

# **Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi**

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

#### Autorzy

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### Dane kontaktowe

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

#### Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

#### Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.  
ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa  
tel. +48/ 22 549 51 00  
fax +48/ 22 549 51 01  
[msdpolska@merck.com](mailto:msdpolska@merck.com)

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	6
Słowa kluczowe.....	9
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>10</b>
<b>2 Uzasadnienie kliniczne.....</b>	<b>12</b>
<b>3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....</b>	<b>13</b>
<b>4 Metody .....</b>	<b>15</b>
4.1 Strategia i technika analityczna .....	15
4.2 Perspektywa .....	15
4.3 Horyzont czasowy .....	16
4.4 Opis modelu .....	16
4.4.1 Interwencja i komparator .....	16
4.4.2 Struktura modelu .....	20
4.4.3 Populacja docelowa .....	21
4.4.4 Skuteczność – prawdopodobieństwa przejść .....	21
4.4.4.1 Przejścia ze stanu EF .....	23
4.4.4.1.1 Podejście do szacowania EFS .....	23
4.4.4.1.2 Oszacowania TP dla EF →LR, EF → DM oraz EF →zgon.....	32
4.4.4.2 Przejścia ze stanu LR.....	35
4.4.4.3 Przejścia ze stanu DM .....	35
4.4.5 Bezpieczeństwo .....	36
4.4.6 Użyteczności zdrowia .....	36
4.4.7 Czas trwania leczenia .....	38
4.4.8 Analizowane koszty.....	40
4.4.8.1 Koszty leczenia okotooperacyjnego .....	40
4.4.8.2 Koszty zabiegu chirurgicznego .....	43
4.4.8.3 Koszty radioterapii.....	44
4.4.8.4 Koszty leczenia przerzutów odległych .....	44
4.4.8.5 Koszty monitorowania .....	45
4.4.8.6 Koszty opieki terminalnej.....	49
4.4.8.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	49
4.4.9 Dyskontowanie .....	50
4.4.10 Podsumowanie założeń i parametrów modelu .....	51
4.5 Walidacja modelu .....	51
4.6 Analiza wrażliwości .....	56

4.6.1	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	56
4.6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	58
4.7	Analiza progowa .....	60
<b>5</b>	<b>Wyniki analizy .....</b>	<b>61</b>
5.1	Analiza podstawowa .....	61
5.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	66
5.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	69
5.4	Analiza progowa .....	72
<b>6</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>79</b>
<b>9</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>82</b>
9.1	Dane Głównego Urzędu Statystycznego .....	82
9.2	EFS .....	84
■	■ .....	88
9.4	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	108
9.5	Przegląd systematyczny użyteczności .....	112
9.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	114
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>117</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>119</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>122</b>



## Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
AC	doksorubicyna + cyklofosfamid
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
AIC	kryterium Informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	powierzchnia pola pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i> )
AWA	analiza weryfikacyjna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i> )
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i> )
CTX	cyklofosfamid
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i> )
DM	przerzuty odległe (ang. <i>distant metastasis</i> )
EC	epirubicyna + cyklofosfamid
EF	wolny od zdarzeń (ang. <i>event-free</i> )
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
Epi	epirubicyna
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i> )
IO	leki immuno-onkologiczne
KM	Kaplana-Meiera
KN522	KEYNOTE-522
LR	nawrót miejscowo-regionalny (ang. <i>locoregional recurrence</i> )
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
pCR	patologiczna odpowiedź całkowita (ang. <i>pathologic complete response</i> )
PEM	pembrolizumab
PH	proporcjonalny hazard (ang. <i>proportional hazard</i> )
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PL	program lekowy
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna

QALY	lata życia w pełnym zdrowiu (ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
QxW	x razy w tygodniu
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i> )
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
■	■
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
TNBC	potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple negative breast cancer</i> )
TP	prawdopodobieństwo przejścia (ang. <i>transition probability</i> )
ZN	zdarzenia niepożądane

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania interwencji obejmującej pembrolizumab (PEM; Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną (tj. samą chemioterapią).

### Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Dla porównania opłacalności stosowania w leczeniu okołoperacyjnym pembrolizumabu (z CHT w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym) ze standardową opieką (tj. samą CHT) zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania pembrolizumabu w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną (patrz Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Zastosowano model przejść między stanami Markowa z 4 stanami zdrowia: wolny od zdarzeń (EF), nawrót miejscowo-regionalny (LR), przerzuty odległe (DM) i zgon.

Skuteczność, bezpieczeństwo, użyteczności i charakterystykę chorych w modelu oparto o wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, KEYNOTE-522, bezpośrednio porównującego stosowanie pembrolizumabu (z CHT w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowany w monoterapii w leczeniu adjuwantowym) ze standardową terapią okołoperacyjną (samą CHT) w docelowej populacji.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i świadczeniobiorcy.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym. Uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego – nabycia leków i podania, koszty zabiegu chirurgicznego, radioterapii, leczenia przerzutów odległych, standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane ze zleceń dotyczących leczenia raka piersi ocenianych przez AOTMiT (w tym z analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku dotyczącego pembrolizumabu w

skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu bardziej zaawansowanego TNBC<sup>1</sup> – osobny wniosek złożony do AOTMiT przez Wnioskodawcę), Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDACTED]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 166 758 PLN/QALY.

## Wyniki

Wyniki analizy dla wariantu uwzględniającego RSS:

- Stosowanie pembrolizumabu (+ standardowego leczenia okołoperacyjnego) zamiast standardowego leczenia okołoperacyjnego związane jest z **większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, powodując odsunięcie w czasie momentu progresji (tj. wystąpienia wznowy miejscowo-regionalnej i przerzutów odległych) i wydłużenie przeżycia całkowitego. Ponadto mniejszy odsetek progresji wskazuje na to, że pembrolizumab jest terapią oferowaną pacjentom z TNBC z intencją całkowitego wyleczenia.**

[REDACTED]

[REDACTED]

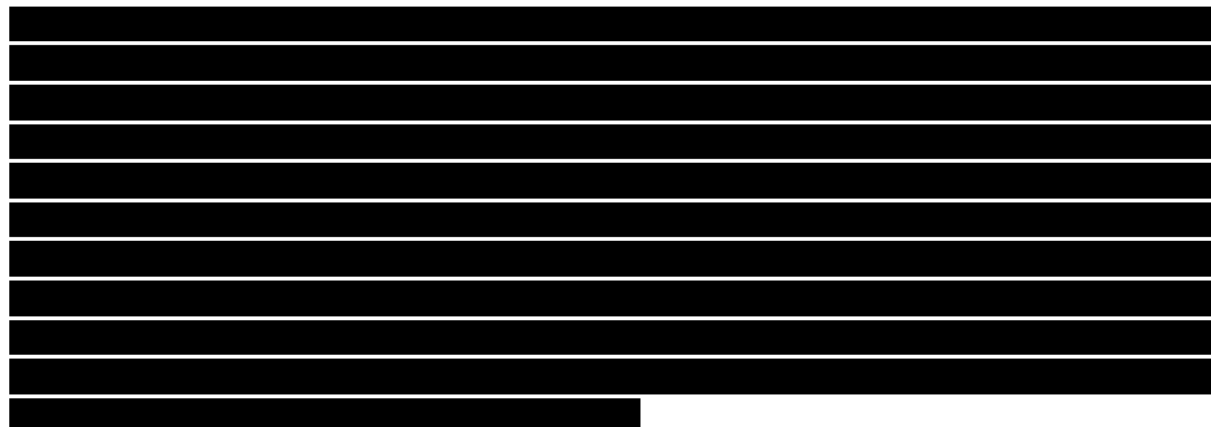
## Wnioski

Zgodnie z wynikami modelu leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym zamiast standardowej terapii okołoperacyjnej powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji choroby (tj. wystąpienia wznowy miejscowo-regionalnej i

---

<sup>1</sup> [REDACTED]

przerzutów odległych) oraz wydłużenie życia. Ponadto mniejszy odsetek progresji wskazuje na to, że pembrolizumab jest terapią oferowaną pacjentom z TNBC z intencją całkowitego wyleczenia. W wyniku zastosowania pembrolizumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie pembrolizumabu.



Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana leczeniu okołoperacyjnemu chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba u pacjentów we wczesnym stadium TNBC ze względu na duże prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu. Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano TNBC w stopniu 1-3 doświadcza nawrotu choroby (Costa 2017). TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, wyróżnionymi na podstawie klasyfikacji molekularnej (NIH 2021). 37% umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017).

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną przeznaczoną do leczenia radykalnego (z intencją całkowitego wyleczenia) pacjentów z wczesnym TNBC. Jest to jedyna opcja terapeutyczna oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne dla pacjentów z TNBC.

## Słowa kluczowe

pembrolizumab, potrójnie ujemny rak piersi, analiza ekonomiczna

# 1 Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (ang. *triple negative breast cancer*, TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (PL), w porównaniu ze standardową terapią okołooperacyjną.

W badaniu rejestracyjnym dla analizowanego wskazania (KEYNOTE-522, KN522) pembrolizumab stosowany był w kompleksowym leczeniu okołooperacyjnym (w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu neoadjuwantowym [karboplatyna + paklitaksel cztery 3-tygodniowe cykle, następnie doksorubicyna/epirubicyna + cyklofosfamid – AC lub EC – kolejne cztery cykle], kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym [do dziewięciu 3-tygodniowych cykli]; Schmid 2020). Schemat ten przyjęto w ramieniu interwencji w niniejszej analizie.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną (opinie ekspertów), wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołooperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi terapię sekwencyjną paklitaksel ± karboplatyna oraz doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (kolejność dowolna; sekwencja taksan/antracyklina może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan; ESMO 2019) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji). Szczegółowe uzasadnienie wyboru chemioterapii przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena opłacalności schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołooperacyjnym.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

3Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu
Interwencja (I)	Pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadjuwantową, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standardowa terapia okołoperacyjna</li> </ul>
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (tożsamy z NFZ + pacjenta)</li> </ul>
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>51 lat (dożywotni)</li> </ul>
Parametry	<p>Skuteczność i zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-522</li> </ul> <p>Użyteczność stanów zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-522</li> </ul> <p>Koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezpośrednie koszty medyczne w oparciu o dane z badania KEYNOTE-522 i dane literaturowe</li> </ul>
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY)</li> <li>Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, PLN/LYG)</li> </ul>

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*);  
ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LYG -  
zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).



## 2 Uzasadnienie kliniczne

W ramach Analizy klinicznej (patrz: ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.) odnaleziono badanie kliniczne (badanie KEYNOTE-522) bezpośrednio porównujące stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu neoadjuwantowym [karboplatyna + paklitaksel, następnie doksorubicyna/epirubicyna + cyklofosfamid], kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym) ze standardową terapią [karboplatyna + paklitaksel, następnie doksorubicyna/epirubicyna + cyklofosfamid przed zabiegiem chirurgicznym] w kompleksowym leczeniu okotooperacyjnym TNBC. Wykorzystany schemat chemioterapii z badania KEYNOTE 522 zalecany jest przez wytyczne kliniczne (patrz osobny dokument *Analiza problemu decyzyjnego*) i dodatkowo jego zastosowanie w Polsce zostało poparte w badaniu ankietowym skierowanym do ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem raka piersi w Polsce (patrz Analiza wpływu na budżet).

Populację badaną w badaniu KEYNOTE-522 stanowili dorośli chorzy z TNBC we wczesnym stadium (wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym, nieprzerzutowym określonym jako T1c, N1-N2, T2, N0-N2, T3, N0-N2, T4a-d, N0-N2), tj. odpowiada ona wnioskowanemu wskazaniu. W badaniu KEYNOTE-522 wykazano istotną statystycznie przewagę skuteczności pembrolizumabu (patrz Analiza kliniczna). Wyniki badania KEYNOTE-522 wykorzystano zatem w modelu ekonomicznym. Techniką analityczną w związku z wynikami Analiza klinicznej stanowiła analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

### 3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) w ramach **grupy limitowej 1143.0 Pembrolizumab** (Obwieszczenie MZ na maj-czerwiec 2022), w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej nie będzie konieczne.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDAKTOWANE], uwzględniającego leczenie okołoperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi z zastosowaniem interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do kategorii odpłatności „bezpłatnie” (Ustawa refundacyjna).

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

## 4 Metody

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA).

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

### 4.1 Strategia i technika analityczna

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych w ramach Analizy klinicznej (patrz ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022), pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym (w skojarzeniu z chemioterapią) i adjuwantowym (w monoterapii) potrójnie ujemnego raka piersi jest terapią o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do obecnej standardowej opieki w Polsce (chemioterapii; patrz rozdz. 2). W związku z tym zastosowaną techniką analityczną w niniejszej analizie jest analiza kosztów-użyteczności.

W modelu ekonomicznym szacowano spodziewane koszty i efektywność kliniczną (łącznie z latami życia i latami życia skorygowanymi o jakość) dla każdego ramienia oraz współczynniki inkrementalnymi kosztów-użyteczności (ICUR – koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) i kosztów-efektywności (ICER – koszt dodatkowego roku życia) dla porównania pembrolizumabu vs standardowa terapia okołooperacyjna. Wyniki kosztowe raportowano zbiorczo (łączny koszt) oraz w rozbiciu na rodzaj kosztu. Podobnie, wyniki w zakresie efektywności raportowano zbiorczo oraz w rozbiciu na stan zdrowia. Należy jednak pamiętać, że wyniki analiz (w tym ekonomicznej) można interpretować tylko w kontekście całego schematu okołooperacyjnego, bo tak zostało zaprojektowane badanie KN522.

### 4.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że leki wchodzące w skład ramienia interwencji i komparatora finansowane są w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedyceńskich i pośrednich analogicznie jak w innych analizach złożonych do AOTMiT w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego raka piersi (Zlecenie 89/2017, Zlecenie 71/2020, Zlecenie 80/2020, Zlecenie 142/2021; AOTMiT BIP).

## 4.3 Horyzont czasowy

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

W modelu zastosowano horyzont dożywności (tj. 51 lat – maksymalny horyzont czasowy pozwalający na śledzenie chorych w modelu do momentu, w którym kohorta osiągnie 100 lat). W horyzoncie tym, przy założeniach z analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC), odsetek żyjących pacjentów w ramieniu PEM oraz w ramieniu CHT wynosi ok. 1%, co potwierdza, że 51-letni horyzont czasowy stanowi wystarczające przybliżenie horyzontu dożywności. Model jest elastyczny wobec wyników wyjściowych dla krótszych horyzontów czasowych.

Przyjęty w analizie podstawowej horyzont czasowy został zaakceptowany przez AOTMiT (patrz Zlecenie nr 80/2020, tj. poprzednie zlecenie do AOTMiT dotyczącym leczenia okołoperacyjnego raka piersi<sup>2</sup>). Dodatkowo analizowano krótsze horyzonty czasowe - 40 i 30 lat jak w analizie wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) w Zleceniu 89/2017 również dotyczącym leczenia okołoperacyjnego raka piersi<sup>3</sup> (AOTMiT BIP).

## 4.4 Opis modelu

Celem modelu była ocena opłacalności kompleksowej terapii okołoperacyjnej pembrolizumabem (w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym) u pacjentów z wczesnym stadium TNBC. Komparatorem było ramię kontrolne (standardowa terapia okołoperacyjna) w badaniu KEYNOTE-522.

W modelu wykorzystano wyniki analizy okresowej badania KEYNOTE-522 (data odcięcia: 23.03.2021, 1174 pacjentów) – dostarczyły one danych w zakresie skuteczności, użyteczności i bezpieczeństwa.

### 4.4.1 Interwencja i komparator

Interwencję objętą we wniosku stanowi pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (Q3W), zgodnej ze schematem dawkowania z badania KN522 i charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), przyjętej w analizie podstawowej, oraz w dawce 400 mg co 6 tygodni

---

<sup>2</sup> Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

<sup>3</sup> Herceptin i.v. (trastuzumab) w skojarzeniu z pertuzumabem oraz chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

(Q6W), zgodnej z ChPL, przyjętej w scenariuszu deterministycznej analizy wrażliwości (parametry kliniczne, tj. skuteczność i bezpieczeństwo, przyjęto jak dla dawki 200 mg co 3 tyg.). Analogiczna sytuacja miała miejsce we wniosku dotyczącym stosowania pembrolizumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, co zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT (Zlecenie nr 62/2021; AOTMiT BIP). W leczeniu adjuwantowym pembrolizumab stosowany jest w monoterapii a w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią.

