanie tych leków z badania KEYNOTE-966 lub badania TOPAZ-1 (szczegóły w rozdziale 2.2.).

^{††} Informacje od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z przetargów:

- https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,191332,1d1288e8c5ed26bc843c0010e9b29e6d.html
- <https://platformazakupowa.pl/transakcja/947537>
- <https://www.platformazakupowa.pl/transakcja/1045043>
- <https://szpitaloswiecim.ezamawiajacy.pl/pn/szpitaloswiecim/demand/notice/public/142059/details>

Tabela 15. Koszt leków I linii.

	Dawka w cyklu, mg	Jedn.	RDI	Tygodnie w cyklu	Koszt leku w cyklu	Koszt podawania w cyklu	Koszt monitorowania w cyklu
Sama chemioterapia (analiza wrażliwości)							
Cisplatyna	25	mg/m ²	0,922	3			165,11 PLN
Gemcytabina	1000	mg/m ²	0,868	3			
Durwalumab + chemioterapia							
Cisplatyna	25	mg/m ²	0,938	3	28,16 PLN	985,89 PLN	
Durwalumab do 8 cyklu	1500	mg	1	3	16 872,00 PLN	861,49 PLN	332,33 PLN
Durwalumab, kolejne cykle	1500	mg	1	4	16 872,00 PLN	861,49 PLN	443,10 PLN
Gemcytabina	1000	mg/m ²	0,938	3	123,79 PLN	985,89 PLN	
Pembrolizumab + chemioterapia							
Cisplatyna	25	mg/m ²	0,907	3	28,16 PLN	985,89 PLN	
Gemcytabina	1000	mg/m ²	0,854	3	123,79 PLN	985,89 PLN	
Pembrolizumab	200	mg		3			332,33 PLN

W opracowaniu uwzględniono koszt kolejnych linii leczenia określony na podstawie dostępnych informacji z badania KEYNOTE-966 oraz opublikowanych informacji (por. rozdział 3.5.4.).

Koszt podawania leków kolejnych linii określono na podstawie liczby podań leku dożylnego w danym tygodniu cyklu (zgodnie z przyjętym dawkowaniem – por. rozdział 3.5.4.) oraz kosztu produktu rozliczeniowego NFZ o kodzie 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (985,89 PLN) [55].

Tabela 16. Koszt leczenia kolejnych linii.

Schemat	Lek	Dawka w cyklu	Jedn.	RDI	Tygodnie w cyklu	Koszt leku w cyklu	Koszt podawania w cyklu
Kapecytabina	Kapecytabina	17500	mg/m ²	1	3	91,13 PLN	0,00 PLN
Cisplatyna	Cisplatyna	100	mg/m ²	1	3	112,62 PLN	985,89 PLN
Fluorouracyl	Fluorouracyl	500	mg/m ²	1	8	11,73 PLN	985,89 PLN
Gemcytabina	Gemcytabina	1000	mg/m ²	1	4	123,79 PLN	985,89 PLN
Irynotekan	Irynotekan	350	mg/m ²	1	3	144,38 PLN	985,89 PLN
Oksaliplatyna	Oksaliplatyna	85	mg/m ²	1	2	71,17 PLN	985,89 PLN
Oksaliplatyna + kwas L-folinowy + fluorouracyl	Fluorouracyl	2800	mg/m ²	1	2	65,69 PLN	1 971,78 PLN
	kwas L-folinowy	175	mg	1	2	59,90 PLN	985,89 PLN
	Oksaliplatyna	85	mg/m ²	1	2	71,17 PLN	985,89 PLN

W celu określenia całkowitego kosztu leczenia kolejnej linii ww. koszt pomnożono przez średni okres leczenia (por. rozdział 3.5.4.).

W obliczeniach pominięto koszt niewykorzystanej części leków z uwagi na sposób rozliczania tych leków w warunkach polskich.

3.6.5. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji).

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [84].

Zdarzenie	Koszt, NFZ	ICD-10	Uwzględnione świadczenie
anemia	5 856,48 PLN	D64	S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/
obniżenie liczby neutrofilów we krwi	5 856,48 PLN	D70	S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/
obniżenie liczby płytek we krwi	5 856,48 PLN	D69.6	założenie
obniżenie liczby białych krwinek we krwi	5 856,48 PLN	D72.8	założenie

Przyjęto brak dodatkowego kosztu dla zdarzeń niepożądanych niewymagających hospitalizacji.

3.6.6. KOSZT STANDARDOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

W opracowaniu uwzględniono konsultacje lekarskie, badania podstawowe i badania obrazowe, jako składniki dodatkowej opieki medycznej nad pacjentami z analizowanej populacji.

Z powodu braku informacji na temat zużycia zasobów medycznych w praktyce klinicznej w Polsce w opracowaniu uwzględniono założenia dotyczące innych modeli dla pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

Uwzględnione miesięczne częstotliwości badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Tygodniowa częstotliwość wykorzystania zasobów medycznych w ramach standardowej opieki.

	„PFS”	„Progresja”
Konsultacje z lekarzem	0,053798	0,053798
Badania podstawowe (np. krwi)	W obrębie produktów rozliczeniowych dotyczących konsultacji z lekarzem	W obrębie produktów rozliczeniowych dotyczących konsultacji z lekarzem
Tomografia komputerowa	0,019165	0,019165

W analizie podstawowej uwzględniono dane z modelu oryginalnego opracowane na podstawie danych dotyczących warunków brytyjskich [79].

Założono, że wizyty ambulatoryjne i badania podstawowe rozliczane będą w ramach grupy W12 (130,50 PLN) [82], a koszt badania obrazowego ustalono na poziomie kosztu świadczenia „TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym” (5.03.00.0000116; 750,36 PLN) [83] (analogicznie jak w analizach dla durwalumabu [49]).

W ramach analizy podstawowej określono, że tygodniowy koszt opieki standardowej wynosił: 21,40 PLN w stanie „PFS” oraz w stanie „Progresja”.

Mając na uwadze niekorzystne rokowania pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono dodatkowo hospitalizację pacjenta w momencie wystąpienia progresji choroby. Koszt tej hospitalizacji określono na poziomie 7 320,18 PLN (hospitalizacja wg grupy G28) [84].

3.6.7. KOSZT OPIEKI KOŃCA ŻYCIA

W ramach analizy uwzględniono koszt opieki końca życia oceniony w analogiczny sposób jak w modelu przedkładanym Agencji w 2023 roku dla durwalumabu stosowanego w leczeniu raka dróg żółciowych [49]. Raportowany dla 2017 roku koszt opieki końca życia na poziomie 12 638,06 PLN [53] zaktualizowano do wartości z 2025 roku z uwzględnieniem rocznych wskaźników ogólnych cen towarów i usług wg danych GUS [68]. Koszt ten określono na poziomie ██████████ (szczegóły w arkuszu „PL_Costs” modelu).

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3] a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz komplementarne do tego scenariusza wartości stóp dyskontowych (+100% wartości z analizy

podstawowej, tj. 7% i 10% dla odpowiednio stopy dyskontowanej dla efektów i stopy dyskontowej dla kosztów).

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

W analizie wrażliwości uwzględniono samą chemioterapię w miejsce komparatora. Porównano wnioskowaną technologię z samą chemioterapią ze względu na dostępność danych klinicznych dla wnioskowanej technologii (grupy badania KEYNOTE-966). Uwzględniony dodatkowy schemat odzwierciedlał praktykę kliniczną w Polsce przed wprowadzeniem durwalumabu do programu B.5., tj. przed październikiem 2024 roku.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabelach poniżej.

Tabela 19. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Horyzont czasowy analizy: 3 lata - maksymalny	3 lata [70]
DSA 02		41 lat
DSA 03	Stopy dyskontowe: ±100%	-100% (stopy = 0%)
DSA 04		+100% (stopy dwukrotnie wyższe)
DSA 05	Schemat dawkowania 400 mg co 6 tyg. u 50%	
DSA 06	Schemat dawkowania 400 mg co 6 tyg. u 100%	
DSA 07	Bez korekty połowy cyklu	
DSA 08	Bez ryzyka zgonu osób z populacji generalnej	
DSA 09	Pomiń utratę użyteczności z wiekiem	
DSA 10	QALY na podstawie danych dotyczących czasu do zgonu	
DSA 11	Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi: uwzględniona	
DSA 12	Pomiń koszt zdarzeń niepożądanych	
DSA 13	Pomiń koszt opieki medycznej	
DSA 14	Pomiń koszt opieki końca życia	
DSA 15	Pomiń koszt kolejnych linii leczenia	
DSA 16	Opcjonalna metoda oceny utraty użyteczności z wiekiem	
DSA 17	RDI leków: 95% CI	95% LCI
DSA 18		95% UCI