**Tab. 4. Dawkowanie pembrolizumabu.**

Interwencja	Dawkowanie	Analiza i źródło
Pembrolizumab	200 mg Q3W	podstawowa zgodnie z badaniem klinicznym
	400 mg Q6W	wrażliwości (jako opcja alternatywna w ramach programu lekowego)

Q3W, co 3 tygodnie; Q6W, co 6 tygodni.

Schematy chemioterapii w ramieniu interwencji i komparatora przyjęto jak w badaniu rejestracyjnym dla analizowanego wskazania – KEYNOTE-522, co zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych.

Dawkowanie leków przyjęto jak w badaniu klinicznym KEYNOTE-522 – patrz tabela poniżej.

W badaniu KEYNOTE-522 pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią podawano zgodnie z następującym schematem (Schmid 2020):

- Faza neoadjuwantowa: 4 cykle dożylnych infuzji pembrolizumabu (200 mg) co 3 tygodnie w skojarzeniu z paklitakselem (80 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu) i karboplatyną (w dawce odpowiadającej docelowej wartości AUC [powierzchnia pola pod krzywą, ang. *area under the curve*] 5 (mg/ml × min) raz na 3 tygodnie lub AUC 1,5 raz w tygodniu przez 12 pierwszych tygodni), a następnie 4 cykle pembrolizumabu w skojarzeniu z dokсорubicyną (60 mg/m<sup>2</sup>) lub epirubicyną (90 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamidem (600 mg/m<sup>2</sup> raz na 3 tygodnie przez 12 kolejnych tygodni).
- Operacja: radykalne leczenie operacyjne w okresie 2 do 6 tygodni po ostatnim cyklu fazy neoadjuwantowej.
- Faza adjuwantowa: radioterapia jeśli była wskazana i stosowanie pembrolizumabu raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 3 cykle.

Chemioterapia stanowiąca komparator w badaniu KEYNOTE-522 podawana była według schematu (Schmid 2020):

- Faza neoadjuwantowa: 4 cykle podawanego dożylnie placebo co 3 tygodnie w skojarzeniu z paklitakselem (80 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu) i z karboplatyną (AUC 5 raz na 3 tygodnie lub AUC 1,5 raz w tygodniu przez 12 pierwszych tygodni), a następnie 4 cykle placebo w skojarzeniu z dokсорubicyną (60 mg/m<sup>2</sup>) lub epirubicyną (90 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamidem (600 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie przez 12 kolejnych tygodni).
- Operacja: radykalne leczenie operacyjne w okresie 2 do 6 tygodni od ostatniego cyklu fazy adjuwantowej.
- Faza adjuwantowa: radioterapia jeśli była wskazana i placebo co 3 tygodnie przez maksymalnie 9 cykli.



W analizie ekonomicznej pominięto placebo (brak kosztu), ponieważ nie podaje się go w praktyce klinicznej a jedynie sztucznie w celu zaślepienia pacjentów i badaczy w badaniu klinicznym.

Podsumowując, w badaniu KEYNOTE-522 pembrolizumab stosowany był w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (cztery 3-tygodniowe cykle) i następnie w skojarzeniu z doksorubicyną (lub epirubicyną) i cyklofosfamidem (kolejne cztery cykle), a po zabiegu chirurgicznym pembrolizumab stosowany był w leczeniu adjuwantowym w monoterapii (do dziewięciu 3-tygodniowych cykli). W ramieniu komparatora przyjęto stosowanie w ramach leczenia neoadjuwantowego paklitakselu z karboplatyną przez cztery cykle, a następnie doksorubicyny (lub epirubicyny) i cyklofosfamidu przez kolejne cztery cykle; po zabiegu chirurgicznym brak leczenia adjuwantowego. W analizie wrażliwości analizowano pominięcie karboplatyny w schemacie interwencji i komparatora (w ramach kosztów, zakładając brak wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo). W SA zbadano również wpływ na wyniki analizy przyjęcia udziału doksorubicyny i epirubicyny 1:1 zamiast z badania klinicznego KEYNOTE-522 jak w analizie podstawowej (zmiana kosztów bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo).

Chociaż na potrzeby analizy kosztów leczenia analizowane są osobno składowe terapie neo- i adjuwantowych, to wyniki analiz (w tym ekonomicznej) można interpretować tylko w kontekście całego schematu okotooperacyjnego, bo tak zostało zaprojektowane badanie KN522.

Tab. 5. Schematy dawkowania uwzględnionych terapii w ramach interwencji i komparatora wg KEYNOTE-522.

Lek	Opis schematu dawkowania	Pierwsze podanie w cyklu (dotyczy tylko leków, które mogą być podane jako pierwsze w schemacie)	Kolejne podania w cyklu (dotyczy tylko leków podawanych jednocześnie w schemacie)	Względna intensywność dawki (%)	% alokacji leczenia
Leki stosowane w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią					
<b>Leczenie neoadjuwantowe</b>					
Pembrolizumab (200 mg Q3W)	200 mg Q3W 1 dnia w cyklach 1-8	hospitalizacja w trybie jednodniowym	nd	■	100,0%
Pembrolizumab (400 mg Q6W)	400 mg Q6W 1 dnia w cyklach 1-8	związana z wykonaniem programu	nd	■	0,0% (w SA 100%)
Karboplatyna (AUC 5, Q3W)	AUC 5 (max 750mg) Q3W, 1 dnia w cyklach 1-4	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	■	■ (w SA 0%)
Karboplatyna (AUC 1.5, tygodniowo)	AUC 1.5 (max 225mg) tygodniowo, 1, 8 i 15 dnia w cyklach 1-4	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	■	■ (w SA 0%)

Lek	Opis schematu dawkowania	Pierwsze podanie w cyklu (dotyczy tylko leków, które mogą być podane jako pierwsze w schemacie)	Kolejne podania w cyklu (dotyczy tylko leków podawanych jednocześnie w schemacie)	Względna intensywność dawki (%)	% alokacji leczenia
Paklitaksel	80 mg/m <sup>2</sup> tygodniowo, 1, 8 i 15 dnia w cyklach 1-4	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	Dożylne podanie z innymi lekami	■	100,0%
Cyklofosfamid	600 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	Dożylne podanie z innymi lekami	Dożylne podanie z innymi lekami	■	100,0%
Doksorubicyna	60 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	■	■ (w SA 50%)
Epirubicyna	90 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	■	■ (w SA 50%)
<b>Leczenie adjuwantowe</b>					
Pembrolizumab (200 mg Q3W)	200 mg Q3W 1 dnia w cyklach 1-9	hospitalizacja w trybie jednodniowym	nd	■	100,0%
Pembrolizumab (400 mg Q6W)	400 mg Q6W 1 dnia w cyklach 1-9	związana z wykonaniem programu	nd	■	0,0%
Leki stosowane w ramieniu chemioterapii					
<b>Leczenie neoadjuwantowe (brak jest leczenia adjuwantowego w ramieniu komparatora)</b>					
Karboplatyna (AUC 5, Q3W)	AUC 5 (max 750mg) Q3W, 1 dnia w cyklach 1-4	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	■	■ (w SA 0%)
Karboplatyna (AUC 1.5, tygodniowo)	AUC 1.5 (max 225mg) tygodniowo, 1, 8, 15 dnia w cyklach 1-4	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	■	■ (w SA 0%)
Paklitaksel	80 mg/m <sup>2</sup> tygodniowo, 1, 8, 15 dnia w cyklach 1-4	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	nd	■	100,0%
Cyklofosfamid	600 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	nd	■	100,0%



Lek	Opis schematu dawkowania	Pierwsze podanie w cyklu (dotyczy tylko leków, które mogą być podane jako pierwsze w schemacie)	Kolejne podania w cyklu (dotyczy tylko leków podawanych jednocześnie w schemacie)	Względna intensywność dawki (%)	% alokacji leczenia
Dokсорubicyna	60 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█ (w SA 50%)
Epirubicyna	90 mg/m <sup>2</sup> , Q3W 1 dnia w cyklach 5-8	nd	Dożylne podanie z innymi lekami	█	█ (w SA 50%)

podanie leków patrz rozdz. 4.4.8.1; \* AUC - obszar pod krzywą; Q3W - raz na 3 tygodnie; Q6W - raz na 6 tygodni

## 4.4.2 Struktura modelu

Model kosztów-efektywności opracowano w programie Microsoft Excel® 2016 przy użyciu kohortowego modelu Markowa. Model zawiera 4 wzajemnie wykluczające się stany zdrowia: 1) wolny od zdarzeń (ang. *event-free*, EF), 2) nawrót miejscowo-regionalny (ang. *locoregional recurrence*, LR), 3) przerzuty odległe (ang. *distant metastasis*, DM) i 4) zgon; do śledzenia przebiegu choroby i przeżycia pacjentów w czasie. Wykorzystano model Markowa ze względu na jego właściwości precyzyjnego uchwycenia przebiegu choroby u pacjentów we wczesnym stadium TNBC. Model ten różnicuje stany zdrowia według rodzaju nawrotu (LR lub DM), ponieważ pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. EFS w badaniu KEYNOTE-522 obejmuje oba typy nawrotów (Schmid 2020). Oczekuje się, że oba rodzaje zdarzeń w zakresie nawrotu/wznowy mają odmienny wpływ na rokowanie pacjentów, a przez to również odmienny wpływ na wyniki zdrowotne i koszty.

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie EF. Na końcu każdego cyklu pacjenci będący w stanie EF mogą w nim pozostać lub przejść do 1 ze stanów: LR lub DM, lub zgon. Pacjenci będący w stanie LR mogą w nim pozostać lub przejść do stanów: DM lub zgon, ale nie mogą wrócić do stanu EF. Analogicznie, pacjenci będący w stanie DM mogą z końcem cyklu pozostać w tym stanie lub przejść do stanu zgon, ale nie mogą wrócić do stanów EF i LR.

Do każdego stanu zdrowia przypisano określony koszt i użyteczność w celu obliczenia skumulowanych kosztów i skumulowanych QALY w modelowanym horyzoncie czasowym.

Poza 4 wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowia, w modelu uwzględniono następujące zdarzenia kliniczne: zdarzenia niepożądane (ZN, ang. *adverse events*, AEs) stopnia ciężkości 3+ z połączonych faz: adjuwantowej i neoadjuwantowej, operacja po fazie neoadjuwantowej, radioterapia w fazie adjuwantowej. Również do każdego zdarzenia klinicznego zastosowano w modelu określony koszt i spadek użyteczności (tylko dla zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia).

W modelu zastosowano tygodniową długość cyklu, aby umożliwić trafne oszacowanie kosztów związanych z leczeniem. Zastosowano korektę połowy cyklu (przy użyciu wzoru trapezów).





Tab. 7. Opis przejść między stanami zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Przejście	Podjęcie do szacowania	Źródło
EF → LR EF → DM EF → zgon	<p>Zależne od czasu TP oszacowano na podstawie 1) ekstrapolowanego EFS i 2) odsetka LR, DM i zgonu jako pierwszego zdarzenia EFS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie danych na poziomie pacjentów z badania KEYNOTE-522, EFS ekstrapolowano na podstawie funkcji parametrycznych dla każdego ramienia.</li> <li>Prawdopodobieństwo wystąpienia LR, DM lub zgonu na cykl oszacowano na podstawie EFS.</li> <li>Prawdopodobieństwo wystąpienia LR, DM i zgonu jako pierwszego zdarzenia EFS odpowiednio w roku 1 i roku 2+ pochodzi z badania KEYNOTE-522.</li> <li>TP dla EF → LR, EF → DM i EF → zgon obliczono następnie na podstawie prawdopodobieństwa doświadczenia zdarzenia (LR, DM lub zgonu) i odsetków każdego zdarzenia</li> <li>TP dla EF → zgon ograniczono do poziomu przynajmniej wysokości naturalnej umieralności z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul> <p>W ramach analizy wrażliwości przyjęto alternatywne rozkłady parametryczne.</p>	KEYNOTE-522 (dane wewnętrzne Wnioskodawcy z poziomu pacjenta) Tabele życia dla Polski (GUS 2020) - dla przejść do stanu zgon
LR → DM LR → zgon	<p>Założono, że TP zaczynające się od LR są równoważne między ramionami i stałe we wszystkich cyklach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TP dla LR → DM lub zgon zaczerpnięto z badania KEYNOTE-522 poprzez zebranie danych z dwóch ramion leczenia.</li> <li>Odsetki pacjentów doświadczających odpowiednio DM i zgonu pochodzą z badania KEYNOTE-522.</li> <li>TP dla LR → DM, i LR → zgon obliczono na podstawie prawdopodobieństwa doświadczenia jakiegokolwiek zdarzenia (DM lub zgon) i odsetków danego zdarzenia.</li> <li>TP dla LR → zgon ograniczono do poziomu przynajmniej wysokości naturalnej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul>	KEYNOTE-522 Tabele życia dla Polski (GUS 2020) - dla przejść do stanu zgon
DM → zgon	<p>TP dla DM → zgon oszacowano na podstawie badania KEYNOTE-522* jako źródła do szacowania średniego OS wszystkich pacjentów po wystąpieniu odległych przerzutów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TP dla DM → zgon ograniczono do poziomu przynajmniej wysokości naturalnej umieralności z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul>	KEYNOTE-522 Tabele życia dla Polski (GUS 2020) - dla przejść do stanu zgon

DM - przerzuty odległe (ang. distant metastases); EF - wolny od zdarzeń (ang. event-free); EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival); IO - immuno-onkologia; LR - wznowa loko-regionalna (ang. locoregional recurrence); OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival); TP - prawdopodobieństwo przejścia (ang. transition probability); \* w ramach walidacji jako źródło stanowi badanie KEYNOTE-355 (patrz Tab. 14 i Tab. 15 w rozdz. 4.4.4.1.2 oraz Tab. 38 i Tab. 39 w rozdz. 4.5).

#### 4.4.4.1 Przejścia ze stanu EF

Dla ramion pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i chemioterapii TP dla EF → LR, EF → DM i EF → zgon oszacowano na podstawie prawdopodobieństwa pierwszego zdarzenia EFS i odsetków LR, DM i zgonów stanowiących pierwsze zdarzenie EFS. W rozdziale 4.4.4.1.1 opisano metodologię doboru funkcji parametrycznych dla EFS do analizy podstawowej i szacowania prawdopodobieństwa tych 3 zdarzeń.

##### 4.4.4.1.1 Podejście do szacowania EFS

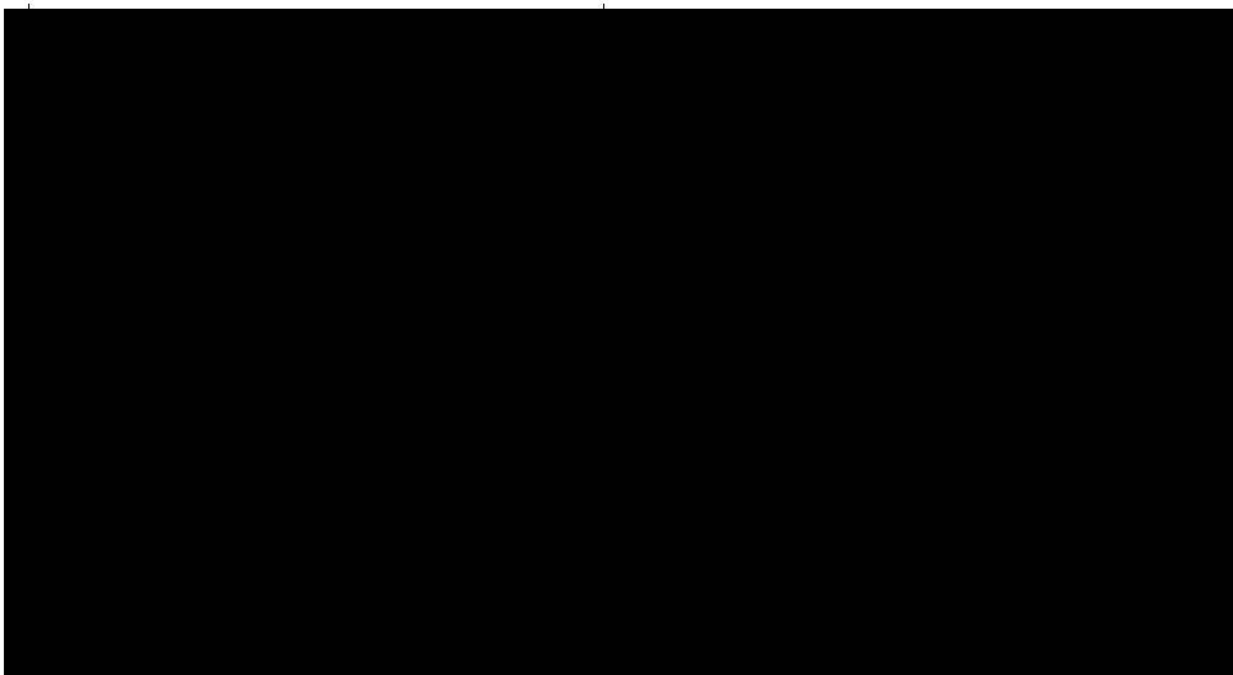
EFS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i chemioterapii oszacowano przy użyciu danych na poziomie pacjentów z badania KEYNOTE-522 (data odcięcia: 23.03.2021). Ogólne podejście do modelowania zakładało opracowanie rozkładów parametrycznych przez dopasowywanie różnych modeli parametrycznych (wykładniczego, Weibulla, logarytmiczno-normalnego, log-logistycznego, Gompertza, gamma i uogólnionego gamma) do danych na poziomie pacjentów z badania KEYNOTE-522 w celu ekstrapolowania EFS w modelowanym horyzoncie czasowym. Dopasowywanie krzywej przeżycia przeprowadzono zgodnie z wytycznymi NICE (NICE DSU).

##### Połączone modele przeżycia vs osobne modele przeżycia

W pierwszej kolejności zbadano założenie proporcjonalnego ryzyka, aby ocenić 2 podejścia dla ramion pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i chemioterapii, tj. połączone modele przeżycia vs osobne modele przeżycia. W przypadku spełnienia założenia proporcjonalnego ryzyka badano modele połączonego przeżycia dla obu ramion, dla których dostosowywano dane zebrane z obu ramion, a do obu ramion zastosowano te same modele przeżycia. W przypadku niespełnienia założenia proporcjonalnego ryzyka rozważano osobne modele przeżycia, dla których dostosowywano dane dla określonego ramienia a niezależne modele przeżycia rozważano osobno dla każdego ramienia.

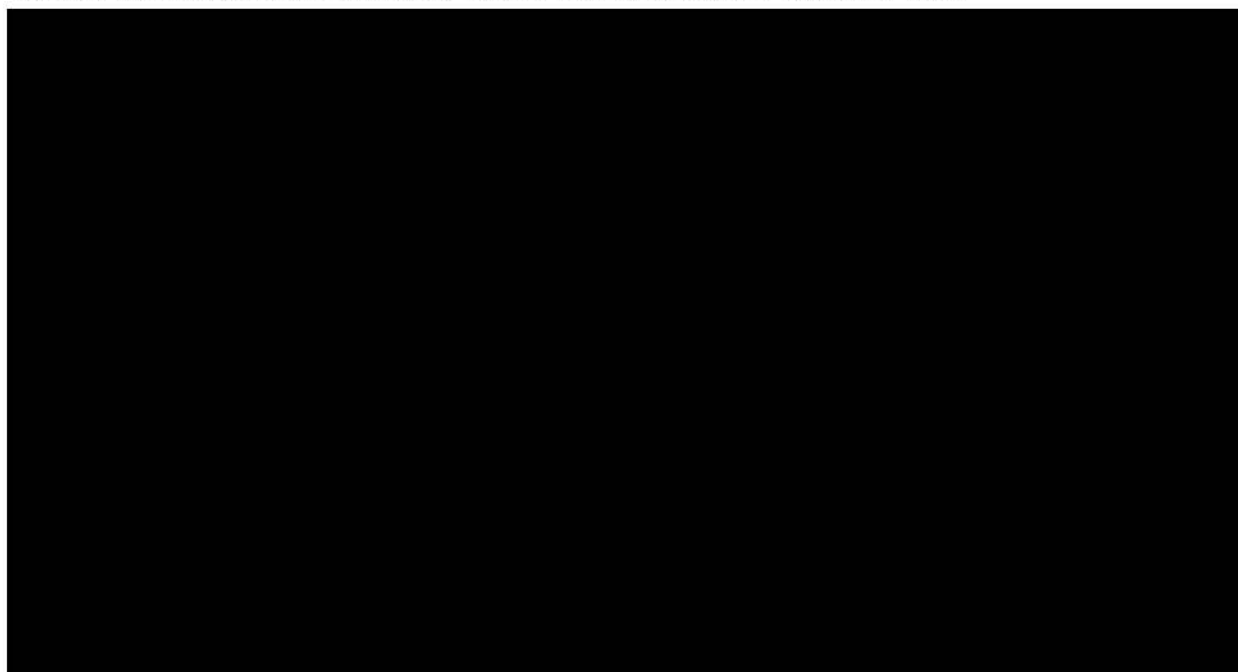
W pierwszej kolejności założenie proporcjonalnego ryzyka testowano przy użyciu testu reszt Schoenfelda, gdzie wartość  $p$  równa 1 nie sugeruje statystycznie istotnej niezgodności z założeniem proporcjonalnego ryzyka (patrz Rys. 2). W dalszej kolejności przeprowadzono wizualną inspekcję log-skumulowanego wykresów ryzyka dla obu ramion (patrz Rys. 3). Ponieważ wykresy log-skumulowanego ryzyka dla obu ramion przecinają się, spełnienie założenia proporcjonalnego ryzyka jest mało prawdopodobne, dlatego dla każdego ramienia dostosowywano osobne modele przeżycia w celu obliczenia EFS specyficznego dla danego ramienia.

Rys. 2. Wykres reszt Schoenfelda dla EFS z badania KEYNOTE-522.



*proportional hazard testing* - testowanie proporcjonalnego ryzyka, *residuals* - reszty, *observation id* - ID obserwacji.

Rys. 3. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla EFS z badania KEYNOTE-522.



*treatment* - leczenie, *cumulative hazard* - skumulowane ryzyko, *time (in weeks)* - czas (w tygodniach).

Przy dopasowywaniu oddzielnych modeli przeżycia do każdego ramienia, najpierw dopasowywano standardowe (jednoelementowe) modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, logarytmiczno-normalny, log-logistyczny, Gompertza, gamma i uogólniony gamma. Wyboru najlepiej dopasowanego rozkładu dokonano przy użyciu testów statystycznych na podstawie kryterium informacyjnego Akaikego (ang. *Akaike information criterion*, AIC) i

Bayesowskiego kryterium informacyjnego (ang. *Bayesian information criterion*, BIC) w połączeniu z wizualną inspekcją.

Dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią AIC i BIC przedstawiono w Tab. 8 a dopasowania krzywych EFS na Rys. 4. W oparciu o AIC i BIC najlepsze dopasowanie stanowi model uogólniony gamma, co potwierdziła późniejsza wizualna ocena.

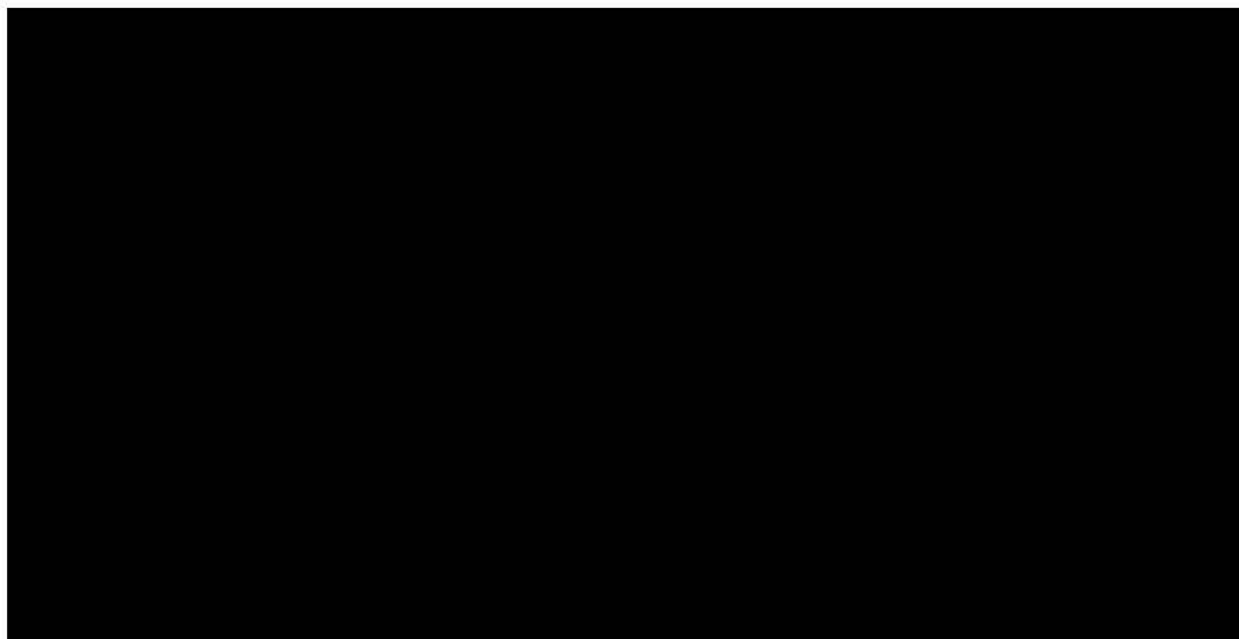
Dla ramienia chemioterapii AIC i BIC przedstawiono w Tab. 9 a dopasowania krzywych EFS na Rys. 5. Według AIC najlepsze dopasowanie stanowi rozkład uogólniony gamma, natomiast według BIC najlepsze dopasowanie stanowi rozkład logarytmiczno-normalny. Mimo że ocena wizualna wskazuje na większą wiarygodność modelu uogólnionego gamma, żaden z rozkładów nie charakteryzuje się dobrym dopasowaniem do obserwowanych danych EFS.

Ze względu na brak dobrego dopasowania standardowych modeli parametrycznych do obserwowanych danych, sprawdzono przedziałowe (ang. *piecewise*) modele parametryczne.

**Tab. 8. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych EFS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią.**

Model	AIC	BIC	Średnia
Wykładniczy	1935,793	1940,457	1938,125
Weibulla	1937,775	1947,103	1942,439
Logarytmiczno-normalny	1923,284	1932,612	1927,948
Log-logistyczny	1934,894	1944,223	1939,558
Gompertza	1931,919	1941,248	1936,584
Gamma	1937,638	1946,966	1942,302
Uogólniony gamma (najlepsze dopasowanie)	<b>1902,111</b>	<b>1916,104</b>	1909,108

Rys. 4. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią - dostosowywanie standardowych krzywych parametrycznych do danych EFS.<sup>4</sup>

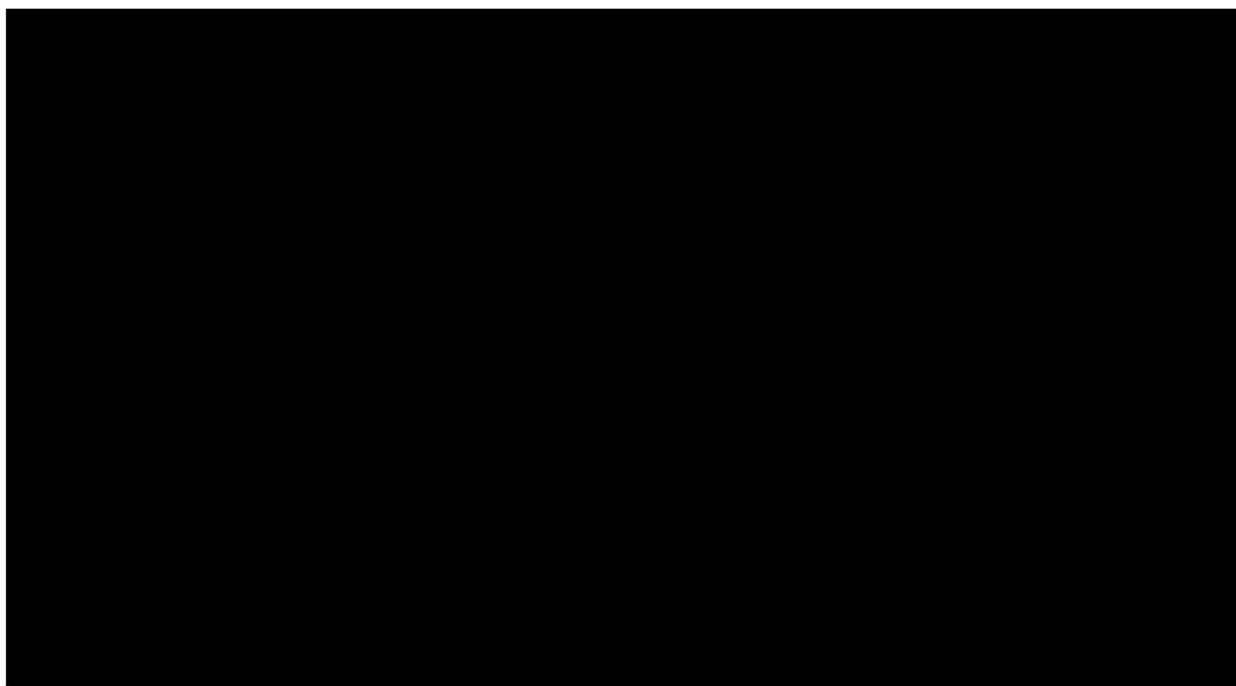


Tab. 9. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych EFS dla chemioterapii.

Model	AIC	BIC	Średnia
Wykładniczy	1377,112	1381,078	1379,095
Weibulla	1377,997	1385,929	1381,963
Logarytmiczno-normalny	1367,910	<b>1375,842</b>	1371,876
Log-logistyczny	1374,806	1382,738	1378,772
Gompertza	1378,184	1386,116	1382,150
Gamma	1377,316	1385,248	1381,282
Uogólniony gamma	<b>1364,747</b>	1376,646	1370,696

<sup>4</sup> *short-term EFS fit* - dostosowanie krótkoterminowych danych EFS; *probability of event-free survival* - prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń; *time (in weeks)* - czas (w tygodniach); *exponential* - wykładniczy; *generalized Gamma* - uogólniony gamma; *log-logistic* - log-logistyczny; *log-normal* - logarytmiczno-normalny; *short-term EFS extrapolation* - ekstrapolacja krótkoterminowych danych EFS.

Rys. 5 Chemioterapia - dostosowywanie standardowych krzywych do danych EFS.