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 19	RDI=100% dla pembrolizumabu	
DSA 20	Opcjonalne zestawy wag użyteczności	Ye 2023 [59], Jiang 2024 [63], Liu 2024 [64], Zheng 2023 [76], Zhu 2023 [77]
DSA 21		Zhao 2023 [60]
DSA 22		Luo 2024 [73]
DSA 23		Kashiwa 2024 [74]
DSA 24		TOPAZ-1, UK [62]
DSA 25	Opcjonalne modele OS (wszystkie ramiona)	Wykładniczy
DSA 26		Uogólniony gamma
DSA 27		Gompertz
DSA 28		Log-logistyczny
DSA 29		Log-normalny
DSA 30		Weibulla
DSA 31		Gamma
DSA 32	Opcjonalne modele PFS (wszystkie ramiona)	Wykładniczy
DSA 33		Uogólniony gamma
DSA 34		Gompertz
DSA 35		Log-logistyczny
DSA 36		Log-normalny
DSA 37		Weibulla
DSA 38		Gamma
DSA 39	Opcjonalne modele czasu leczenia (wszystkie ramiona)	Wykładniczy
DSA 40		Uogólniony gamma
DSA 41		Gompertz
DSA 42		Log-logistyczny
DSA 43		Log-normalny
DSA 44		Weibulla
DSA 45		Gamma
DSA 46	OS: modele ze splajnem	Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem dla funkcji hazardu
DSA 47		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami dla funkcji hazardu
DSA 48		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami dla funkcji hazardu
DSA 49		Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem opartym na rozkładzie normalnym
DSA 50		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami opartym na rozkładzie normalnym
DSA 51		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami opartym na rozkładzie normalnym
DSA 52		Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem opartym na rozkładzie logitowym
DSA 53		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami opartym na rozkładzie logitowym
DSA 54		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami opartym na rozkładzie logitowym
DSA 55	PFS: modele ze splajnem	Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem dla funkcji hazardu
DSA 56		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami dla funkcji hazardu
DSA 57		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami dla funkcji hazardu
DSA 58		Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem opartym na rozkładzie normalnym
DSA 59		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami opartym na rozkładzie normalnym
DSA 60		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami opartym na rozkładzie normalnym
DSA 61		Model przeżycia ze splajnem z 1 węzłem opartym na rozkładzie logitowym
DSA 62		Model przeżycia ze splajnem z 2 węzłami opartym na rozkładzie logitowym
DSA 63		Model przeżycia ze splajnem z 3 węzłami opartym na rozkładzie logitowym

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 64	Modele przeżycia na leczeniu (czas leczenia): dane Kaplana-Meiera + model	
DSA 65	Uwzględnione różnice vs durwalumab: MAIC lub NMA	MAIC Bucher
DSA 66		MAIC kontrast
DSA 67		NMA
DSA 68	Koszt monitorowania i podawania (chemioterapia): ±100%	-100% (brak kosztu)
DSA 69		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 70	Koszt monitorowania i podawania (program): ±100%	-100% (brak kosztu)
DSA 71		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 72	Koszt progresji (jednorazowy): ±100%	-100% (brak kosztu)
DSA 73		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 74	Koszt zdarzeń niepożądanych: ±100%	-100% (brak kosztu)
DSA 75		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 76	Liczba zdarzeń niepożądanych u pacjenta: 95% CI	95% LCI
DSA 77		95% UCI
DSA 78	% hospitalizacji w wyniku zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI
DSA 79		95% UCI
DSA 80	% ze zdarzeniem niepożądanym: 95% CI	95% LCI
DSA 81		95% UCI
DSA 82	Charakterystyki wejściowe pacjentów: 95% CI	95% LCI
DSA 83		95% UCI
DSA 84	Koszt opieki w stanach: ±100%	-100% (brak kosztu)
DSA 85		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 86	Waga użyteczności stanu "Progresja": 95% CI	95% LCI
DSA 87		95% UCI
DSA 88	Waga użyteczności stanu "Przed progresją": 95% CI	95% LCI
DSA 89		95% UCI
DSA 90	Zużycie zasobów medycznych w stanach: 95% CI	95% LCI
DSA 91		95% UCI
DSA 92	% kolejnych linii leczenia: 95% CI	95% LCI
DSA 93		95% UCI
DSA 94	Koszt opieki końca życia: ±100%	-100% (brak kosztu)
DSA 95		+100% (dwukrotnie wyższy)
DAS 96	Stosowanie gemcytabiny jak w badaniu KN-966 (bez ograniczenia do 8 cykli)	

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu około ±50% wartości parametru (SE na poziomie 25%) w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów, dla których nie było możliwe precyzyjne określenie zakresu zmienności oraz parametrów odpowiadających za aspekty jednoznacznie niepotwierdzone na podstawie dowodów naukowych o najwyższej wiarygodności w deterministycznej analizie wrażliwości ustalono zakres zmienności na poziomie ±100% wartości analizy podstawowej (tj. od 0 do dwukrotnej wartości przyjętej w analizie podstawowej).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych zasobów medycznych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „Parameters” modelu).

W przypadku parametrów, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności przyjęto SE na poziomie 25% wartości tego parametru (zakres zmienności ustalony na poziomie 95% CI wynoszący około $\pm 50\%$ wartości podstawowej przy $SE=25\%$)

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 20. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło					
Horyzont czasowy	Dożywotni (40 lat)	Wytyczne AOTMiT [1], założenia					
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, od 1. cyklu analizy kosztów-użyteczności						
Próg opłacalności	217 641 PLN za dodatkowy QALY						
Perspektywa ekonomiczna	Płatnik publiczny = płatnik publiczny i świadczeniobiorca						
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności vs sama chemioterapia Analiza minimalizacji kosztów vs durwalumab + chemioterapia	Analiza kliniczna [41]					
Koszt wnioskowanej technologii	Cena zbytu netto równa: ██████████ Cena dla świadczeniodawców: ██████████	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37]; Wnioskodawca					
Wejściowe charakterystyki chorych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek (lata)</th> <td rowspan="4">██████████</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>Odsetek mężczyzn</th> </tr> <tr> <th>Masa ciała (kg)</th> </tr> <tr> <th>Powierzchnia ciała (m2)</th> </tr> </tbody> </table>	Wiek (lata)	██████████	Odsetek mężczyzn	Masa ciała (kg)	Powierzchnia ciała (m2)	Badanie KEYNOTE-966 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej)
Wiek (lata)	██████████						
Odsetek mężczyzn							
Masa ciała (kg)							
Powierzchnia ciała (m2)							
Koszt niewykorzystanej części opakowań leków	Pominięto	Założenia modelu analizy ekonomicznej					
Ekstrapolacja OS i PFS	Parametryczne funkcje przeżycia dopasowane do wyników badania KEYNOTE-966 Korekta OS względem przeżycia osób z populacji generalnej Polski (ryzyko zgonu nie niższe od tego dla osób z populacji generalnej)	Badanie KEYNOTE-966 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej) Tablice trwania życia w 2023, GUS [46]					
Zdarzenia niepożądane		Badanie KEYNOTE-966 (dane dostarczone z modelem analizy)					

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło
	Pembrolizumab + chemioterapia	chemioterapia	Durwalumab+chemioterapia*	
	Odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym (źródło: KEYNOTE-966, TOPAZ-1)			ekonomicznej) i badanie TOPAZ-1
	anemia			
	obniżenie liczby neutrofilii we krwi			
	obniżenie liczby płytek we krwi			
	obniżenie liczby białych krwinek we krwi			
	Liczba epizodów na pacjenta ze zdarzeniem niepożądanym (źródło: KEYNOTE-966)			
	anemia			
	obniżenie liczby neutrofilii we krwi			
	obniżenie liczby płytek we krwi			
	obniżenie liczby białych krwinek we krwi			
	% hospitalizacji (źródło: KEYNOTE-966)			
	anemia			
	obniżenie liczby neutrofilii we krwi			
	obniżenie liczby płytek we krwi			
	obniżenie liczby białych krwinek we krwi			
	Liczba dni trwania zdarzenia (źródło: KEYNOTE-966)			
	anemia			
	obniżenie liczby neutrofilii we krwi			

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="577 312 875 373">obniżenie liczby płytek we krwi</td> <td data-bbox="875 312 1756 373" rowspan="2" style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 373 875 434">obniżenie liczby białych krwinek we krwi</td> </tr> </table>	obniżenie liczby płytek we krwi		obniżenie liczby białych krwinek we krwi	
obniżenie liczby płytek we krwi					
obniżenie liczby białych krwinek we krwi					
<p>Dawkowanie wnioskowanej technologii i komparatorów</p>	<p style="text-align: center;">Wnioskowana technologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie pembrolizumabu w dawce 200 mg na podanie co 3 tygodnie (w analizie podstawowej uwzględniono 0% wykorzystanie schematu 400 mg co 6 tygodni zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-966) do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby; • stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli; • stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli. <p style="text-align: center;">Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie durwalumabu w dawce 1 500 mg na podanie co 3 tygodnie przez pierwszych 8 cykli oraz co 4 tygodnie w kolejnych cyklach terapii do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby; • stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli; • stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli. <p style="text-align: center;">Schemat dodatkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby; • stosowanie cisplatyny w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, przez 8 cykli. <p style="text-align: center;">Czas leczenia na podstawie danych z badania KEYNOTE-966 (modele przeżycia)</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 20px; margin-top: 10px;"></div>	<p>Badanie KEYNOTE-966 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej) i badanie TOPAZ-1</p>			

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło
Dawkowanie i rodzaj terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia		Pembrolizumab + chemioterapia	chemioterapia	Durwalumab+chemioterapia*
	% wykorzystania w przeliczeniu na pacjenta			
	Kapecytabina			
	Cisplatyna			
	Fluorouracyl			
	Gemcytabina			
	Irynotekan			
	Oksaliplatyna			
	Oksaliplatyna + kwas L-folinowy + fluorouracyl			
	Średnia długość stosowania (dni)			
	Kapecytabina			
	Cisplatyna			
	Fluorouracyl			
	Gemcytabina			
	Irynotekan			
Oksaliplatyna				
Oksaliplatyna + kwas L-folinowy + fluorouracyl **				
Schemat leczenia		Dawkowanie		
Kapecytabina		17 500 mg/m ² co 3 tygodnie		
Cisplatyna		100 mg/m ² co 3 tygodnie		
				Badanie KEYNOTE-966 (dane dostarczone z modelem analizy ekonomicznej), założenia