#### Punkty odcięcia modeli przedziałowych

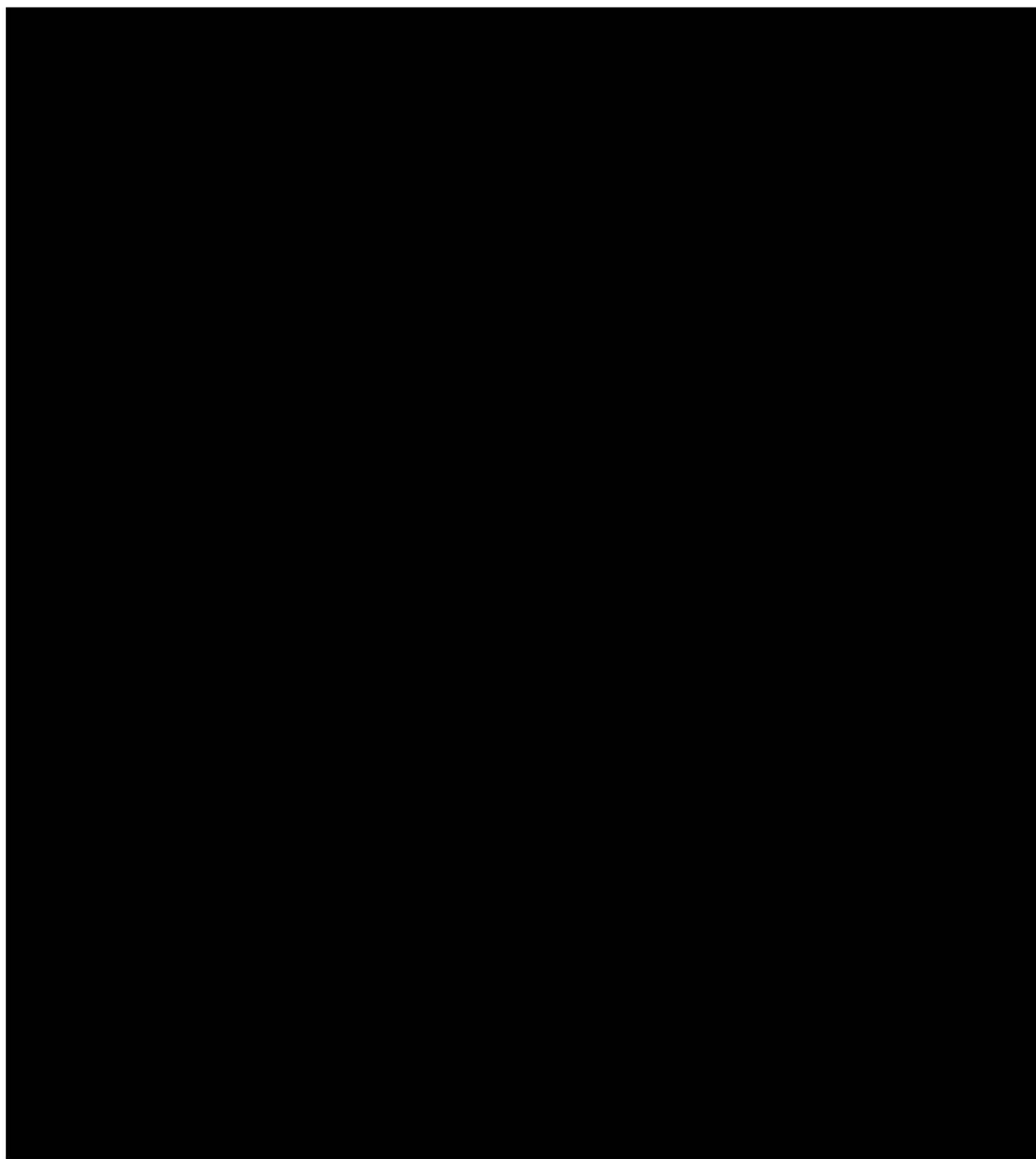
Punkty odcięcia modeli przedziałowych zostały zidentyfikowane zgodnie z 3 podejściami, tj., funkcją ryzyka, wykresami ryzyka skumulowanego i testem Chowa (Chow 1960). Jako punkty odcięcia wybrano punkty czasu charakteryzujące się najwyraźniejszymi zmianami. Wykresy ryzyka dla obu ramion przedstawiono na Rys. 6 a na punkty odcięcia wybrano tydzień 43 i tydzień 68, ponieważ są to punkty zwrotne funkcji ryzyka. Podobnie, wykresy skumulowanego ryzyka na Rys. 7 wskazują, że tydzień 50 stanowi kolejny punkt zwrotny, a zatem został wybrany jako punkt odcięcia. Aby oszacować zmiany strukturalne w krzywej Kaplana-Meiera (KM) przeprowadzono testy Chowa. W oparciu o test Chowa, tydzień 93 i tydzień 109 wskazują na potencjalne zmiany strukturalne w nachyleniu krzywej ryzyka skumulowanego (tj. współczynnik ryzyka) i zostały wybrane jako punkty odcięcia (patrz Rys. 8).

Podsumowując, przedziałowe modele parametryczne badano w każdym z 5 punktów odcięcia, tj. w tygodniach: 43, 50, 68, 93 i 109 (oszacowania parametryczne, AIC i BIC dotyczące wszystkich modeli parametrycznych przedstawiono w aneksie – patrz rozdz. 9.2). Dla tych modeli przedziałowych obserwowane dane KM wykorzystano bezpośrednio dla okresu między określonymi punktami odcięcia a następnie wykorzystano rozkłady parametryczne do oszacowania EFS dla pozostałego horyzontu czasowego.

W modelu podstawowym rozważano punkt odcięcia w 50 tygodniu. Poza wiarygodnym dopasowaniem wizualnym, punkt odcięcia w 50 tygodniu zapewnia dobrą równowagę między rzetelnymi danymi KM do zastosowania bezpośrednio w ciągu pierwszych 50 tygodni, a pozostałymi danymi do dostosowywania krzywej parametrycznej **po 50 tygodniu**.



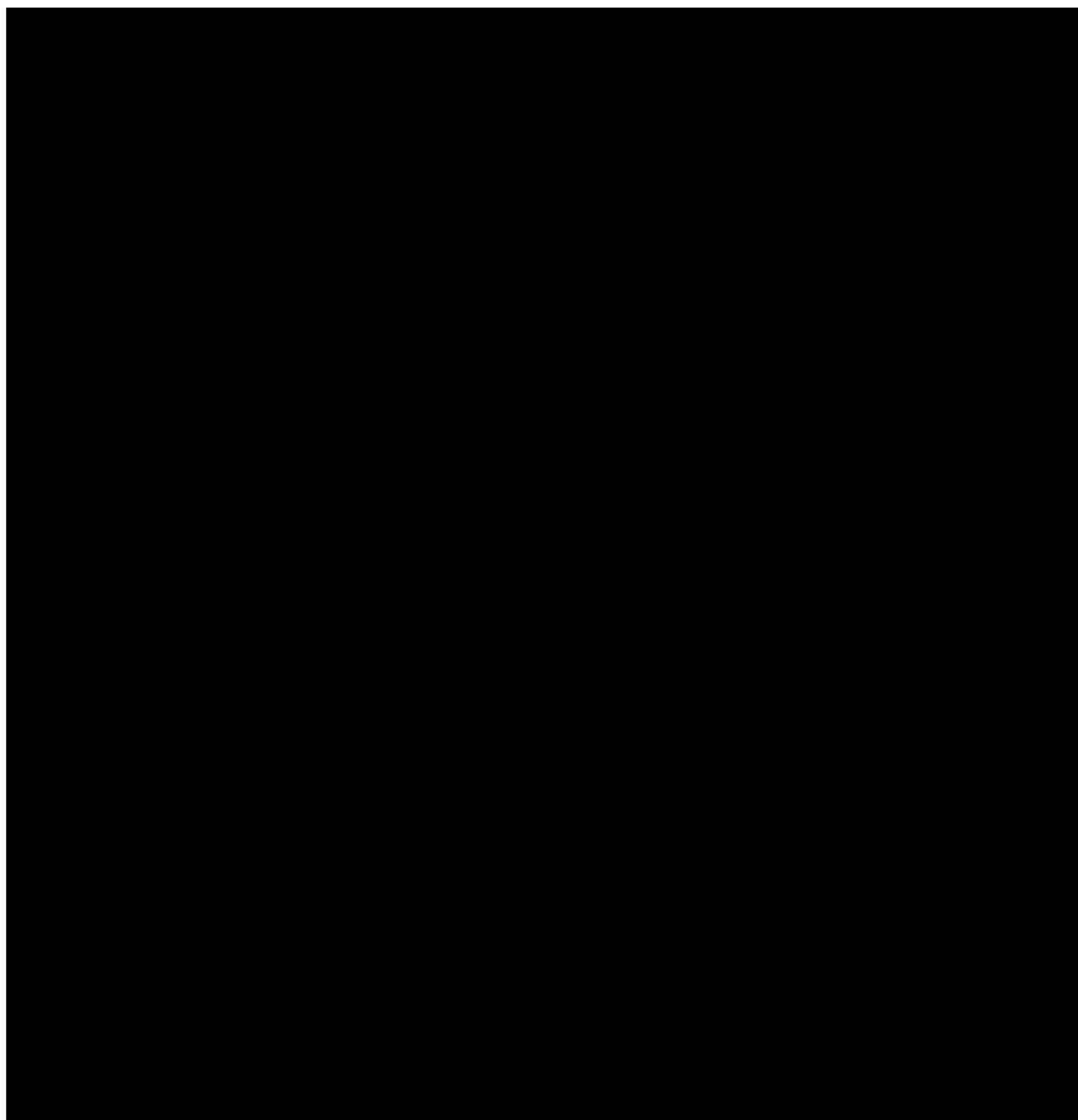
Rys. 6. Wykres ryzyka dla EFS dla obu ramion badania KEYNOTE-522.<sup>5</sup>



---

<sup>5</sup> *model-specific hazard estimates* - oszacowania ryzyka zależne od modelu; *smooth spline estimate* - oszacowanie gładkie splajn.

Rys. 7. Wykres skumulowanego ryzyka dla EFS dla obu ramion z badania KEYNOTE-522.<sup>6</sup>



Funkcje parametryczne dla okresu od 50 tygodnia

Podobnie, dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i ramienia chemioterapii dostosowywano 6 funkcji parametrycznych, w tym wykładniczą, Weibulla, logarytmiczno-normalną, log-logistyczną, Gompertza, gamma i uogólnioną gamma, a najlepiej dopasowane wybrano na podstawie AIC, BIC i oceny wizualnej.

Dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią AIC i BIC przedstawiono w Tab. 10 a dopasowania rozkładów do danych EFS - na Rys. 9. Na podstawie AIC i BIC najlepsze

---

<sup>6</sup> *cumulative hazard* - skumulowane ryzyko.

<sup>7</sup> *test statistic for Chow test* - testowanie statystyczne testem Chowa.

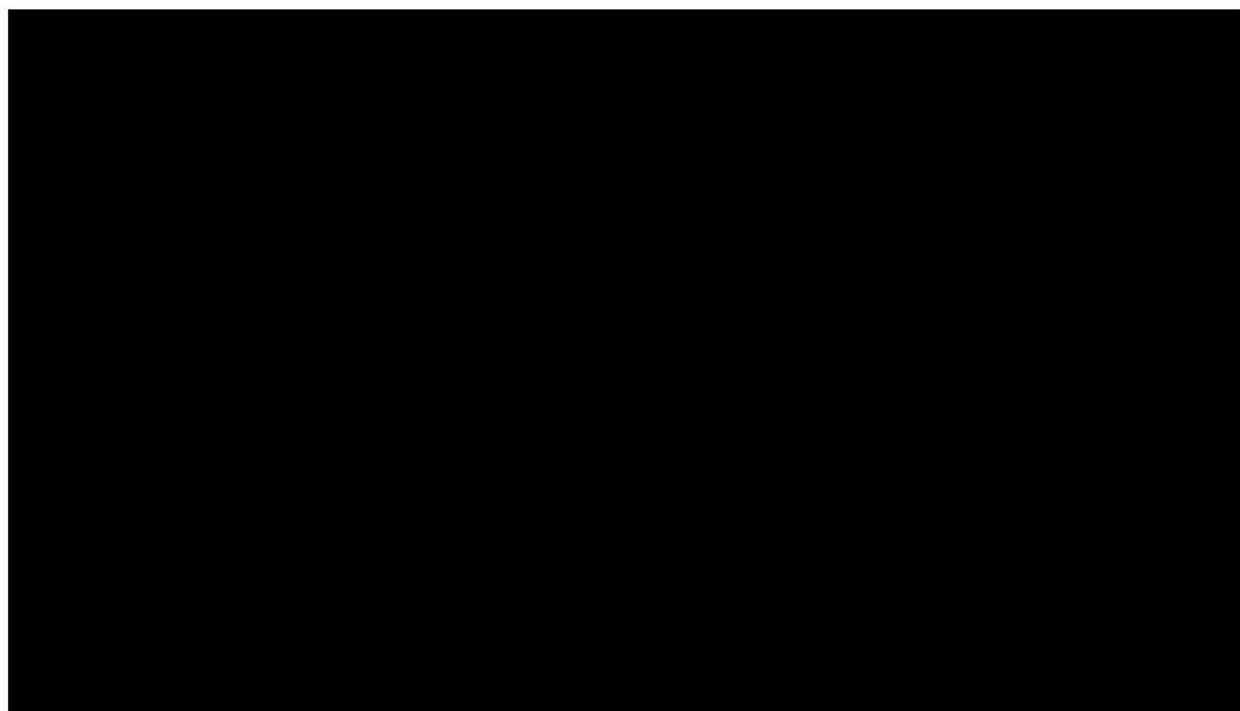
dopasowanie stanowi rozkład **uogólniony gamma**, którego wybór potwierdziła wizualna ocena.

Dla ramienia chemioterapii, AIC i BIC przedstawiono w Tab. 11, a dopasowania rozkładów do danych EFS - na Rys. 10. W oparciu o AIC i BIC najlepsze dopasowanie stanowi rozkład Gompertza, a tuż po nim rozkład logarytmiczno-normalny. Z wizualnej oceny wynika, że rozkład Gompertza charakteryzuje się spłaszczeniem na ogonie (ang. *flat tail*), które może prowadzić do przeszacowania długoterminowego EFS, co wskazuje na niewiarygodną ekstrapolację. W związku z tym jako podstawowy rozkład dla ramienia chemioterapii wybrano rozkład **logarytmiczno-normalny**.

**Tab. 10. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – przedziałowe modele parametryczne po 50 tygodniu – statystyki AIC i BIC.**

Model	AIC	BIC	Średnia
Wykładniczy	1140,244	1144,835	1142,540
Weibulla	1140,708	1149,889	1145,299
Logarytmiczno-normalny	1134,584	1143,764	1139,174
Log-logistyczny	1139,909	1149,090	1144,500
Gompertza	1134,875	1144,056	1139,466
Gamma	1140,950	1150,130	1145,540
Uogólniony gamma (najlepsze dopasowanie)	<b>1127,351</b>	<b>1141,121</b>	<b>1134,236</b>

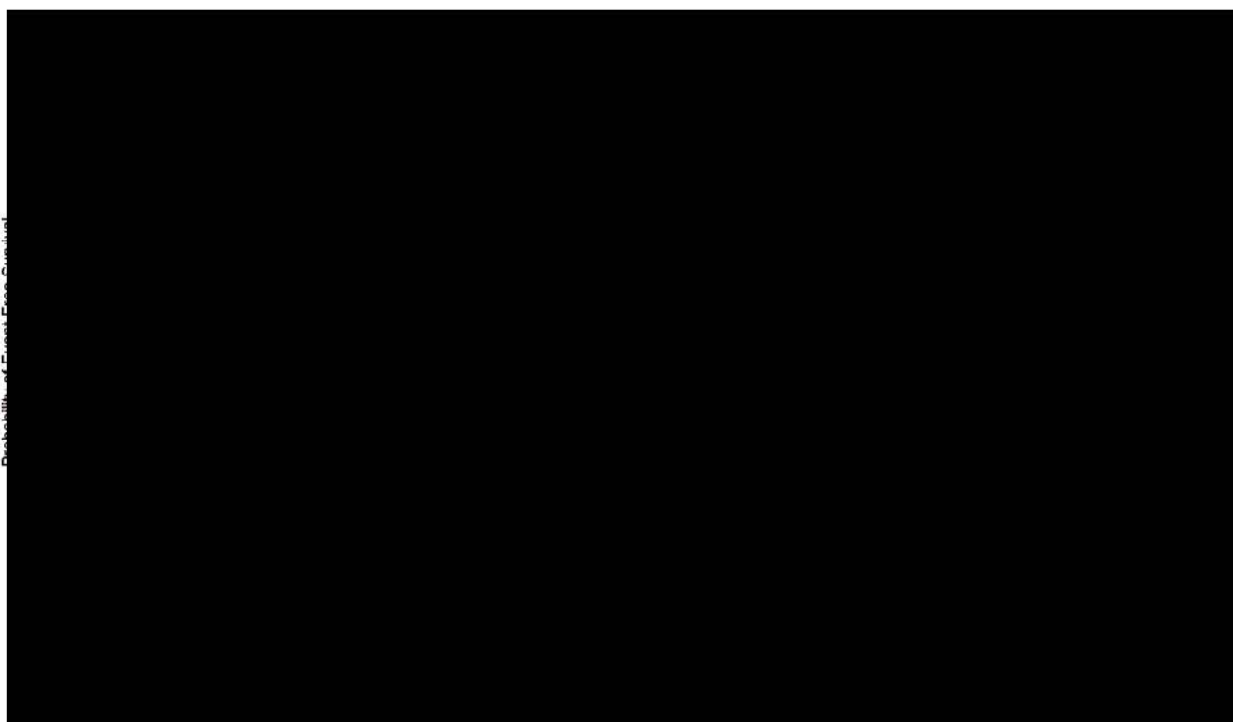
**Rys. 9. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią - dopasowywane przedziałowe krzywe parametryczne po 50 tygodniu.**



Tab. 11. Chemoterapia – przedziałowe modele parametryczne po 50 tygodniu – statystyki AIC i BIC.