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło																											
	Fluorouracyl	500 mg/m ² co 8 tygodnie																												
	Gemcytabina	1 000 mg/m ² co 4 tygodnie																												
	Irynotekan	350 mg/m ² co 3 tygodnie																												
	Oksaliplatyna	85 mg/m ² co 2 tygodnie																												
	Oksaliplatyna + kwas L-folinowy + fluorouracyl	oksaliplatyna: 85 mg/m ² co 2 tygodnie kwas L-folinowy: 175 mg co 2 tygodnie fluorouracyl: 2800 mg/m ² co 2 tygodnie																												
Koszt podawania leków	861,49 PLN za podanie w programie lekowym 985,89 PLN za podanie chemioterapii Koszt monitorowania: <ul style="list-style-type: none"> Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym wyniósł: 3 278,04 PLN w 1. roku realizacji programu oraz 985,89 PLN w kolejnych latach. Koszt ten został przypisany wyłącznie do pacjentów kontynuujących leczenie pembrolizumabem lub durwalumabem. W przypadku samej chemioterapii uwzględniono koszt monitorowania na poziomie 478,61 PLN co 2 miesiące. 		Założenia (analogiczne jak w [49]), [55], [60], [61]																											
Koszt jednostkowy leków refundowanych	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Jednostka</th> <th>Koszt jednostki, NFZ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kapcytabina (500 mg)</td> <td>opakowanie 120 tabl. po 500 mg</td> <td>173,59 PLN</td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna (50 mg)</td> <td>fiolka 50 mg</td> <td>31,28 PLN</td> </tr> <tr> <td>Durwalumab (500 mg)</td> <td>fiolka 500 mg</td> <td>5 624,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Fluorouracyl (1000 mg)</td> <td>fiolka 1000 mg</td> <td>13,03 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina (2000 mg)</td> <td>fiolka 2000 mg</td> <td>137,55 PLN</td> </tr> <tr> <td>Irynotekan (40 mg)</td> <td>fiolka 40 mg</td> <td>9,17 PLN</td> </tr> <tr> <td>Kwas L-folinowy (350 mg)</td> <td>fiolka 350 mg</td> <td>119,80 PLN</td> </tr> <tr> <td>Oksaliplatyna (100 mg)</td> <td>fiolka 100 mg</td> <td>46,52 PLN</td> </tr> </tbody> </table>			Jednostka	Koszt jednostki, NFZ	Kapcytabina (500 mg)	opakowanie 120 tabl. po 500 mg	173,59 PLN	Cisplatyna (50 mg)	fiolka 50 mg	31,28 PLN	Durwalumab (500 mg)	fiolka 500 mg	5 624,00 PLN	Fluorouracyl (1000 mg)	fiolka 1000 mg	13,03 PLN	Gemcytabina (2000 mg)	fiolka 2000 mg	137,55 PLN	Irynotekan (40 mg)	fiolka 40 mg	9,17 PLN	Kwas L-folinowy (350 mg)	fiolka 350 mg	119,80 PLN	Oksaliplatyna (100 mg)	fiolka 100 mg	46,52 PLN	Dane przetargowe, limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (<i>Acidum levofofolicum</i>) oraz średniego kosztu jednostkowego w lipcu 2025 roku [34]
	Jednostka	Koszt jednostki, NFZ																												
Kapcytabina (500 mg)	opakowanie 120 tabl. po 500 mg	173,59 PLN																												
Cisplatyna (50 mg)	fiolka 50 mg	31,28 PLN																												
Durwalumab (500 mg)	fiolka 500 mg	5 624,00 PLN																												
Fluorouracyl (1000 mg)	fiolka 1000 mg	13,03 PLN																												
Gemcytabina (2000 mg)	fiolka 2000 mg	137,55 PLN																												
Irynotekan (40 mg)	fiolka 40 mg	9,17 PLN																												
Kwas L-folinowy (350 mg)	fiolka 350 mg	119,80 PLN																												
Oksaliplatyna (100 mg)	fiolka 100 mg	46,52 PLN																												

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło																				
Koszt opieki standardowej	Koszt w momencie progresji: 8 245,72 PLN (hospitalizacja w grupie G28) Zużycie zasobów medycznych: <ul style="list-style-type: none"> • tomografia komputerowa: 0,019165 na tydzień (stan „PFS” i stan „Progresja”) • konsultacja onkologiczna: 0,053798 na tydzień (stan „PFS” i stan „Progresja”) Koszt tomografii komputerowej: 750,36 PLN (5.03.00.0000116) Koszt konsultacji onkologicznej: 130,50 PLN (W12)				Dane UK dostarczone wraz z modelem [79] Założenie [49], [82], [83], [84]																				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie</th> <th>Koszt, NFZ</th> <th>ICD-10</th> <th>Uwzględnione świadczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>anemia</td> <td>5 856,48 PLN</td> <td>D64</td> <td>S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/</td> </tr> <tr> <td>obniżenie liczby neutrofilów we krwi</td> <td>5 856,48 PLN</td> <td>D70</td> <td>S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/</td> </tr> <tr> <td>obniżenie liczby płytek we krwi</td> <td>5 856,48 PLN</td> <td>D69.6</td> <td>założenie</td> </tr> <tr> <td>obniżenie liczby białych krwinek we krwi</td> <td>5 856,48 PLN</td> <td>D72.8</td> <td>założenie</td> </tr> </tbody> </table>				Zdarzenie	Koszt, NFZ	ICD-10	Uwzględnione świadczenie	anemia	5 856,48 PLN	D64	S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/	obniżenie liczby neutrofilów we krwi	5 856,48 PLN	D70	S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/	obniżenie liczby płytek we krwi	5 856,48 PLN	D69.6	założenie	obniżenie liczby białych krwinek we krwi	5 856,48 PLN	D72.8	założenie	Założenia, [84]
Zdarzenie	Koszt, NFZ	ICD-10	Uwzględnione świadczenie																						
anemia	5 856,48 PLN	D64	S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/																						
obniżenie liczby neutrofilów we krwi	5 856,48 PLN	D70	S06, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/																						
obniżenie liczby płytek we krwi	5 856,48 PLN	D69.6	założenie																						
obniżenie liczby białych krwinek we krwi	5 856,48 PLN	D72.8	założenie																						
Wagi użyteczności	PFS: ██████ Progresja: ██████ Uwzględniono wpływ wieku na wysokość wag użyteczności Pominięto wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia				EQ-5D-5L, Taryfy polskie, KEYNOTE-966																				

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skrószycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej: zestawienie kosztów konsekwencji oraz analiza inkrementalna.

		Pembrolizumab + chemioterapia	Durwalumab + chemioterapia	vs Durwalumab + chemioterapia
Lata życia				
Lata życia bez progresji				
Lata życia skorygowane o jakość, QALY				
Łączny koszt leków	bez RSS			
	z RSS			
Koszt pembrolizumabu	bez RSS			
	z RSS			
Koszt durwalumabu, cisplatyny, gemcytabiny				
Koszt podawania i monitorowania				
Koszt opieki w stanach				
Koszt końca życia				
Koszt zdarzeń niepożądanych				
Koszt kolejnych linii leczenia				
Koszt całkowity	bez RSS			
	z RSS			
Średni współczynnik kosztów-użyteczności, ACUR (PLN/QALY)	bez RSS			
	z RSS			
Inkrementalny współczynnik kosztów- użyteczności, ICUR (PLN/dodatkowy QALY)	bez RSS			
	z RSS			
Inkrementalna korzyść monetarna netto, INMB	bez RSS			
	z RSS			

Tabela 22. Progowe ceny wnioskowanej technologii, PLN.

		art. 13. ust 3 ustawy (zrównanie kosztu leków)	ICUR= 217 641 PLN
Progowa cena zbytu netto	bez RSS		
Progowa cena efektywna dla płatnika	z RSS		

Przeprowadzone modelowanie wykazało, że stosowanie pembrolizumabu z gemcytabiną i cisplatiną będzie tak samo skuteczne, ale tańsze od stosowania durwalumabu z gemcytabiną i cisplatiną.

W ramach analizy kosztów-użyteczności ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Keytruda® w leczeniu dorosłych pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

- związane taką samą liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem durwalumabu z gemcytabiną i cisplatiną;
- [redacted] w wariancie bez RSS;
- [redacted] w wariancie z RSS.

Wykazano zasadność ekonomiczną stosowania wnioskowanej technologii w miejsce aktualnie refundowanego schematu leczenia durwalumabu z gemcytabiną i cisplatiną (wnioskowana technologia jest tak samo skuteczna i tańsza od tego komparatora).

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „DSA” i „Tornado diagram” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

Diagramy tornado przedstawiono poniżej.

Przerwaną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 217 641 PLN za dodatkowy QALY.





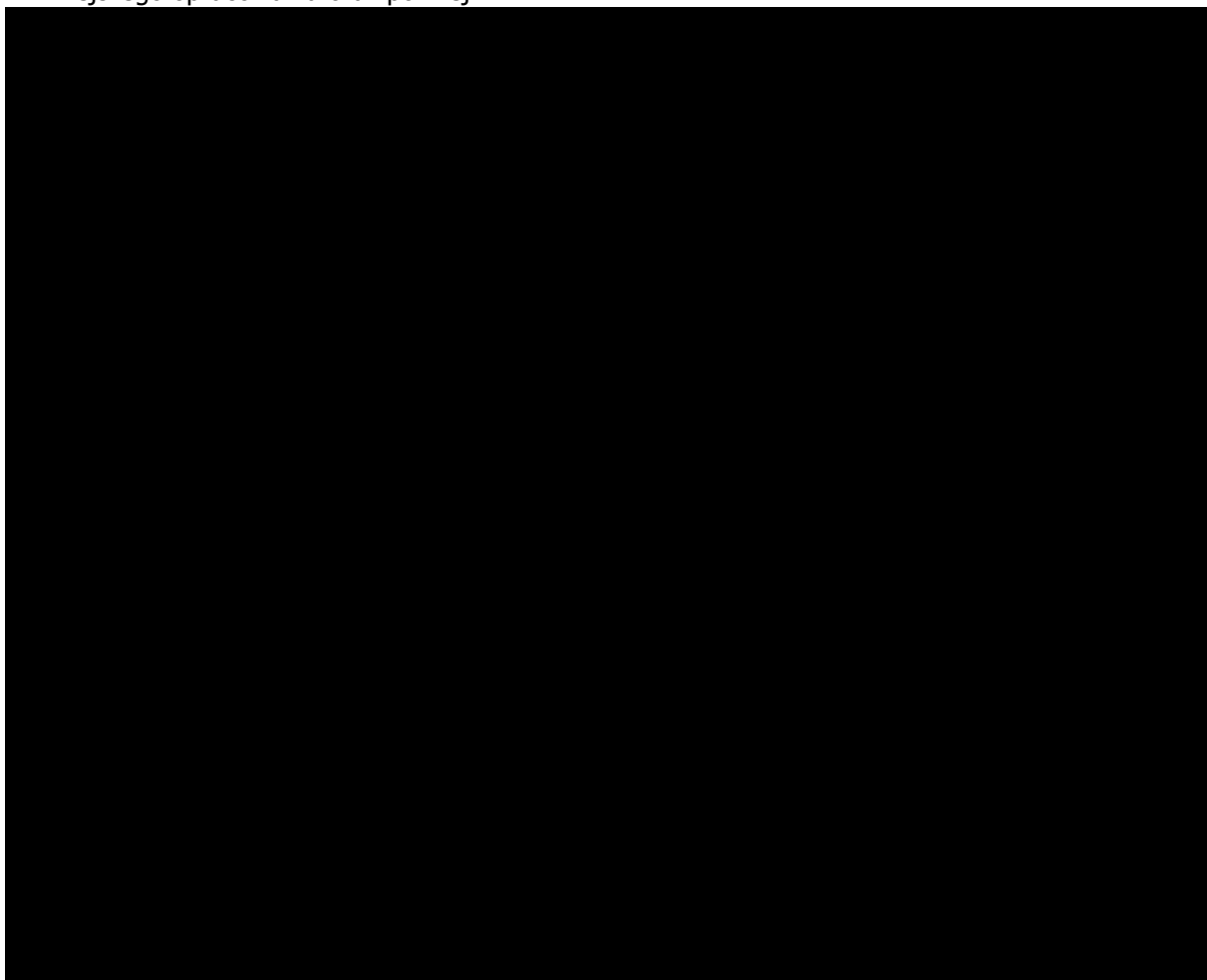
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej w żadnym z 96 realizowanych scenariuszy analizy wrażliwości.

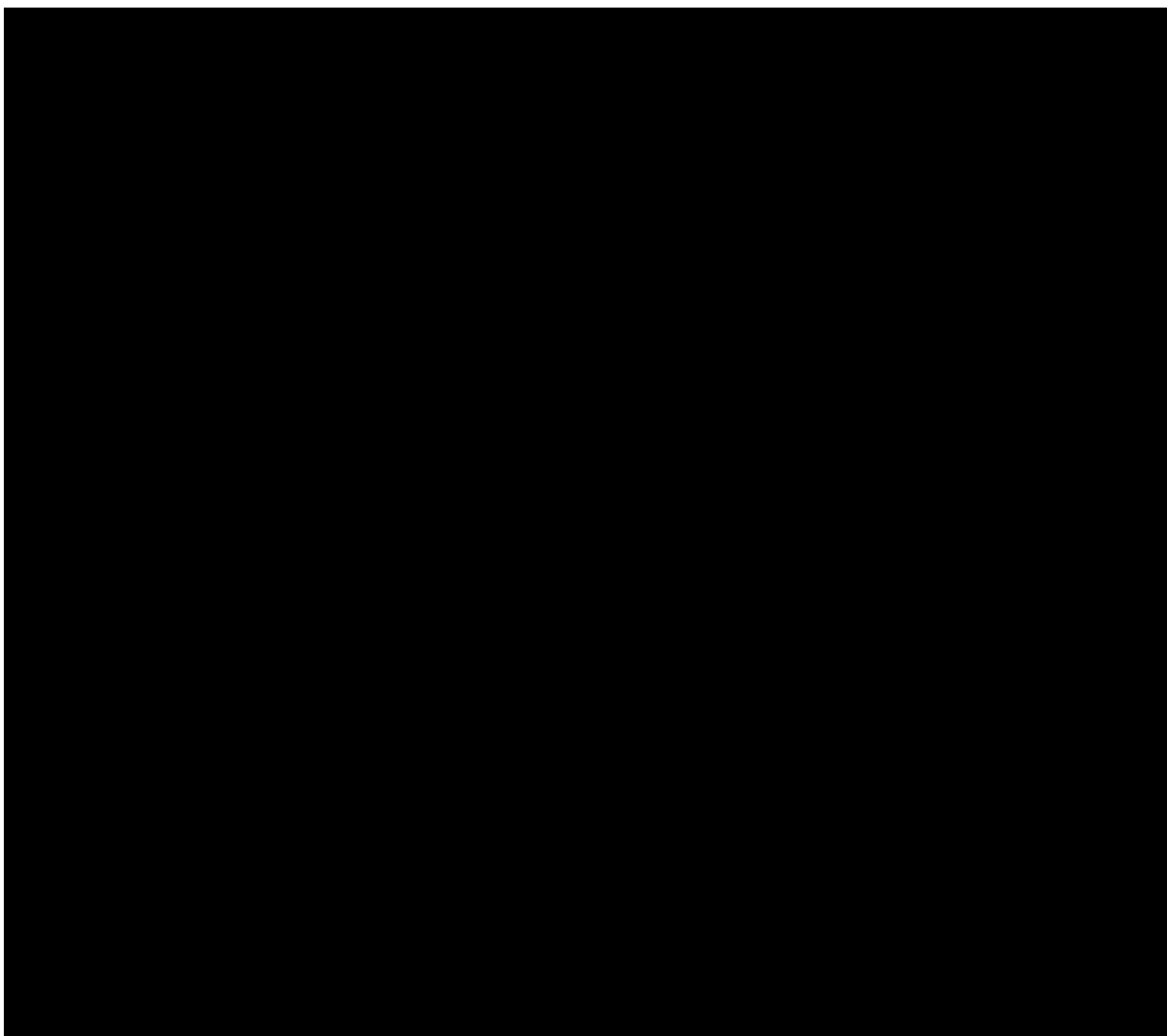
Wykazano, że nawet w sytuacji uwzględnienia nieistotnych statystycznie różnic w skuteczności między wnioskowaną technologią a durwalumabem, stosowanie wnioskowanej technologii będzie nadal opłacalne względem stosowania durwalumabu (będzie mniej skuteczne, ale również tańsze, z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności w zakresie od [REDACTED] do [REDACTED] w zależności od uwzględnionych źródeł danych na temat porównań pośrednich).

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.



[REDACTED]



Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% LCI	95% UCI
Wariant z RSS				
QALY	Pembrolizumab			
	Durwalumab			
	Różnica vs durwalumab			
Koszt całkowity (PLN)	Pembrolizumab			
	Durwalumab			
	Różnica vs durwalumab			
ICUR (PLN/QALYG)	vs durwalumab			
Cena progowa	vs durwalumab			
Wariant bez RSS				

		Średnia	95% LCI	95% UCI
QALY	Pembrolizumab			
	Durwalumab			
	Różnica vs durwalumab			
Koszt całkowity (PLN)	Pembrolizumab			
	Durwalumab			
	Różnica vs durwalumab			
ICUR (PLN/QALYG)	vs durwalumab			
Cena progowa	vs durwalumab			

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazywały, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem durwalumabu wynosi [] w wariancie z RSS oraz [] w wariancie bez RSS.

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

4.2.3. PORÓWNANIE Z DODATKOWYM SCHEMATEM CHEMIOTERAPII

Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości: porównanie ze samą chemioterapią.

	Pembrolizumab + chemioterapia	Chemioterapia	Różnica
Lata życia			
Lata życia bez progresji			
Lata życia skorygowane o jakość, QALY			
Łączny koszt leków	bez RSS		
	z RSS		
Koszt pembrolizumabu	bez RSS		
	z RSS		
Koszt durwalumabu, cisplatyny, gemcytabiny			
Koszt podawania i monitorowania			
Koszt opieki w stanach			
Koszt końca życia			
Koszt zdarzeń niepożądanych			
Koszt kolejnych linii leczenia			
Koszt całkowity	bez RSS		
	z RSS		
Średni współczynnik kosztów- użyteczności, ACUR (PLN/QALY)	bez RSS		
	z RSS		

		Pembrolizumab + chemioterapia	Chemioterapia	Różnica
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, ICUR (PLN/dodatkowy QALY)	bez RSS	-	-	1 808 608
	z RSS	-	-	
Inkrementalna korzyść monetarna netto, INMB	bez RSS	-	-	
	z RSS	-	-	
Progowa cena zbytu netto	bez RSS	-	-	
Progowa cena dla szpitala	z RSS	-	-	

W przypadku porównania z samą chemioterapią (schemat dodatkowy niestanowiący komparatora oraz opcjonalnej technologii refundowanej wśród pacjentów z gruczolakorakiem) ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Keytruda® jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem samej chemioterapii o [REDACTED] roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem samej chemioterapii o [REDACTED] roku;
- [REDACTED] w wariancie z RSS;
- związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności względem samej chemioterapii na poziomie: 1 808 608 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS oraz [REDACTED] [REDACTED] (217 641 PLN za dodatkowy QALY), [REDACTED]

5. OGRANICZENIA ANALIZY

Do głównych ograniczeń analizy zaliczono ograniczenia dostępnych danych klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii [41] oraz ograniczenia związane z dostępnością danych na temat długoterminowych prognoz przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje danych, które można by wykorzystać do weryfikacji poprawności przeprowadzonych ekstrapolacji danych z badania KEYNOTE-966. Dostarczone wraz z modelem informacje świadczą, że w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-966 więcej pacjentów po progresji choroby stosowało immunoterapie niż w grupie badanej ([REDACTED] wszystkich uczestników [71]). Wyższe wykorzystanie potencjalnie bardziej skutecznych technologii w grupie kontrolnej mogło nieznacznie zawyżyć wyniki zdrowotne w przypadku pacjentów w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-966 i w konsekwencji obniżyć obserwowany dodatkowy efekt wnioskowanej technologii.