Model	AIC	BIC	Średnia
Wykładniczy	980,8536	984,7452	982,7994
Weibulla	972,6106	980,3939	976,5022
Logarytmiczno-normalny	<b>969,9094</b>	<b>977,6927</b>	973,8010
Log-logistyczny	971,6983	979,4816	975,5900
Gompertza	<b>968,4863</b>	<b>976,2696</b>	972,3779
Gamma	973,1538	980,9371	977,0455
Uogólniony gamma	971,8675	983,5424	977,7050

Rys. 10. Chemioterapia - dopasowywane przedziałowe krzywe parametryczne po 50 tygodniu.



#### Podsumowanie funkcji parametrycznych EFS

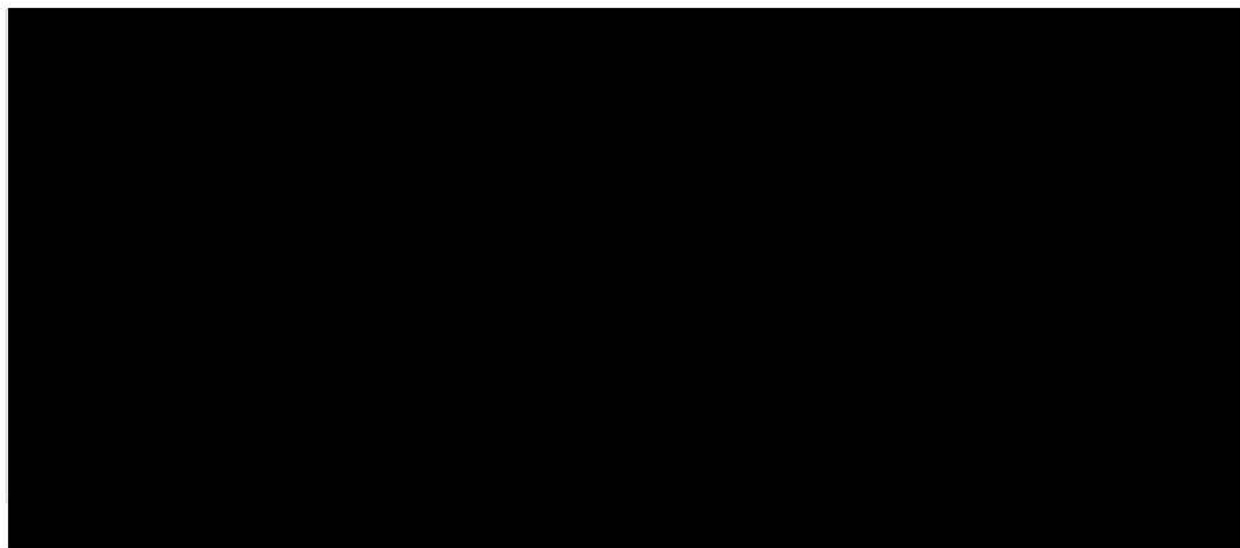
Parametryczne modele przeżycia (do wystąpienia zdarzenia) do analizy podstawowej wybrano na podstawie dopasowania statystycznego, oceny wizualnej i wiarygodności klinicznej ekstrapolowanego modelu, a ich podsumowanie dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i ramienia chemioterapii zamieszczono w poniższej tabeli. Przyjęte w analizie podstawowej modelowane krzywe EFS i obserwowane krzywe KM przedstawiono na poniższym wykresie.

Tab. 12. Podsumowanie funkcji parametrycznych dla EFS uwzględnionych w analizie.

Leczenie	Funkcja parametryczna w analizie podstawowej	Analizy wrażliwości*
Pembrolizumab skojarzeniu z chemioterapią	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład uogólniony-gamma	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład Gomperta
Chemioterapia	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład logarytmiczno-normalny	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład uogólniony gamma

\* drugie najlepiej dopasowane rozkłady pod kątem statystycznym i wizualnym.

Rys. 11. Krzywe EFS przyjęte w analizie podstawowej vs obserwowane krzywe KM.



#### 4.4.4.1.2 Oszacowania TP dla EF → LR, EF → DM oraz EF → zgon

W każdym cyklu zależne od przyczyny prawdopodobieństwo każdego przejścia (tj. EF → LR, EF → DM, EF → zgon) obliczono w oparciu o oszacowane prawdopodobieństwo zdarzenie EFS i prawdopodobieństwo, że zdarzenie EFS będzie stanowiło LR, DM lub zgon (patrz tabela poniżej). Oszacowane prawdopodobieństwo zdarzenia EFS opisano dokładnie w rozdz. 4.4.4.1.1. Prawdopodobieństwo, że zdarzenie EFS będzie stanowiło LR, DM lub zgon oszacowano na podstawie badania KEYNOTE-522, gdzie czas do LR, czas do DM i czas do zgonu analizowano przy pomocy metody Gray'a uwzględniającej ryzyka współzawodniczące (Gray 1999).

Prawdopodobieństwo zdarzenia EFS było ograniczone umieralnością z dowolnej przyczyny. W związku z tym TP dla EF → LR, EF → DM oraz EF → zgon obliczono w następujący sposób:

- $TP_{EF \rightarrow LR} = TP \text{ zdarzenie EFS} * \text{prawdopodobieństwo, że pierwszym zdarzeniem EFS będzie LR}$
- $TP_{EF \rightarrow DM} = TP \text{ zdarzenie EFS} * \text{prawdopodobieństwo, że pierwszym zdarzeniem EFS będzie DM}$
- $TP_{EF \rightarrow zgon} = \max (TP \text{ zdarzenie EFS} * \text{prawdopodobieństwo, że pierwszym zdarzeniem EFS będzie zgon, prawdopodobieństwo zgonu w ogólnej populacji} - TP_{EF \rightarrow LR} - TP_{EF \rightarrow DM})$

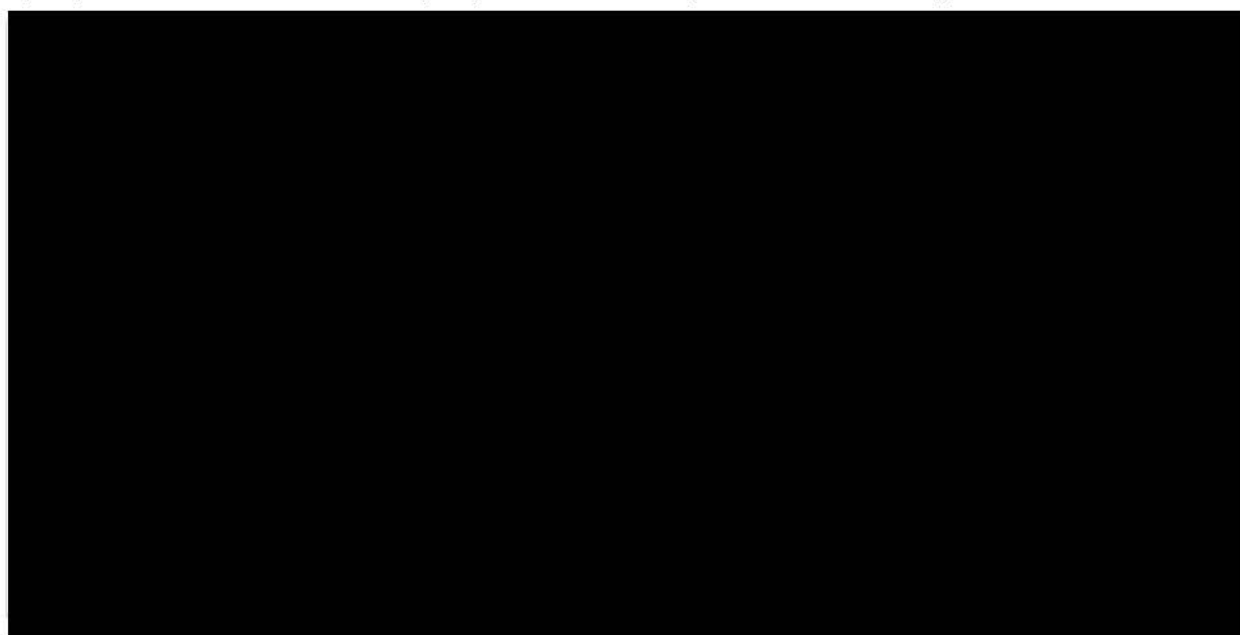
Tab. 13. Prawdopodobieństwo pierwszego zdarzenia EFS.

Ramię leczenia	Rok 1			Rok 2+		
	% LR	% DM	% Zgon	% LR	% DM	% Zgon
Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią	■	■	■	■	■	■
Chemioterapia	■	■	■	■	■	■

Walidacja skumulowanego występowania EF → LR, EF → DM oraz EF → zgon

Przewidywaną skumulowaną częstość występowania EF → LR, EF → DM oraz EF → zgon walidowano za pomocą obserwowanej skumulowanej zapadalności w badaniu KEYNOTE-522. Na poniższych wykresach i tabelach przedstawiono modelowane skumulowane odsetki zapadalności – są one porównywalne do obserwowanych danych.

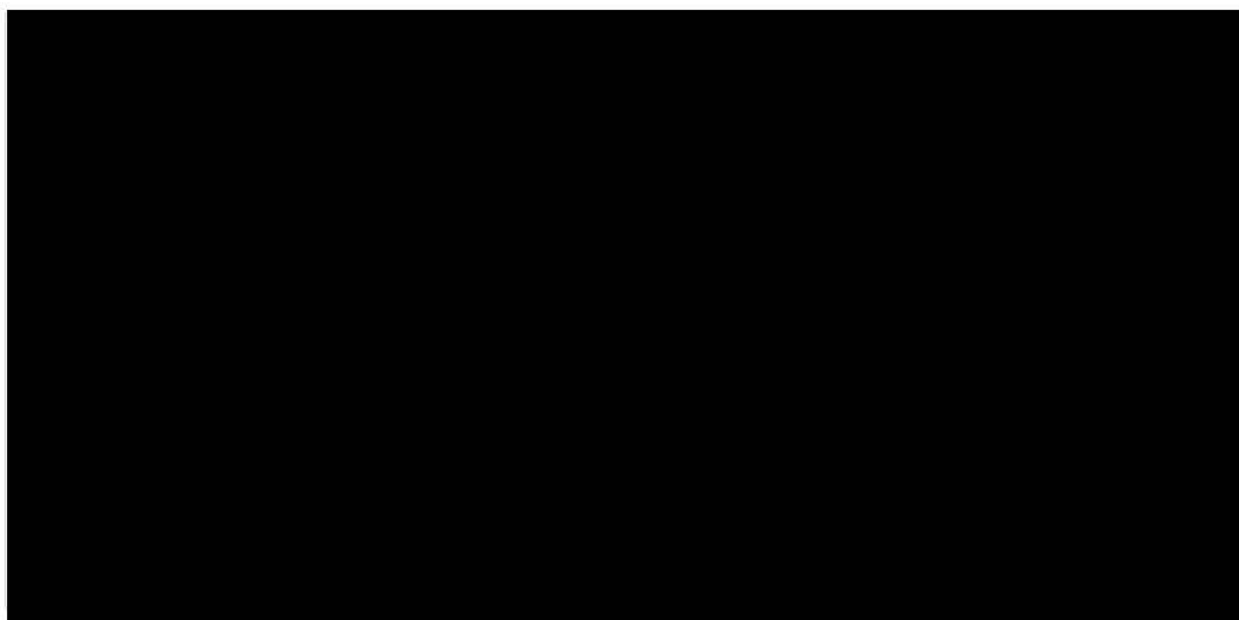
Rys. 12. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią - modelowane skumulowane występowanie vs obserwowana występowanie EF → LR, EF → DM i EF → zgon.<sup>8</sup>



<sup>8</sup> *cumulative incidence* - skumulowane występowanie, *modeled EF* - modelowane EF, *observed EF* - obserwowane EF.



Rys. 13. Chemioterapia - modelowane skumulowane występowanie vs obserwowane występowanie EF → LR, EF → DM i EF → zgon.



Tab. 14. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią - modelowane skumulowane występowanie vs obserwowane występowanie EF → LR, EF → DM i EF → zgon.

Ramię leczenia	0,5 roku	1,0 rok	1,5 roku	2,0 lata	3,0 lata	5,0 lat
<b>EF → LR</b>						
Modelowane	■	■	■	■	■	■
Obserwowane	■	■	■	■	■	■
<b>EF → DM</b>						
Modelowane	■	■	■	■	■	■
Obserwowane	■	■	■	■	■	■
<b>EF → zgon</b>						
Modelowane*	■	■	■	■	■	■
Obserwowane	■	■	■	■	■	■

\* w przypadku zastosowania OS w oparciu o badanie KEYNOTE-355 (KN355) wartości są zbliżone (0,3%, 1,1%, 1,4%, 1,7%, 2,0%, 2,3%).

Tab. 15. Chemioterapia - modelowane skumulowane występowanie vs obserwowane występowanie EF → LR, EF → DM i EF → zgon.

Ramię leczenia	0,5 roku	1,0 rok	1,5 roku	2,0 lata	3,0 lata	5,0 lat
<b>EF → LR</b>						
Modelowane	■	■	■	■	■	■
Obserwowane	■	■	■	■	■	■
<b>EF → DM</b>						
Modelowane	■	■	■	■	■	■
Obserwowane	■	■	■	■	■	■
<b>EF → zgon</b>						
Modelowane*	■	■	■	■	■	■

Ramię leczenia	0,5 roku	1,0 rok	1,5 roku	2,0 lata	3,0 lata	5,0 lat
Obserwowane	■	■	■	■	■	■

\* w przypadku zastosowania OS w oparciu o badanie KEYNOTE-355 (KN355) wartości są zbliżone (0,1%, 0,4%, 0,9%, 1,2%, 1,6%, 2,2%).

#### 4.4.4.2 Przejścia ze stanu LR

TP dla LR → DM i LR → zgon szacowano na podstawie danych zebranych z dwóch ramion leczenia z badania KEYNOTE-522. Modele parametryczne dostosowywano do czasu od LR do DM lub zgonu a najlepsze dopasowanie otrzymano przy pomocy rozkładu wykładniczego. Ze względu na właściwość „braku pamięci” kohorty w strukturze modelu Markowa, założono stałe TP ze stanu LR. TP dla LR → DM oraz LR → zgon obliczono, odpowiednio, w oparciu o TP dla LR → DM lub zgonu i odsetków DM i zgonów z badania KEYNOTE-522 (patrz tabela poniżej). Ponadto, model ogranicza TP dla LR → DM lub zgonu umieralnością z dowolnej przyczyny.

W związku z powyższym TP dla LR → DM i LR → zgon obliczono w następujący sposób:

- $TP_{LR \rightarrow DM} = TP_{LR \rightarrow DM \text{ lub } zgon} \cdot \text{odsetek pacjentów, którzy przeszli ze stanu LR do stanu DM};$
- $TP_{LR \rightarrow zgon} = \max (TP_{LR \rightarrow DM \text{ lub } zgon} \cdot \text{odsetek zgonów z LR, prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej} - TP_{LR \rightarrow DM}).$

Tab. 16. Tempo wykładnicze z LR do DM lub zgonu.