Powyższe aspekty wskazują na możliwość zaniżenia dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia OS w niniejszej analizie. Wydaje się, że rzeczywiste przedłużenie życia chorego na raka dróg żółciowych jest większe niż zaprezentowano w niniejszej analizie. Niemniej jednak aspekt ten nie miał istotnego wpływu na wyniki porównania z opcjonalną technologią refundowaną (durwalumabem). Brak badań bezpośrednich potwierdzających taką samą skuteczność i porównywalne bezpieczeństwo wnioskowanej technologii i durwalumabu również stanowi ograniczenie niniejszej analizy (uwzględniono wyniki porównania pośredniego [41]).

Ograniczeniem był również brak badań dotyczących zużycia zasobów medycznych w analizowanej populacji w Polsce. W analizie podstawowej uwzględniono dane z modelu oryginalnego do oceny kosztu standardowej opieki, ale analiza wrażliwości wykazała, że aspekt ten nie miał istotnego wpływu na wnioski.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

Procedurę technicznej weryfikacji modelu ekonomicznego przeprowadzono zgodnie z wytycznymi TECH-VER [18].

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 7 analiz dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego [63], [64], [73]-[77].

Badania [63], [64], [73], [74], [76], [77] to pełnotekstowe publikacje dotyczące analizy ekonomicznej przeprowadzonej przy uwzględnieniu opublikowanych informacji (brak dostępu autorów tych analiz do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych; w przypadku porównania pembrolizumabu z durwalumabem – brak korekty o potencjalne różnice w populacjach pacjentów włączonych do badań); badanie [75] – opublikowana ocena modelu Wnioskodawcy w warunkach kanadyjskich.

Metody oraz wyniki zidentyfikowanych analiz przedstawiono poniżej.

Tabela 25. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych.

Badanie	Metody	Wyniki	Uwagi
Jiang 2024 [63]	<p>Dane kliniczne: KEYNOTE-966 (opublikowane)</p> <p>Technika: CUA</p> <p>Model: PSM, opisany jako model Markowa; 3 stany (PFS, Progresja, Zgon)</p> <p>Horyzont czasowy: 10 lat (cykl 3-tygodniowy)</p>	<p>Vs. Placebo:</p> <p><i>Bardziej skuteczny i droższy</i></p> <p>ΔQALY: 0,12</p> <p>ICUR: 810 tys. USD (USA) lub 361 tys. USD (Chiny)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Na podstawie opublikowanych danych klinicznych Niedokładne zużycie leków (brak RDI, czasu leczenia z badań)

Badanie	Metody	Wyniki	Uwagi
	<p>Perspektywa: płatnik Warunki: USA, Chiny Waluta: 2023 USD Stopy dyskontowe: 3% Komparatory: placebo (sama chemioterapia) Konflikt interesów: brak Koszt pembrolizumabu (100 mg): 5 542 USD (USA) lub 2 542 USD (Chiny)</p>		
Liu 2024 [64]	<p>Dane kliniczne: meta-analiza sieciowa (TOPAZ -1, KEYNOTE-966) Technika: CUA Model: PSM (PFS, Progresja, Zgon) Horyzont czasowy: 10 lat (cykl miesięczny) Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne Warunki: USA, Chiny Waluta: 2023 USD Stopy dyskontowe: 3% (USA), 5% (Chiny) Komparatory: placebo (sama chemioterapia), durwalumab Konflikt interesów: brak Koszt pembrolizumabu (100 mg): 5 481 USD (USA) lub 2 502 USD (Chiny)</p>	<p>Vs. Placebo: <i>Bardziej skuteczny i droższy</i> ΔQALY: 0,24 ICUR: 761 tys. USD (USA) lub 355 tys. USD (Chiny)</p> <p>Vs. durwalumab: <i>Mniej skuteczny, ale tańszy</i> ΔQALY: -0,34 ICUR: 206 tys. USD (USA) lub 214 tys. USD (Chiny)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Na podstawie opublikowanych danych klinicznych Modelowanie oparte na HR-ach (proporcjonalność hazardów) <ul style="list-style-type: none"> Brak korekty o potencjalne różnice w populacjach badań TOPAZ -1 i KEYNOTE-966 Uwzględniono nieistotne statystycznie różnice między pembrolizumabem a durwalumabem Niedokładne zużycie leków (brak RDI, czasu leczenia z badań)
Luo 2024 [73]	<p>Dane kliniczne: KEYNOTE-966 (opublikowane) Technika: CUA Model: PSM, opisany jako model Markowa; 3 stany (PFS, Progresja, Zgon) Horyzont czasowy: 10 lat (cykl 3-tygodniowy) Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne Warunki: USA, Chiny Waluta: 2022 USD Stopy dyskontowe: 3% (USA), 5% (Chiny) Komparatory: placebo (sama chemioterapia) Konflikt interesów: brak Koszt pembrolizumabu (100 mg): 10 933 USD (USA) lub 5 325 USD (Chiny)</p>	<p>Vs. Placebo: <i>Bardziej skuteczny i droższy</i> ΔQALY: 0,14 ICUR: 1,1 mln USD (USA) lub 557 tys. USD (Chiny)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Na podstawie opublikowanych danych klinicznych Niedokładne zużycie leków (brak RDI, czasu leczenia z badań)
Kashiwa 2024 [74]	<p>Dane kliniczne: TOPAZ -1, KEYNOTE-966 Technika: CUA Model: PSM (PFS, Progresja, Zgon)</p>	<p>Vs. Placebo: <i>Bardziej skuteczny i droższy</i> ΔQALY: 0,14 ICUR: 220 tys. USD</p>	<ul style="list-style-type: none"> Na podstawie opublikowanych danych klinicznych Brak korekty o potencjalne różnice w

Badanie	Metody	Wyniki	Uwagi
	<p>Horyzont czasowy: 10 lat (cykl 4-tygodniowy)</p> <p>Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne</p> <p>Warunki: Japonia</p> <p>Waluta: 2022 USD</p> <p>Stopy dyskontowe: 2%</p> <p>Komparatory: placebo (sama chemioterapia), durwalumab</p> <p>Konflikt interesów: brak</p> <p>Koszt pembrolizumabu (100 mg): 1 631 USD</p>	<p>Vs. durwalumab: <i>Mniej skuteczny, ale tańszy</i></p> <p>ΔQALY: -0,09</p> <p>ICUR: 738 tys. USD</p>	<p>populacjach badań TOPAZ -1 i KEYNOTE-966</p> <ul style="list-style-type: none"> Uwzględniono nieistotne statystycznie różnice między pembrolizumabem a durwalumabem Niedokładne zużycie leków (brak RDI, czasu leczenia z badań)
CADTH [75]	<p>Dane kliniczne: TOPAZ -1, KEYNOTE-966</p> <p>Technika: CMA</p> <p>Model: PSM dla czasu leczenia z badania KEYNOTE-966 (wykładniczy model)</p> <p>Horyzont czasowy: 20 lat (cykl 3-tygodniowy)</p> <p>Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne</p> <p>Warunki: Kanada</p> <p>Waluta: 2023-2024 (?) CAD</p> <p>Stopy dyskontowe: 1,5%</p> <p>Komparatory: durwalumab</p> <p>Konflikt interesów: model wnioskodawcy przedkładany CADTH</p> <p>Koszt pembrolizumabu (100 mg): 4 400 CAD</p>	<p>Vs. durwalumab: <i>Tak samo skuteczny, ale tańszy</i></p> <p>ΔQALY: 0 (CMA)</p> <p>Δkoszt: -49 111 CAD</p> <p>ICUR: brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> Brak dokładnych informacji na temat modelu (opublikowano wyłącznie omówienie agencji HTA)
Zheng 2023 [76]	<p>Dane kliniczne: KEYNOTE-966 (opublikowane)</p> <p>Technika: CUA</p> <p>Model: PSM (PFS, Progresja, Zgon)</p> <p>Horyzont czasowy: 10 lat (cykl 3-tygodniowy)</p> <p>Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne</p> <p>Warunki: Chiny</p> <p>Waluta: 2022 USD</p> <p>Stopy dyskontowe: 3%</p> <p>Komparatory: placebo (sama chemioterapia)</p> <p>Konflikt interesów: brak</p> <p>Koszt pembrolizumabu (100 mg): 2 598 USD</p>	<p>Vs. Placebo: <i>Bardziej skuteczny i droższy</i></p> <p>ΔQALY: 0,184</p> <p>ICUR: 565 tys. USD</p>	<ul style="list-style-type: none"> Na podstawie opublikowanych danych klinicznych Niedokładne zużycie leków (brak RDI, czasu leczenia z badań)
Zhu 2023 [77]	<p>Dane kliniczne: TOPAZ -1, KEYNOTE-966</p> <p>Technika: CUA</p> <p>Model: PSM opisany jako model Markowa z 3 stanami (PFS, Progresja, Zgon)</p> <p>Horyzont czasowy: 15 lat (cykl 3-miesięczny)</p>	<p>Vs. durwalumab: <i>Mniej skuteczny, ale tańszy</i></p> <p>ΔQALY: -0,22 (USA) lub -0,20 (Chiny)</p> <p>ICUR: 289 tys. USD (USA) lub 26 tys. USD (Chiny)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Na podstawie opublikowanych danych klinicznych Brak korekty o potencjalne różnice w populacjach badań TOPAZ -1 i KEYNOTE-966