Parametr	Wartość	Źródło
Tempo wykładnicze (tygodniowe) z LR do DM lub zgonu	■	KEYNOTE-522 (data odcięcia: 23.03.2021)
% ze stanu LR do stanu DM	■	
% ze stanu LR do stanu zgon	■	

#### 4.4.4.3 Przejścia ze stanu DM

TP ze stanu DM do zgonu oszacowano na podstawie badania KEYNOTE-522<sup>9</sup> – średnie OS po wejściu do stanu DM pochodzi bezpośrednio z badania KEYNOTE-522, w którym dane te były szacowane w populacji wszystkich pacjentów z udokumentowanym odległym nawrotem/progresją. Ponieważ średnie OS szacowano wśród wszystkich pacjentów niezależnie od tego, czy otrzymywali leczenie, czy nie, TP dla DM → zgon oszacowano na podstawie średniego OS przy założeniu stałego ryzyka – patrz tabela poniżej.

Tab. 17. KEYNOTE-522 - TP ze stanu DM do stanu zgon.

Ramię leczenia	Średnie OS (tygodnie)	DM → zgon: tempo wykładnicze (tygodniowo) w oparciu o średnie OS	Źródło
Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	■	■	KEYNOTE-522 (data odcięcia: 23.03.2021)
Chemioterapia	■	■	

<sup>9</sup> W ramach walidacji jako źródło stanowi badanie KEYNOTE-355 (patrz Tab. 14 i Tab. 15 w rozdz. 4.4.4.1.2 oraz Tab. 38 i Tab. 39 w rozdz. 4.5).



#### 4.4.5 Bezpieczeństwo

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane (ZN) 3+ stopnia ciężkości z dowolnych przyczyn o częstotliwości występowania przynajmniej 5% z połączonej fazy neoadjuwantowej i adjuwantowej.<sup>10</sup> Odsetki ZN a następnie średni czas trwania ZN uzyskano z badania KEYNOTE-522 (patrz tabela poniżej).

Odsetki ZN rozważano osobno dla obu ramion. Średnie czasy trwania włączonych zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie zebranych danych z badania KEYNOTE-522 na 12,5 tyg. i zastosowano do wszystkich ZN.

Rozważania w zakresie utraty użyteczności wywołanej zdarzeniami niepożądanymi i koszty leczenia ZN opisano odpowiednio w rozdz. 4.4.6 i 4.4.8.6.

Tab. 18. Zdarzenia 3+ stopnia ciężkości z dowolnych przyczyn o częstotliwości  $\geq$  5%.

Zdarzenie niepożądane (stopień ciężkości 3+)	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia	Średni czas trwania AE (tygodnie)	Źródło
Neutropenia	35,2%	34,4%	12,5	KEYNOTE-522 (data odcięcia: 23.03.2021)
Obniżenie liczby neutrofilii	19,0%	23,7%	12,5	
Anemia	19,5%	15,7%	12,5	
Gorączka neutropeniczna	18,4%	16,2%	12,5	
Obniżenie liczby białych krwinek	7,8%	5,4%	12,5	
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	6,4%	2,8%	12,5	

#### 4.4.6 Użyteczności zdrowia

Dane wejściowe w zakresie użyteczności oparto na danych z 5-wymiarowego kwestionariusza EuroQol (EQ-5D-5L) zebranych w badaniu KEYNOTE-522. Oceniany w kwestionariuszu EQ-5D-5L stan zdrowia przekonwertowano na wartości użyteczności oparte o populację przy użyciu opublikowanych algorytmów (van Hout 2012).

W modelu rozważano różne opcje: 1) źródła do modelowania użyteczności dla każdego ramienia, 2) metody szacowania użyteczności i 3) algorytm użyteczności. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie źródeł i założeń użytych do szacowania wejściowych użyteczności. Szacowano użyteczność wg stanu zdrowia, statusu leczenia (tj. w trakcie leczenia i poza leczeniem) i statusu ZN. W związku z tym, że nie stwierdzono istotnych statystycznie i klinicznie (najmniejsza istotnie kliniczna różnica w EQ-5D w nowotworach wynosi 0,08 w UK i 0,06 w USA; Pickard 2007) różnic pomiędzy ramionami leczenia, w analizie użyto danych z połączonych ramion badania KEYNOTE-522 - wejściowe wartości użyteczności w analizie podstawowej patrz Tab. 20.

Ponadto użyteczności dla braku zdarzeń w trakcie leczenia (ang. *EF on treatment*) zastosowano do czasu do zakończenia leczenia adjuwantowego (patrz odpowiednia krzywa w rozdz. 4.4.7) do oszacowania QALY zyskanych w czasie, gdy pacjenci pozostają w stanie

<sup>10</sup> Wpływ kosztów mniej ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych występujących u mniej niż 5% pacjentów na wyniki efektywności kosztowej jest prawdopodobnie mało istotny i został pominięty.

EF i otrzymują leczenie, a krzywa czasu do zakończenia leczenia adjuwantowego została ograniczona tak, aby była niższa, niż krzywa EFS. Użyteczności dla braku zdarzeń w czasie bez leczenia (ang. *EF off treatment*) zastosowano do różnicy między EFS a czasem do zakończenia leczenia adjuwantowego (patrz odpowiednia krzywa w rozdz. 4.4.7) do oszacowania QALY zyskanych w czasie, gdy pacjenci pozostają w stanie EF i nie otrzymują leczenia (ograniczone je do poziomu nie mniej niż 0).

Zyskane QALY w każdym stanie zdrowia obliczono następująco:

- $QALY_{EF \text{ podczas leczenia}} = \text{Użyteczność}_{EF \text{ podczas leczenia}} * \text{minimum (czas do zakończenia leczenia adjuwantowego, EFS)}$
- Spadek QALY związany ze ZN = jednorazowy spadek użyteczności w związku z wystąpieniem ZN 3+ stopnia
- $QALY_{EF \text{ w czasie bez leczenia}} = \text{Użyteczność}_{EF \text{ w czasie bez leczenia}} * \text{maksimum (EFS - czas do zakończenia leczenia adjuwantowego, 0)}$
- $QALY_{LR} = \text{Użyteczność}_{LR} * \text{czas spędzony w stanie LR}$
- $QALY_{DM} = \text{Użyteczność}_{DM} * \text{czas spędzony w stanie DM.}$

W ramach przeglądu użyteczności stanów zdrowotnych nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 9.5), jednakże do analizy wrażliwości przyjęto użyteczności stanów zdrowia w oparciu o zlecenia dla innych leków stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym raka piersi (zlecenia nr 89/2017 / 71/2020; AOTMiT BIP). Ponadto w ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ pominięcia utraty użyteczności w wyniku ZN 3+.

Tab. 19. Podsumowanie źródeł i założeń do szacowania wejściowych użyteczności.

Parametry	Opcje analizy podstawowej
Źródło wartości użyteczności dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią	Na podstawie zebranych danych z badania KEYNOTE-522
Źródło wartości użyteczności dla ramienia chemioterapii	Na podstawie zebranych danych z badania KEYNOTE-522
Metoda szacowania użyteczności (ang. <i>utility estimation approach</i> )	Użyteczność wg stanu zdrowia, status leczenia (tj. w trakcie leczenia i poza leczeniem) i status ZN
Algorytm użyteczności (ang. <i>utility algorithm</i> )	Zbiór wartości 5L dla UK

Tab. 20. Wejściowe wartości użyteczności w analizie podstawowej.

Stan zdrowia	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia	Źródło
Wolny od zdarzeń w trakcie leczenia	■	■	KEYNOTE-522 (data odcięcia: 23.03.2021)
Utrata użyteczności w wyniku ZN 3+	■	■	
Wolny od zdarzeń poza okresem leczenia	■	■	
Wznowa miejscowo-regionalna	■	■	
Przerzut odległy	■	■	

\* w analizie wrażliwości zbadano wpływ pominięcia utraty użyteczności w wyniku ZN 3+.



Tab. 21. Wejściowe wartości użyteczności w analizie wrażliwości.\*

Stan zdrowia	Wartość**	Źródło
Wolny od zdarzeń w trakcie leczenia	0,696	Lidgren 2007 (jak w zleceniu nr 89/2017; AOTMiT BIP)
Wolny od zdarzeń poza okresem leczenia	0,779	
Wznowa miejscowo-regionalna	0,779	
Przerzut odległy	0,685	

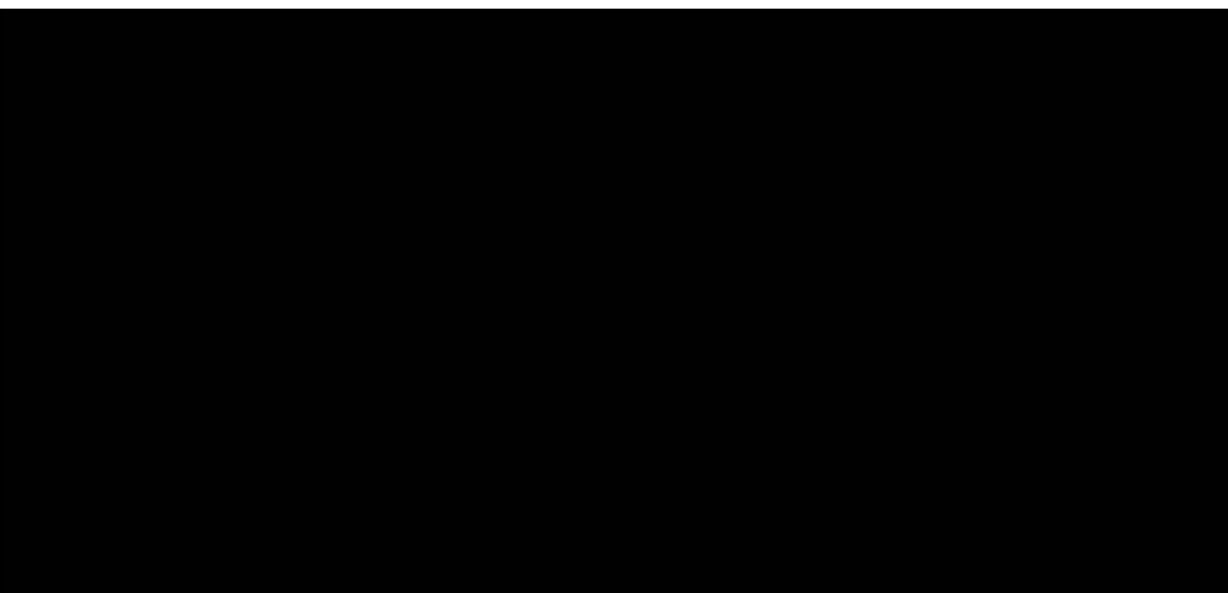
\* bez zmiany wartości utraty użyteczności w wyniku ZN 3+ z analizy podstawowej; \*\* niezależnie od ramienia leczenia.

#### 4.4.7 Czas trwania leczenia

##### Czas trwania leczenia neoadjuwantowego

Dla ramienia pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią i ramienia chemioterapii w analizie podstawowej oszacowano czas trwania leczenia neoadjuwantowego przy pomocy obserwowanej krzywej KM z badania KEYNOTE-522 (patrz wykres poniżej). W analizie wrażliwości rozważano dolny 95% CI KM i górny 95% CI KM.

Rys. 14. Czas trwania leczenia dla neoadjuwantowego - krzywe Kaplana-Meiera.

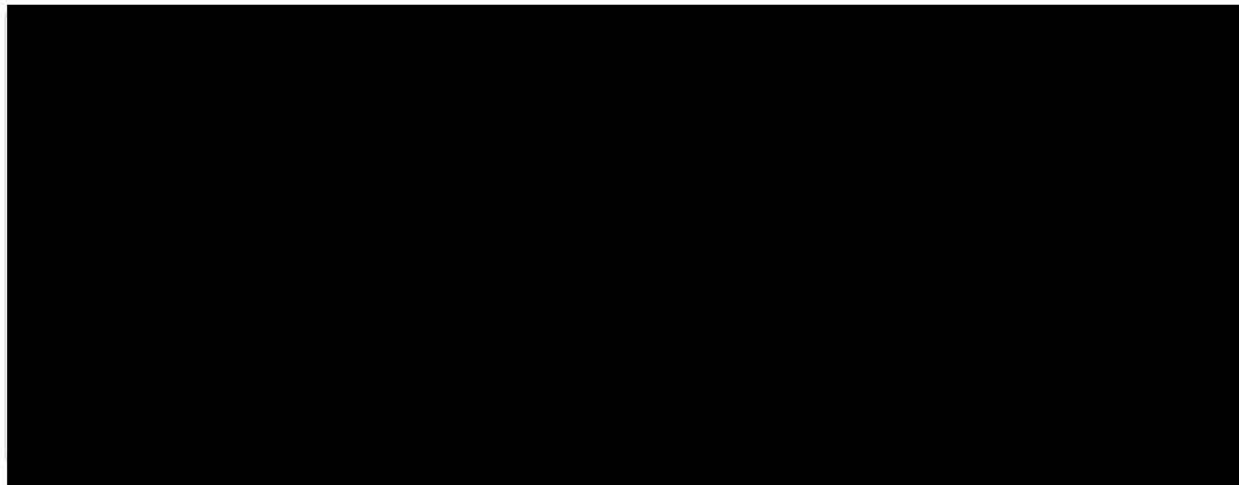


##### Czas trwania leczenia adjuwantowego

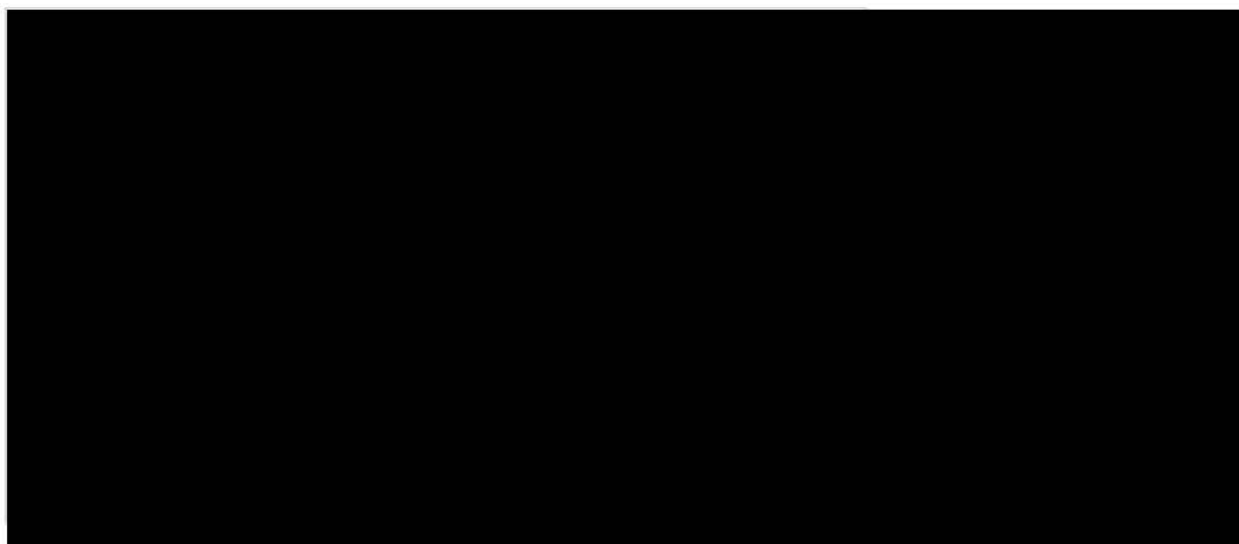
Czas trwania leczenia adjuwantowego dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i ramienia chemioterapii oszacowano na podstawie obserwowanych krzywych KM z badania KEYNOTE-522. W pierwszej kolejności, przy pomocy danych na poziomie pacjenta, wygenerowano krzywe KM dla czasu do zakończenia operacji i krzywe KM dla czasu do zakończenia przebiegu leczenia. Następnie obliczono odsetki pacjentów w trakcie leczenia adjuwantowego w każdym punkcie czasu - jako różnicę między odsetkiem pacjentów w trakcie leczenia (na podstawie krzywej czasu do zakończenia przebiegu leczenia) i odsetkiem pacjentów, u których przeprowadzono operację (w oparciu o krzywą czasu do zakończeniu operacji).

Obserwowany czas do zakończenia operacji i obserwowany czas do zakończenia przebiegu leczenia przedstawiono odpowiednio na Rys. 15 i Rys. 16. Szacowany czas trwania leczenia adjuwantowego przedstawiono na Rys. 17.

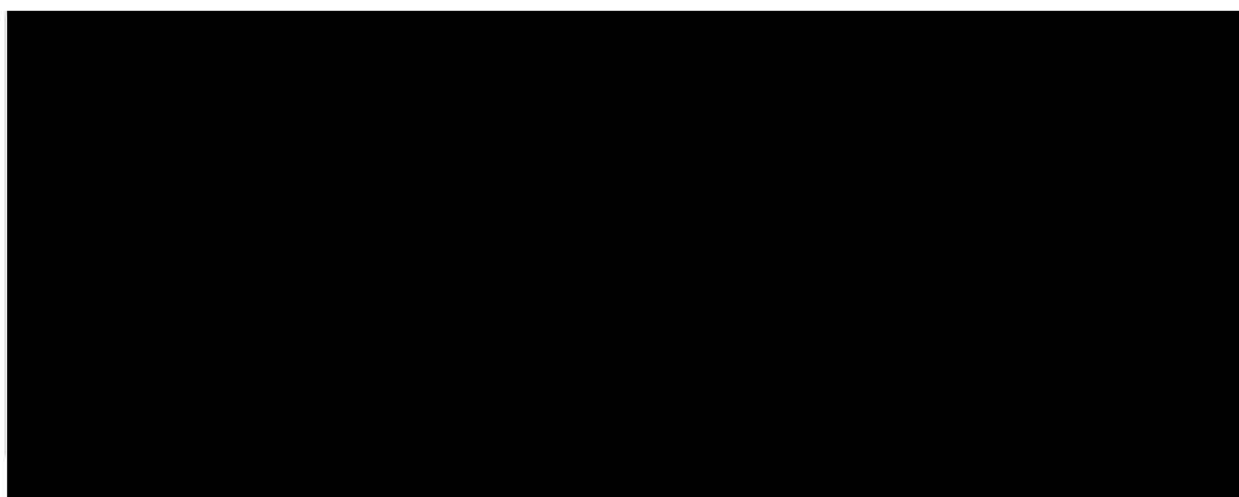
**Rys. 15. Czas do zakończenia operacji - krzywe Kaplana-Meiera.**



**Rys. 16. Czas do zakończenia przebiegu leczenia - krzywe Kaplana-Meiera.**



**Rys. 17. Krzywa czasu trwania leczenia adjuwantowego.**



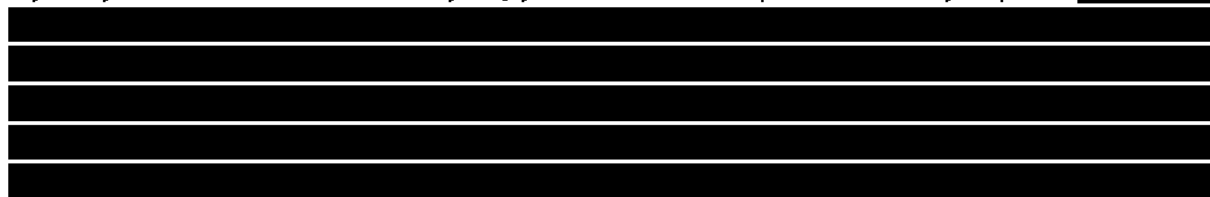
## 4.4.8 Analizowane koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych – koszty leczenia neoadjuwantowego (nabycia leków i podania) i adjuwantowego (nabycia leków i podania) oraz koszty operacji, radioterapii, leczenia przerzutów odległych, standardowego monitorowania (stan wolny od zdarzeń, miejscowo-regionalny nawrót, przerzuty odległe), opieki terminalnej (tzw. opieka końca życia) i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich analogicznie jak w innych analizach złożonych do AOTMiT w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego raka piersi (Zlecenie 89/2017, Zlecenie 71/2020, Zlecenie 80/2020, Zlecenie 142/2021; AOTMiT BIP).

Chociaż na potrzeby analizy kosztów leczenia analizowane są osobno składowe terapii neo- i adjuwantowych, to wyniki analiz (w tym ekonomicznej) można interpretować tylko w kontekście całego schematu okołoperacyjnego, bo tak zostało zaprojektowane badanie KN522.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane ze zleceń dotyczących leczenia raka piersi ocenianych przez ██████████



██████████ Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała pochodzą z badania klinicznego KEYNOTE-522. Uwzględniono rzeczywiste dawki przyjętych leków w oparciu o badanie KEYNOTE-522 (a w analizie wrażliwości zbadano wpływ braku uwzględnienia RDI na wyniki analizy).

Wszystkie koszty są podawane w PLN i są aktualne na maj 2022 r. i uwzględniają obowiązujące od 1 maja 2022 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków w Polsce (Obwieszczenie MZ) oraz dane sprzedażowe NFZ za luty 2022 r. (Komunikaty DGL, Komunikaty DGL sprzedaż).

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 52 tygodnie.

### 4.4.8.1 Koszty leczenia okołoperacyjnego

#### Koszty leczenia neoadjuwantowego

Koszty leczenia neoadjuwantowego obliczono w oparciu o koszt nabycia leku i podania leku na 1 podanie oraz czas trwania leczenia neoadjuwantowego. W modelu koszty leczenia neoadjuwantowego oszacowano precyzyjnie dla każdego cyklu na podstawie odpowiedniego schematu dawkowania. Na przykład w przypadku pacjenta otrzymującego leczenie raz na 3 tygodnie (Q3W), koszty wygenerowane zostaną jedynie w cyklu 0, ale nie w cyklu 1 i 2.

Koszty nabycia leku na podanie obliczono na podstawie kosztu jednostki leku, liczby jednostek na podanie (NFZ płaci za rzeczywiste zużycie leku), względnej intensywności dawkowania (ang. *relative dose intensity*, RDI) i alokacji leczenia. Względna intensywność

dawkowania i szczegółowy schemat dawkowania leków oraz ich udział w schematach przyjęto w oparciu o badanie KEYNOTE-522 (w scenariuszach analizy wrażliwości zbadano wpływ innego udziału doksorubicyny i epirubicyny [1:1] oraz przyjęcia braku stosowania karboplatyny [0%]) - patrz Tab. 5 w rozdz. 4.4.1.

Koszty za mg leków uwzględnionych w analizie zebrano w poniższej tabeli. Koszty pembrolizumabu przyjęto w oparciu o [REDACTED]. Koszty pozostałych leków przyjęto w oparciu o dane NFZ (komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2021 r.; dostępne dla karboplatyny, paklitakselu, doksorubicyny i epirubicyny; Komunikaty DGL; przyjęto najbardziej aktualny średni koszt) i przetargi publiczne (zakup i dostawa produktów leczniczych dostępnych w ramach programów lekowych do trzech lokalizacji UCK WUM; pozostałe leki, tj. cetuksymab; Przetargi publiczne). Koszty jednostkowe zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 22. Koszty jednostkowe leków.

Lek	Koszt za mg*, PLN/mg	Źródło
Pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]
Karboplatyna	0,21	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikaty DGL) - przyjęto najbardziej aktualny koszt
Paklitaksel	0,33	
Doksorubicyna	0,63	
Epirubicyna	1,76	
Cyklofosfamid	0,06	Zakup i dostawa produktów leczniczych dostępnych w ramach programów lekowych do trzech lokalizacji UCK WUM (Przetargi publiczne)

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta.

Koszty podania terapii stosowanych w ramach programu lekowego przyjęto w oparciu o Zarządzenie nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Koszty podania dla chemioterapii (poza programem lekowym) przyjęto w oparciu o Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszty jednorazowe zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 23. Koszty podania w programie lekowym i poza programem lekowym.\*

Kategoria	Koszt podania, PLN	Źródło
Program lekowy - podanie parenteralne (PEM)	486,72 PLN za dzień	hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; Zarządzenia Prezesa NFZ)



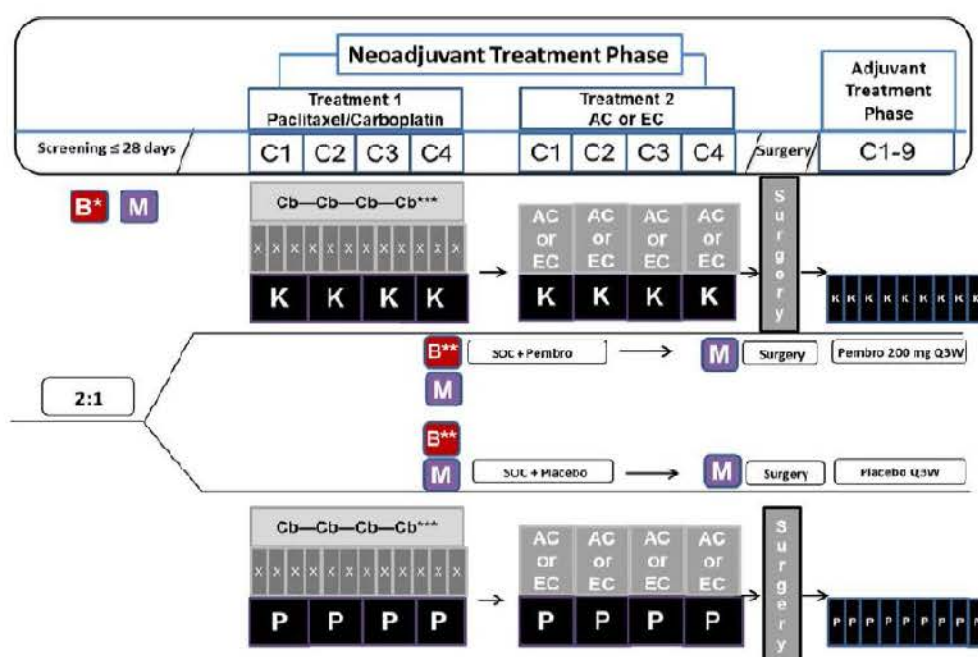
Chemioterapia poza programem lekowym - podanie parenteralne (karboplatyna, paklitaksel, doksorubicyna, epirubicyna, cyklofosamid)	390,00 PLN za dzień	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (wg Zarządzenia nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; Zarządzenia Prezesa NFZ)
---	---------------------	---

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta.

Koszty na podanie zastosowano do cykli modelu z uwzględnieniem schematu dawkowania dla każdego leku - patrz schemat poniżej. W przypadku podania kilku leków tego samego dnia naliczono koszt jednej hospitalizacji (droższej), zakładając, że pozostałe leki nie generują dodatkowego kosztu, tj.:

- w przypadku interwencji naliczono koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu – podaniem pembrolizumabu co 3-tygodnie (pozostałe leki podawane w tym samym dniu, tj. pierwsze podanie paklitakselu i karboplatyny co 3 tygodnie oraz wszystkie podania AC/EC nie generują dodatkowych kosztów podania) oraz dodatkowo w pierwszych 4 cyklach 3-tygodniowych 2 dodatkowe podania paklitakselu (1 w 2. i 1 w 3. tygodniu cyklu) w ramach hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (karboplatyna podawana w tych samych dniach co paklitaksel nie generuje dodatkowych kosztów podania);
- w przypadku komparatora naliczono koszty hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków co tydzień w ciągu 4 pierwszych cykli 3-tygodniowych – podanie paklitakselu (karboplatyna podawana w tych samych dniach co paklitaksel nie generuje dodatkowych kosztów podania) a następnie co 3 tygodnie cyklofosamid (doksorubicyna/epirubicyna podawana w tych samych dniach co cyklofosamid nie generuje dodatkowych kosztów podania).

Rys. 18. Schemat dawkowania leków w badaniu KEYNOTE-522.



Koszty leczenia adjuwantowego

Koszty leczenia adjuwantowego obliczono w oparciu o koszty nabycia i podania leku na 1 podanie i czas trwania leczenia adjuwantowego. Zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-522, pacjenci, którzy przyjęli leczenie neoadjuwantowe, w czasie od 2 do 6 tygodni po jego zakończeniu przechodzili radykalną operację, po której następowała radioterapia zgodnie ze wskazaniami i terapia adjuwantowa. Zatem nie wszyscy pacjenci rozpoczynaliby leczenie adjuwantowe w tym samym czasie. Obliczenie kosztów leczenia adjuwantowego dla każdego cyklu na podstawie odpowiedniego schematu dawkowania, tak jak w przypadku fazy neoadjuwantowej, jest niemożliwe. Dlatego, w modelu w pierwszej kolejności oszacowano średni koszt leczenia adjuwantowego na tydzień w czasie planowanej fazy leczenia adjuwantowego (tj. 9 cykli) a następnie pomnożono średni tygodniowy koszt przez czas trwania leczenia adjuwantowego.

W ramach terapii adjuwantowej stosowano w ramieniu interwencji pembrolizumab w monoterapii. W ramieniu komparatora brak jest aktywnego leczenia w terapii adjuwantowej, stąd brak jest kosztów w tym ramieniu.

Koszty nabycia pembrolizumabu na podanie obliczono na podstawie kosztu jednostki leku, liczby jednostek na podanie (NFZ płaci za rzeczywiste zużycie leku), względnej intensywności dawkowania (RDI). Względnej intensywności dawkowania i szczegółowy schemat dawkowania leków przyjęto w oparciu o badanie KEYNOTE-522 - patrz Tab. 5 w rozdz. 4.4.1. [REDACTED]

[REDACTED] – patrz Tab. 22.

Koszty podania pembrolizumabu przyjęto w oparciu o Zarządzenie nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (przyjęto wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu / hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu). W ramach terapii adjuwantowej stosuje się 9 podań pembrolizumabu.

#### **4.4.8.2 Koszty zabiegu chirurgicznego**

Koszty operacji zastosowano jako koszty jednorazowe, i obliczono w oparciu o koszty jednostkowe pierwotnego zabiegu chirurgicznego i odsetka pacjentów poddanych operacji w każdym ramieniu. Koszty jednostkowe pierwotnego zabiegu chirurgicznego (zarówno zabiegu oszczędzającego jak i amputacji oraz rekonstrukcji piersi) obliczono w oparciu o średnie koszty jednostkowe dla JGP J01-J06 ważone liczbą hospitalizacji. Odsetki pacjentów poddanych operacji pochodzą z badania KEYNOTE-522 osobno dla każdego ramienia leczenia neoadjuwantowego (patrz tabela poniżej).



Tab. 24. Koszty zabiegu chirurgicznego.\*

Terapia	Koszt jednostkowy, PLN	% pacjentów poddanych początkowej operacji		Źródła
		Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia	
Zabieg chirurgiczny pierwotny	5271,73**	■	■	Odsetki wg KEYNOTE-522 (data odcięcia 23.03.2021), koszt wg Zarządzenia Nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. (katalog grup, 1a) i Statystyki JGP (liczba hospitalizacji w 2020 r.)

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; \*\* średnia z JGP J01G (20076 PLN), J01H (10038 PLN), J02 (6613 PLN), J03E (4546 PLN), J03F (3838 PLN), J04G (11219 PLN), J04H (5609 PLN), J05 (1417 PLN) i J06 (650 PLN) ważona liczbą hospitalizacji w 2020 r.

#### 4.4.8.3 Koszty radioterapii

Podobnie do kosztów operacji, koszty radioterapii zastosowano jako koszty jednorazowe, i obliczono na podstawie kosztów jednostkowych radioterapii i odsetka pacjentów poddanych radioterapii. Jednostkowy koszt radioterapii przyjęto jak w przypadku uzupełniającej radioterapii w leczeniu wznowy miejscowej ze Zlecenia nr 80/2020, tj. dla procedury teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D) z katalogu radioterapii wg Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. Odsetek pacjentów poddanych radioterapii w każdym ramieniu pochodzi z badania KEYNOTE-522 (patrz tabela poniżej).