Badanie	Metody	Wyniki	Uwagi
	<p>Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne Warunki: USA, Chiny Waluta: 2023 USD Stopy dyskontowe: 3% (USA), 5% (Chiny) Komparatory: durwalumab Konflikt interesów: brak Koszt pembrolizumabu (100 mg): 2 956 (?) USD (USA) lub 174 (?) USD (Chiny)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Uwzględniono nieistotne statystycznie różnice między pembrolizumabem a durwalumabem • Niedokładne zużycie leków (brak RDI, czasu leczenia z badań)

Zaobserwowano istotne rozbieżności w wynikach analiz, niemniej jednak z takimi samymi tendencjami wyników jak obserwowano w ramach niniejszej analizy ekonomicznej, tj. stosowanie pembrolizumabu było bardziej skuteczne (dodatkowa liczba QALY: od 0,12 do 0,24 vs 0,19 w analizie wrażliwości) i droższe od samej chemioterapii oraz tańsze od durwalumabu.

Wyłącznie analiza przedkładana kanadyjskiej agencji HTA [75] uwzględniała taką samą skuteczność pembrolizumabu i durwalumabu; pozostałe analizy uwzględniały nieskorygowane o potencjalne czynniki zakłócające, nieistotne statystycznie różnice między tymi lekami w zakresie PFS oraz OS [64], [74], [77].

Rozbieżności pomiędzy wynikami niniejszej analizy ekonomicznej a opublikowanymi analizami można przypisać przede wszystkim różnicom w kosztach jednostkowych leków (np. koszt 100 mg pembrolizumabu w opublikowanych analizach mieścił się w zakresie od kilkuset USD do prawie 11 tys. USD), kosztach opieki standardowej oraz wysokości stóp dyskontowych.

Na uwagę zwraca fakt, iż niniejsza analiza została przeprowadzona na podstawie bardziej dojrzałych, nowszych danych klinicznych niż opublikowane analizy. Co więcej autorzy analiz [63], [64], [73], [74], [76], [77] nie dysponowali dostępem do indywidualnych danych pacjentów i parametryczne funkcje przeżycia w ramach tych analiz zostały określone na podstawie opublikowanych danych zagregowanych (parametryczne modele przeżycia dopasowane do danych szczytanych z krzywych Kaplana-Meiera i/lub oparte na HR-ach względem placebo). W ramach analiz opartych na danych zagregowanych nieprecyzyjnie odzwierciedlono również zużycie wnioskowanej technologii, nie dysponując dostępem do danych opisujących faktyczne jej zużycie w badaniu KEYNOTE-966 (brak RDI i czasu leczenia).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu I linii chorych na raka dróg żółciowych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badania klinicznego sponsorowanego przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest związane z niższym kosztem niż stosowanie durwalumabu – komparatora, który z wysokim prawdopodobieństwem będzie miał prawie 100% rynku sprzedaży leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w momencie objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z rakiem dróg żółciowych w wyniku leczenia wnioskowaną technologią [41].

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli obniżyć koszty leczenia wśród pacjentów z gruczolakorakiem, którzy obecnie mogą stosować durwalumab w programie B.5.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych jest związane z podobnymi efektami klinicznymi, ale niższym kosztem względem stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną (komparatora).

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, wrzesień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: czerwiec 2025).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mólken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. Pharmacoeconomics. 2019 Nov;37(11):1391-1408. doi: 10.1007/s40273-019-00844-y. PMID: 31705406; PMCID: PMC6860463.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.

- [29] ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2025).
- [34] Komunikat DGL NFZ z dnia 24.10.2025 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2025 r.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2025).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2025).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, czerwiec 2025 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2025 roku.
- [42] Uchwała Rady NFZ nr 6/2025/IV z w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html>
- [43] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 03.03.2025 za 2024 rok. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html>
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2025).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. Pharmacoeconomics. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2023 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>
- [47] Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943.
- [48] NFZ. Statystyki. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] AOTMiT. Materiały do zlecenia nr 91/2023 ZLC (Imfinzi, rak dróg żółciowych). <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materiały-2023/8169-91-2023-zlc>
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. Health Technol Assess 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. Pharmacoeconomics. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 9/2023 (Imfinzi w leczeniu raka dróg żółciowych). <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materiały-2023/8169-91-2023-zlc>
- [53] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 58/2021. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materiały-2021/7353-58-2021-zlc>
- [54] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 03.10.2025 za sty-lip 2025 rok. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8832.html>
- [55] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik Nr 1e do zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r.
- [56] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik Nr 1j do zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r.

- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- [58] KRN. <http://onkologia.org.pl/> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2023)
- [59] Zhao Q, Xie R, Zhong W, et al. Cost-effectiveness analysis of adding durvalumab to chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer based on the TOPAZ-1 trial. *Cost Eff Resour Alloc.* 2023;21(1):19. Published 2023 Mar 1. doi:10.1186/s12962-023-00429-9
- [60] Ye ZM, Xu Z, Li H, Li Q. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus chemotherapy as first-line treatment for biliary tract cancer. *Front Public Health.* 2023;11:1046424. Published 2023 Feb 10. doi:10.3389/fpubh.2023.1046424
- [61] Yoo C, Ueno M, Klümpen HJ, Kelley RK, Vogel A, Furuse J, Ren Z, Yau T, Chan SL, Ozaka M, Oh SC, Gu S, Park JO, Valle JW, Edeline J, Kim JG, Kamble S, Norquist JM, Yu L, Malhotra U, Finn RS. Health-related quality of life in participants with advanced biliary tract cancer from the randomized phase III KEYNOTE-966 study. *J Hepatol.* 2025 Mar 26:S0168-8278(25)00207-7. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.019. Epub ahead of print. PMID: 40154623.
- [62] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta944/evidence/committee-papers-pdf-13254084397>.
- [63] Jiang C, Zhou K, Shu P. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer: perspectives from US and Chinese payers. *BMJ Open.* 2025 Apr 23;15(4):e094047. doi: 10.1136/bmjopen-2024-094047. PMID: 40268484; PMCID: PMC12020752.
- [64] Liu R, Zhao Y, Shi F, Zhu J, Wu J, Huang M, Qiu K. Cost-effectiveness analysis of immune checkpoint inhibitors as first-line therapy in advanced biliary tract cancer. *Immunotherapy.* 2024;16(10):669-678. doi: 10.1080/1750743X.2024.2347822. Epub 2024 May 22. PMID: 39259510; PMCID: PMC11404697.
- [65] Raport AOTMiT nr: OT.4221.52.2021. Oksaliplatyna we wskazaniach innych niż określone w ChPL. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf
- [66] Raport AOTMiT nr: OT.4320.5.2020. Oksaliplatyna we wskazaniu: nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C22-C24). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/021/RPT/OT.4320.5.2020_Off_label_oksaliplatyna.pdf
- [67] Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol.* 2022;76(5):1109-1121. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.010
- [68] Huang J, Patel HK, Boakye D, et al. Worldwide distribution, associated factors, and trends of gallbladder cancer: A global country-level analysis [published online ahead of print, 2021 Sep 10]. *Cancer Lett.* 2021;521:238-251. doi:10.1016/j.canlet.2021.09.004
- [69] GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- [70] Oh, D.-Y.; He, A.R.; Qin, S.; Chen, L.-T.; Okusaka, T.; Vogel, A.; Kim, J.W.; Suksombooncharoen, T.; Lee, M.A.; Kitano, M.; et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid.* 2022, 1, EVIDoa2200015
- [71] Kelley RK, Ueno M, Yoo C i wsp. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jun 3;401(10391):1853-1865
- [72] Raport. Rak dróg żółciowych w Polsce – obraz epidemiologiczny wraz z analizą postępowania terapeutycznego w latach 2016-2020. Warszawa 2023 <https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/raport.pdf>
- [73] Luo X, Cai T, Wu J, Li X, Wang X, Ma H. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer in China and the US. *Front Pharmacol.* 2024 Aug 14;15:1393559. doi: 10.3389/fphar.2024.1393559. PMID: 39206260; PMCID: PMC11349542.
- [74] Kashiwa M, Maeda H. Comparative Cost-Effectiveness of Gemcitabine and Cisplatin in Combination with S-1, Durvalumab, or Pembrolizumab as First-Line Triple Treatment for Advanced Biliary Tract Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2024 Dec;55(4):1569-1580. doi: 10.1007/s12029-024-01106-7. Epub 2024 Aug 22. PMID: 39172318.
- [75] Pembrolizumab (Keytruda): Indication: In combination with gemcitabine-based chemotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced unresectable or metastatic biliary tract carcinoma: CADTH Reimbursement Recommendation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Jul. Report No.: PC0344. PMID: 39236201.
- [76] Zheng Z, Fang L, Cai H. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab in combination with chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for patients with advanced biliary tract cancer in China. *BMC Cancer.* 2023 Sep 4;23(1):823. doi: 10.1186/s12885-023-11255-w. PMID: 37667230; PMCID: PMC10476407.
- [77] Zhu Y, Liu K, Zhu H. Immune checkpoint inhibitor for patients with advanced biliary tract cancer: A cost-effectiveness analysis. *Liver Int.* 2023 Oct;43(10):2292-2301. doi: 10.1111/liv.15699. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37592868.
- [78] Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, Falk S, Gillmore R, Wadsley J, Patel K, Anthony A, Maraveyas A, Iveson T, Waters JS, Hobbs C, Barber S, Ryder WD, Ramage J, Davies LM, Bridgewater JA, Valle JW; Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract

- cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):690-701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798493; PMCID: PMC8082275.
- [79] NICE TA 666 (HCC), Table 50. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/evidence/committee-papers-pdf-8954415181>
- [80] Golicki, D., et al., Valuation of EQ-5D-5L health states in Poland: the first EQ-VT-based study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics*, 2019. 37(9): p. 1165-1176
- [81] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2025 roku.
- [82] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarządzenie-132_2024_DSOZ
- [83] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarządzenie-132_2024_DSOZ
- [84] Katalog grup 1a (leczenie szpitalne). Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43431/Zarządzenie-120_2024_DSOZ.
- [85] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. www.nfz.gov.pl.
- [86] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. www.nfz.gov.pl.
- [87] AOTMiT. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.18.2016. Świadczenia gwarantowane obejmujące leczenie chorób kręgosłupa. Data ukończenia 22.07.2025. <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/component/content/article?layout=edit&id=5323>

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Zarejestrowane wskazania do stosowania wnioskowanej technologii.	16
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z KEYNOTE-966.	19
Tabela 3. Informacje na temat danych PFS i OS z badania KEYNOTE-966.	31
Tabela 4. Modele parametryczne OS dla danych z badania KEYNOTE-966.	32
Tabela 5. Modele parametryczne PFS dla danych z badania KEYNOTE-966.	35
Tabela 6. Modele parametryczne czasu leczenia dla danych z badania KEYNOTE-966.	38
Tabela 7. Schematy leczenia kolejnych linii. Dane z badania TOPAZ-1.	41
Tabela 8. Dawkowanie i okres stosowania leków kolejnych linii.	42
Tabela 9. Ryzyko zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.	42
Tabela 10. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.	43
Tabela 11. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.	49
Tabela 12. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	49
Tabela 13. Uwzględnione koszty jednostkowe leków.	50
Tabela 14. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Keytruda®.	51
Tabela 15. Koszt leków I linii.	53
Tabela 16. Koszt leczenia kolejnych linii.	55
Tabela 17. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [84].	56
Tabela 18. Tygodniowa częstotliwość wykorzystania zasobów medycznych w ramach standardowej opieki.	57
Tabela 19. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności.	58
Tabela 20. Parametry i założenia analizy podstawowej.	62
Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej: zestawienie kosztów konsekwencji oraz analiza inkrementalna.	69
Tabela 22. Progowe ceny wnioskowanej technologii, PLN.	70
Tabela 23. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	75
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości: porównanie ze samą chemioterapią.	76
Tabela 25. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych.	79
Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 07.06.2023).	93
Tabela 27. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	99
Tabela 28. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 07.06.2025).	100
Tabela 29. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	104
Tabela 31. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	111

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu.	28
Rysunek 2. Dozwolone przejścia pomiędzy stanami w modelu partycjonowanego przeżycia.	29
Rysunek 3. Modele parametryczne OS dopasowane do danych z badania KEYNOTE-966: grupa badana.	33
Rysunek 4. Modele parametryczne OS dopasowane do danych z badania KEYNOTE-966: grupa kontrolna.	34
Rysunek 5. Modele parametryczne PFS dopasowane do danych z badania KEYNOTE-966: grupa badana.	36
Rysunek 6. Modele parametryczne PFS dopasowane do danych z badania KEYNOTE-966: grupa kontrolna.	37
Rysunek 7. Modele parametryczne czasu leczenia dopasowane do danych z badania KEYNOTE-966: grupa badana.	39
Rysunek 8. Modele parametryczne czasu leczenia dopasowane do danych z badania KEYNOTE-966: grupa kontrolna.	40
Rysunek 9. Wyniki modeli logistycznych dopasowanych do danych z badania [47].....	45
Rysunek 10. Diagram tornado. INMB vs durwalumab+ chemioterapia. Wariant z RSS.	72
Rysunek 11. Diagram tornado. INMB vs durwalumab+ chemioterapia. Wariant bez RSS.	73
Rysunek 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS.	74
Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.	75
Rysunek 16. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	95
Rysunek 17. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	103

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment Programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z rakiem dróg żółciowych – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z rakiem dróg żółciowych,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod);
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosek dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu);
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych);
- niestandardowe oceny jakości życia;
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia;
- nieadekwatna populacja (np. rak płuca).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: [REDACTED]), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [REDACTED] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił 100%.

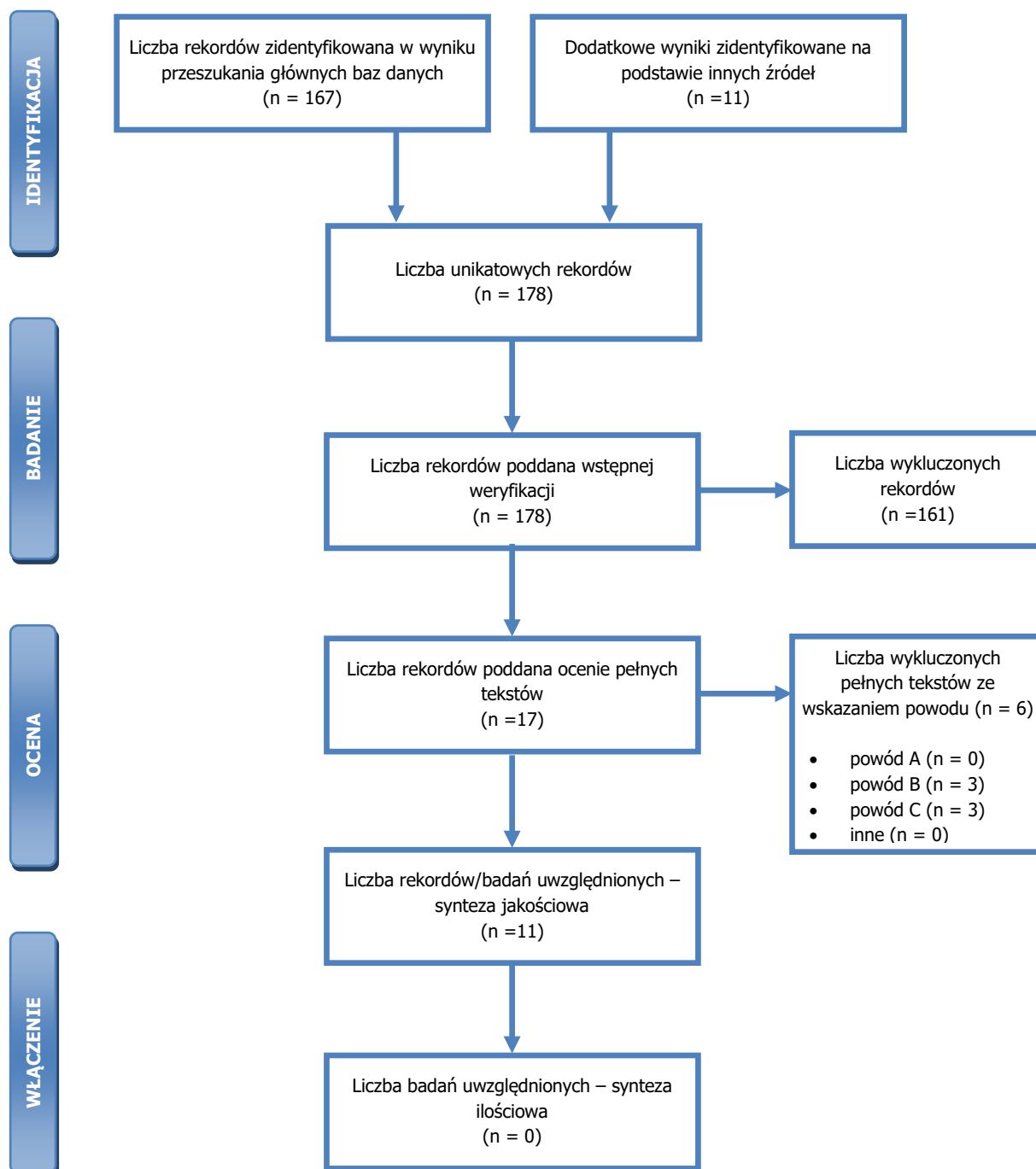
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 07.06.2023).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (przez www.embase.com)
#1	Populacja <i>((biliary OR bile OR intrahepatic OR extrahepatic OR gallbladder OR gall) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm)) OR cholangiocarcinoma</i>	104 185	173 424
#2	Interwencja <i>keytruda OR pembrolizumab OR durvalumab OR imfinzi</i>	13 800	60 409
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	3 229 818	1 372 945
#4	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	202 012	15 870
#5	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	164	3
Suma rekordów		167	
Liczba unikatowych rekordów:		167	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [43], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażzeń z zapytania #1; b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*; c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2023, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA+ NOWOTWORY dróg żółciowych		<p style="text-align: center;">11</p> <p>1) dane z badania KEYNOTE-966 [61] 2) dane z TOPAZ-1 [52], [62] 3) [59], [60], [63], [64], [73], [74], [76], [77]</p>	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		178	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		178	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (przez www.embase.com)
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		17	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	6	
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	3 DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00335-1, 10.21037/apm-20-1576, 10.1007/s12094-024-03425-4	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	3 DOI: 10.1080/0284186X.2023.2185541, 10.1002/lt.23630, 0.1089/jpm.2024.0084	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		11 (KEYNOTE-966 [61], TOPAZ-1 [52], [62], [59], [60], [63], [64], [73], [74], [76], [77])	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



Rysunek 14. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 11 publikacji.

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: Cochrane Library, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), NIHR Health Technology Assessment programme (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), The Cost-Effectiveness Analysis Registry, CEAR [44], Pharmacoeconomics Open (link.springer.com/journal/41669), Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology (www.pharmacoeconomics.ru), Journal of Health Policy & Outcomes Research (www.jhpor.com), Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways, The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; Polska Bibliografia Lekarska), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, Haute Autorité de Santé (HAS), Francja, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy, Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Walia, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Szwecja, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Belgia, National Center for Pharmacoeconomics (NCPE), Irlandia, State Institute for Drug Control (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania pembrolizumabu w leczeniu raka dróg żółciowych,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (brak pacjentów z rakiem dróg żółciowych),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak wnioskowanej technologii),
- analizy ekonomiczne dostępne wyłącznie pod postacią streszczenia konferencyjnego (brak odpowiednich danych);
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne badań raportujących wyniki zdrowotne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: ██████████), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [██████] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Tabela 27. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

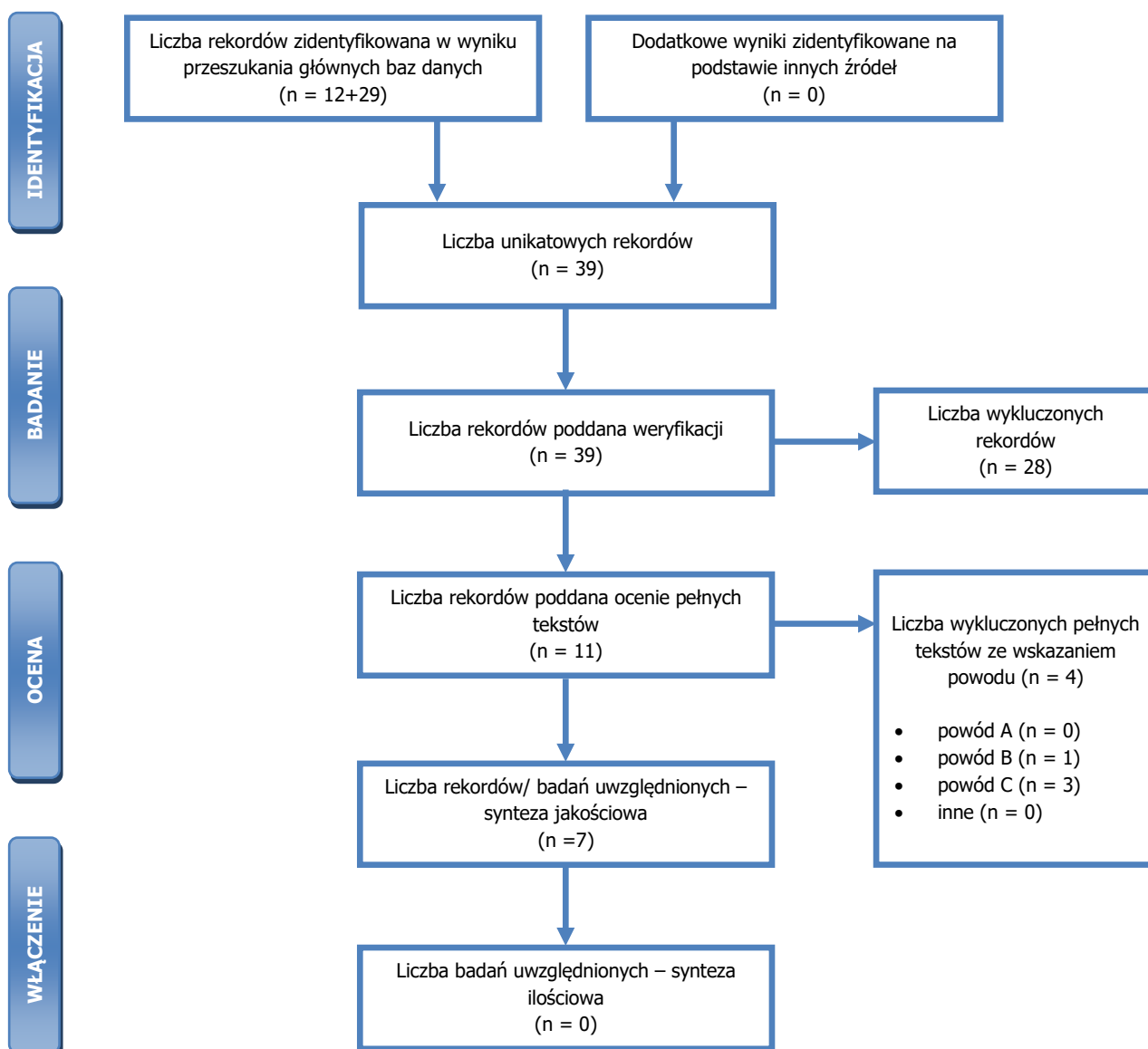
Tabela 28. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 07.06.2025).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>keytruda OR pembrolizumab</i>	21	12 144	53 825
#2	Populacja	189	104 185	173 424

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<i>((biliary OR bile OR intrahepatic OR extrahepatic OR gallbladder OR gall) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm)) OR cholangiocarcinoma</i>			
#3	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR (energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 262 160	1 743 010
#4	<p>Podsumowanie</p> <p>CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	0	12	29

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Suma rekordów		41	
	Liczba unikatowych rekordów:		39	
	Dodatkowe źródła informacji*:		0	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		39	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		39	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		11	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		4	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0 DOI:	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		1 DOI: 10.2147/OTT.S272208,	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		3 DOI: 10.1016/j.jval.2024.03.010, 10.1016/j.jval.2024.10.303, 10.1080/13696998.2024.2311507	
	• inne:		0 DOI:	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		7 [63], [64], [73]-[77]	

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 15. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 7 publikacji.

Nr	Koszt Keytruda, PLN		QALY		Różnica w QALY	Koszt całkowity, PLN			Różnica w koszcie (PLN); z RSS	Różnica w koszcie (PLN); bez RSS	ICUR; z RSS	ICUR; bez RSS	INMB; z RSS	INMB; bez RSS	Progowa cena zbytu netto	
	z RSS	bez RSS	Pembrolizumab	Durwalumab		Pembrolizumab z RSS	Pembrolizumab bez RSS	Durwalumab							ICUR = próg	Art. 13 ust. 3
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█			█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█			█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█			█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█			█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█			█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█			█	█	█	█

12.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI Z BADANIA KEYNOTE-966 (POLSKIE NORMY)

EQ-5D Health Utility Scores by Health State based on PFS by BICR Assessment
 EQ-5D-5L Poland Direct Valuation Algorithm
 (PRO Full-Analysis-Set Population)

Baseline	[REDACTED]
Progression-Free* Ongoing Treatment Completed or Discontinued Treatment	
Progressive Disease*	
Golicki et al. (2019) n = Number of participants with non-missing EQ-5D score. m = Number of records with non-missing EQ-5D score. Health state based on PFS by BICR assessment. * EQ-5D score during baseline is excluded.	

Summary statistics are computed based on several records per participant treated as independent observations, except for baseline where there is a single record per participant.
 Database Cutoff Date: 15DEC2022

EQ-5D Health Utility Scores by Health State based on PFS by Investigator Assessment
 EQ-5D-5L Poland Direct Valuation Algorithm
 (PRO Full-Analysis-Set Population)

Baseline	
Progression-Free* Ongoing Treatment Completed or Discontinued Treatment	
Progressive Disease*	
<p>Golicki et al. (2019) n = Number of participants with non-missing EQ-5D score. m = Number of records with non-missing EQ-5D score. Health state based on PFS by investigator assessment. * EQ-5D score during baseline is excluded. Summary statistics are computed based on several records per participant treated as independent observations, except for baseline where there is a single record per participant. Database Cutoff Date: 15DEC2022</p>	

EQ-5D Health Utility Scores for Disutility of AEs During Progression-Free State based on BICR Assessment
 EQ-5D-5L Poland Direct Valuation Algorithm
 (PRO Full-Analysis-Set Population)

During Grade3+ AE Without Grade3+ AE	



During Grade 1-2 AE Without AE	
<p>Golicki et al. (2019) n = Number of participants with non-missing EQ-5D score. m = Number of records with non-missing EQ-5D score. Health state based on PFS by BICR assessment. EQ-5D score during baseline is excluded. Summary statistics are computed based on several records per participant treated as independent observations. Database Cutoff Date: 15DEC2022</p>	

EQ-5D Health Utility Scores by Time from EQ-5D Assessment Date to Death
 EQ-5D-5L Poland Direct Valuation Algorithm
 (PRO Full-Analysis-Set Population)

Time from EQ-5D Assessment Date to Death* (Days)	
≥ 360 [180, 360) [90, 180) [30, 90) <30 Unknown	
<p>Golicki et al. (2019) n = Number of participants with non-missing EQ-5D score. m = Number of records with non-missing EQ-5D score. EQ-5D score during baseline is excluded. Summary statistics are computed based on several records per participant treated as independent observations. * Censored participants with time from EQ-5D assessment date to censoring date less than 360 days are categorized under Unknown. Censored participants with time from EQ-5D assessment date to censoring date equal or longer than 360 days are categorized under ≥ 360 category. Database Cutoff Date: 15DEC2022</p>	

12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 30. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	czerwiec 2025
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 kwietnia 2025
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje czerwiec 2025
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• 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?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 21	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 21	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 21.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 21.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 21.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 20.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 20.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem 	TAK	Tabela 21.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 21.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, 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?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 27., Tabela 28	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 26.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień 	TAK	Rysunek 15.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> 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 dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 14.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych,	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.