Tab. 25. Koszty radioterapii.\*

Terapia	Koszt jednostkowy, PLN	% pacjentów, którzy otrzymali radioterapię		Źródła
		Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia	
Radioterapia	11560,00**	■	■	Odsetki wg KEYNOTE-522 (data odcięcia: 23.03.2021), wycena wg Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. (katalog radioterapii, 1d)

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjenta; \*\* jak w przypadku uzupełniającej radioterapii w leczeniu wznowy miejscowej ze Zlecenia nr 80/2020, tj. teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D) z katalogu radioterapii.

#### 4.4.8.4 Koszty leczenia przerzutów odległych

W modelu, koszty nabycia i podania leków w związku z leczeniem przerzutowego TNBC (w I i kolejnych liniach oraz koszty leczenia ZN w tym stanie) zastosowano jako jednorazowe



nia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” z katalogu AOS) i badania mammografii (rozliczane już w ramach porady onkologicznej) oraz badanie ECHO (rozliczane w ramach świadczenia „W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu” z katalogu AOS) i w przypadku wznowy miejscowo-regionalnej również badanie tomografii komputerowej (według wyceny z katalogu ADSK dla „TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego”). W oszacowaniach nie uwzględniano kosztów wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz świadczeń pielęgniarstwa, gdyż zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń z zakresu POZ, wizyty u lekarza pierwszego kontaktu są rozliczane poprzez stałą stawkę kapitałową na ubezpieczonego, niezależną od liczby udzielonych porad. Koszty monitorowania podczas leczenia wznowy uogólnionej (przerzuty odległe) przyjęto na podstawie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ponadto, w przypadku stanu wolnego od zdarzeń w pierwszych latach choroby otrzymują leczenie interwencją (pembrolizumab w ramach programu lekowego; przyjęto wycenę jak w diagnostyce w programie leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego HER2+ raka piersi – 3210,60 PLN/rok) lub komparatorem (chemioterapia; przyjęto wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii raz na miesiąc). W silniku modelu w kolejnych cyklach przypisywane są zatem chorym leczonym w danym cyklu koszty monitorowania w programie lekowym lub okresowej oceny skuteczności chemioterapii odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora a pozostałym chorym (różnica między chorymi w stanie EFS 1-3 lata a chorymi leczonymi) koszty stanu wolnego od zdarzeń po zakończeniu leczenia. Szacowanie kosztów monitorowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Oszacowane na podstawie powyższych założeń koszty cotygodniowe monitorowania uwzględnione w modelu patrz Tab. 28.

Tab. 27. Szacowanie kosztów monitorowania.

Stan zdrowia	Zużycie zasobów (i przypisane im procedury) na rok	Źródło
Leczenie PEM w ramach PL (interwencja - okres w trakcie leczenia)	Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego HER2+ raka piersi (3210,60 PLN/rok)	Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r.
Leczenie CHT poza PL (komparator - okres w trakcie leczenia)	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (270,4 PLN/miesiąc, tj. 12*270,40 PLN/rok)	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r.
Wolny od zdarzeń (lata 1-3) - po zakończeniu leczenia	2 porady onkologiczne (w tym 1 mammografia piersi) oraz 4 badania ECHO, tj. 2x75 PLN (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu) i 4x104 PLN (W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu)	Zużycie zasobów wg Zlecenia nr 80/2020, wyceny wg Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r.



Stan zdrowia	Zużycie zasobów (i przypisane im procedury) na rok	Źródło
Wolny od zdarzeń (lata 4-5)	Porada onkologiczna (w tym mammografia piersi), tj. 1x75 PLN (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu)	Zużycie zasobów wg Zlecenia nr 80/2020, wyceny wg Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r.
Wolny od zdarzeń (lata 6-10)	Brak kosztów	-
Wolny od zdarzenia (lata 11+)	Brak kosztów	-
Nawrót miejscowo-regionalny	2 porady onkologiczne (w tym 1 mammografia piersi) oraz 4 badania ECHO i 2 tomografie komputerowe, tj. 2x75 PLN (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu), 4x104 PLN (W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu) i 2x274 PLN (TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego)	Zużycie zasobów wg Zlecenia nr 80/2020, wyceny wg Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ (katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; wizyty specjalistyczne) i Zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ (katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych; tomografia)
Przerzuty odległe		

Tab. 28. Koszty cotygodniowe monitorowania.\*

Stan zdrowia	Koszt tygodniowy, PLN	Źródło
Wolny od zdarzeń (lata 1-3) – leczenie PEM w ramach PL/ leczenie CHT poza PL/ po zakończeniu leczenia	61,74/62,40/10,88	Zarządzenia Prezesa NFZ / Zarządzenia Prezesa NFZ / AOTMiT BIP (80/2020), Zarządzenia Prezesa NFZ
Wolny od zdarzeń (lata 4-5)	1,44	AOTMiT BIP (80/2020), Zarządzenia Prezesa NFZ
Wolny od zdarzeń (lata 6-10)	0,00	AOTMiT BiP (80/2020)
Wolny od zdarzenia (lata 11+)	0,00	AOTMiT BiP (80/2020)
Nawrót miejscowo-regionalny	21,42	AOTMiT BIP (80/2020), Zarządzenia Prezesa NFZ, Statystyki JGP
Przerzuty odległe		

\* w oparciu o tabelę powyżej; takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Koszty naliczane jednorazowo w przypadku przejścia do stanu nawrotu miejscowo-regionalnego szacowano jak koszty leczenia wznowy miejscowej raka piersi w Zleceniu nr 80/2020, tj. założono, że leczenie wznowy lokoregionalnej obejmuje leczenie chirurgiczne (średnia z JGP „J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi”, „J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.”, „J03F Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.” ważoną liczbą hospitalizacji) oraz uzupełniającą radioterapię („teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)” z katalogu radioterapii; AOTMiT BIP) – patrz tabela poniżej. Ponadto w ramach analizy wrażliwości uwzględniono [REDACTED]

W modelu założono, że koszty naliczane jednorazowo w przypadku wejścia do stanu przerzuty odległe wynoszą 0, ponieważ koszty nabycia terapii w leczeniu przerzutowej postaci choroby i ich podania zostały dokładnie oszacowane osobno – patrz rozdz. 4.4.8.4.

Oszacowane na podstawie powyższych założeń koszty jednorazowe przejścia do stanów LR i DM uwzględnione w modelu patrz Tab. 30.

Tab. 29. Szacowanie kosztów leczenia wznowy miejscowo-regionalnej.

Stan zdrowia	Zużycie zasobów (i przypisane im procedury) na rok	Źródło
Leczenie chirurgiczne	Średnia z JGP J02 (6613 PLN), J03E (4546 PLN) i J03F (3838 PLN) ważona liczbą hospitalizacji w 2020 r.	Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. (katalog grup, 1a) i Statystyki JGP (liczba hospitalizacji w 2020 r.)
Uzupełniająca radioterapia	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D) z katalogu radioterapii, tj. 11560,00 PLN)	Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. (katalog radioterapii, 1d)

Tab. 30. Koszty jednorazowe przejścia do stanów LR i DM.\*

Przejście do stanu	Koszt, PLN	Źródło danych
LR (BC)	17 708,47**	AOTMiT BIP (80/2020), Zarządzenia Prezesa NFZ, Statystyki JGP
LR (SA)	[REDACTED]	[REDACTED]
DM	0,00	Założenie

\* takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta; \*\* leczenie chirurgiczne + uzupełniająca radioterapia; \*\*\*

#### 4.4.8.6 Koszty opieki terminalnej

Opieka końca życia została uwzględniona w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu, aby uwzględnić dodatkowe koszty związane z intensywną opieką w miesiącach poprzedzających zgon. Koszt opieki terminalnej przyjęto analogicznie jak w Zleceniu nr 80/2020 i 144/2021 na podstawie AE Kiszali 2017 (koszt przyjęty w tej analizie oszacowano na 12 638,06 PLN na jedną pacjentkę; AOTMiT BIP) i skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” (GUS inflacja). W ramach analizy wrażliwości pominięto koszty opieki końca życia.

Tab. 31. Koszt opieki końca życia.

Koszt, PLN	Źródło danych
14 401,97 * (BC)/ 0 (SA)	analogicznie jak w Zleceniu nr 80/2020 i 144/2021 na podstawie AE Kiszali 2017 + inflacja (AOTMiT BIP + GUS inflacja)

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

#### 4.4.8.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z rozdz. 4.4.5 w modelu uwzględniono zdarzenia niepożądanego 3+ stopnia ciężkości, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów w 1 ramieniu połączonych faz adjuwantowej i neoadjuwantowej. Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych uwzględniono w postaci kosztów jednorazowych na etapie wejścia do modelu (bez konieczności stosowania korekty połowy cyklu).

Jednorazowe koszty zdarzeń niepożądanych dla każdego ramienia leczenia obliczono w oparciu o częstość występowania ZN z badania KEYNOTE-522 (patrz rozdz. 4.4.5), odsetek pacjentów hospitalizowanych z badania KEYNOTE-522 (patrz tabela poniżej) oraz koszty jednostkowe leczenia zdarzenia niepożądanego w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych (patrz Tab. 33).

Jako koszt leczenia ZN hematologicznych przyjęto średnią wycen hospitalizacji w przypadku zaburzeń krzepliwości oraz innych choroby krwi i śledziony (tj. Jednorodnych Grup Pacjenta [JGP] S05-S07 wg Zarządzenia Nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r.; Zarządzenia Prezesa NFZ) ważoną liczbą hospitalizacji wg statystyk JGP za 2020 rok (Statystyki JGP). Z kolei w przypadku podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej przyjęto średnią wycen hospitalizacji dla przewlekłych chorób wątroby (JGP G17-G18) ważoną liczbą hospitalizacji wg statystyk JGP za 2020 rok (Statystyki JGP).

Analogicznie jak w Zleceniu nr 80/2020 (najnowsze zlecenie dotyczące leczenia okołoperacyjnego raka piersi) przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej. Przyjęto, tak samo jak we wspomnianym zleceniu, że będzie to wizyta o kodzie W12, tj. świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS (AOTMiT BIP). Wycena tej wizyty to 75 PLN zgodnie z Zarządzeniem Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ).



Oszacowany w oparciu o powyższe dane całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji i komparatora przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 32. Odsetek pacjentów hospitalizowanych.

Zdarzenie niepożądane (stopień ciężkości 3+)	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia	Źródło
Neutropenia	■	■	KEYNOTE-522 (data odcięcia: 23.03.2021)
Obniżenie liczby neutrofilii	■	■	
Anemia	■	■	
Gorączka neutropeniczna	■	■	
Obniżenie liczby białych krwinek	■	■	
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	■	■	

Tab. 33. Koszt na ZN.\*

Zdarzenie niepożądane (stopień ciężkości 3+)	Koszt hospitalizacji, PLN	Koszt ambulatoryjny, PLN	Źródło
Neutropenia	3610,23	75,00	AOTMiT BiP, Zarządzenia Prezesa NFZ, Statystyki JGP
Obniżenie liczby neutrofilii	3610,23	75,00	
Anemia	3610,23	75,00	
Gorączka neutropeniczna	3610,23	75,00	
Obniżenie liczby białych krwinek	3610,23	75,00	
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	4219,61	75,00	

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 34. Całkowity koszt ZN.\*

	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia	Źródło
Całkowity koszt leczenia ZN	■	■	Obliczenia na podstawie powyższych tabeli

\* taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

#### 4.4.9 Dyskontowanie

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

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

#### 4.4.10 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 35. Parametry modelu.

Parametr	Wartość	Uzasadnienie - rozdz.
Model	Markowa	4.4.2
Perspektywa	NFZ (tożsama z NFZ+pacjenta)	4.2
Horyzont czasowy	Dożywotni	0
Charakterystyka populacji	Z badania KEYNOTE-522	4.4.3
Skuteczność - przyjęte rozkłady	Dopasowane do danych z KEYNOTE-522: EFS ramię interwencji – model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład uogólniony-gamma EFS ramię komparatora – Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład logarytmiczno-normalny	4.4.4
Prawdopodobieństwo ZN	Z badania KEYNOTE-522	4.4.5
Użyteczności	Z badania KEYNOTE-522	4.4.6
Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych	Badania kliniczne, dane literaturowe, przetargi publiczne, badanie ankietowe	4.4.8
Dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne	4.4.9

## 4.5 Walidacja modelu

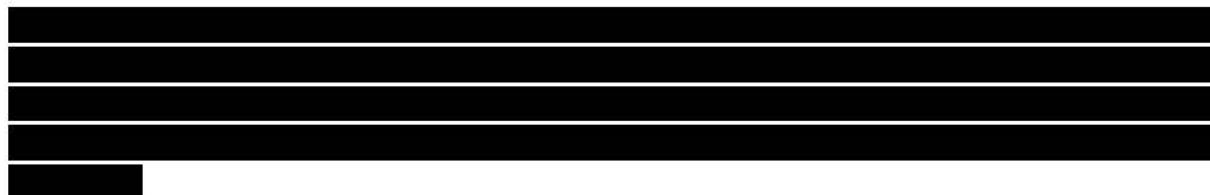
W ramach walidacji przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną. W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu raka piersi. Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 9.4. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ponadto przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację przystosowanego do polskich warunków modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie ujawniono błędów w formułach i działaniu modelu, otrzymane wyniki są takie jakie oczekiwano w zależności od tego jakie parametry testowano.



### Walidacja krzywych EFS

W procesie rozważania niepewności związanej z długoterminową ekstrapolacją EFS istotna jest dokładna walidacja projekcji EFS. Walidacji krzywych EFS dokonano poprzez 1) porównanie EFS modelowanego i obserwowanego w badaniu KEYNOTE-522 oraz 2) porównanie modelowanego EFS z zewnętrznymi źródłami.



W procesie walidacji modelowanego EFS dla chemioterapii za pomocą zewnętrznych długoterminowych danych, w pierwszej kolejności pierwotni autorzy modelu przeprowadzili przegląd literatury w celu zidentyfikowania badań, w których raportowano długoterminowe EFS u pacjentów z TNBC we wczesnym stadium po chemioterapii neoadjuwantowej. Zidentyfikowano 2 zewnętrzne źródła: Walsh 2019 oraz Sikov 2019 (CALGB 40603). Publikacja Walsh 2019 stanowi retrospektywne badanie pacjentów ze zdiagnozowanym TNBC między styczniem 2000 r. a grudniem 2015 r. z medianą okresu obserwacji wynoszącą 30 miesięcy. Sikov 2019 (CALGB 40603) stanowi randomizowane otwarte badanie II fazy, które objęło 443 pacjentów z TNBC w II lub III stadium, zaprojektowane do oceny wpływu dodania karboplatyny i/lub bewacyzumabu do konwencjonalnej neoadjuwantowej chemioterapii.

EFS dla chemioterapii z analizy podstawowej porównano, odpowiednio, z przeżyciem wolnym od choroby (DFS) po chemioterapii neoadjuwantowej w publikacji Walsh 2019 oraz z EFS po chemioterapii neoadjuwantowej opartej na karboplatynie w publikacji Sikov 2019. Zgodnie z Rys. 21 projektowana krzywa dla EFS dla chemioterapii jest dobrze dopasowana do krzywej DFS z publikacji Walsh 2019 oraz krzywej dla EFS z publikacji Sikov 2019, co potwierdza wiarygodność projekcji EFS. Ze względu na brak klinicznych i rzeczywistych długoterminowych danych dla EFS wśród pacjentów z TNBC we wczesnym stadium, którzy otrzymywali pembrolizumab, wiarygodność przewidywanych długoterminowych danych dla EFS dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią walidowano na etapie tworzenia modelu globalnego (tj. walidacja przez pierwotnych autorów modelu) przy pomocy panelu najważniejszych przedstawicieli środowisk opiniotwórczych (ang. *key opinion leader*, KOL) w badanym obszarze terapeutycznym.

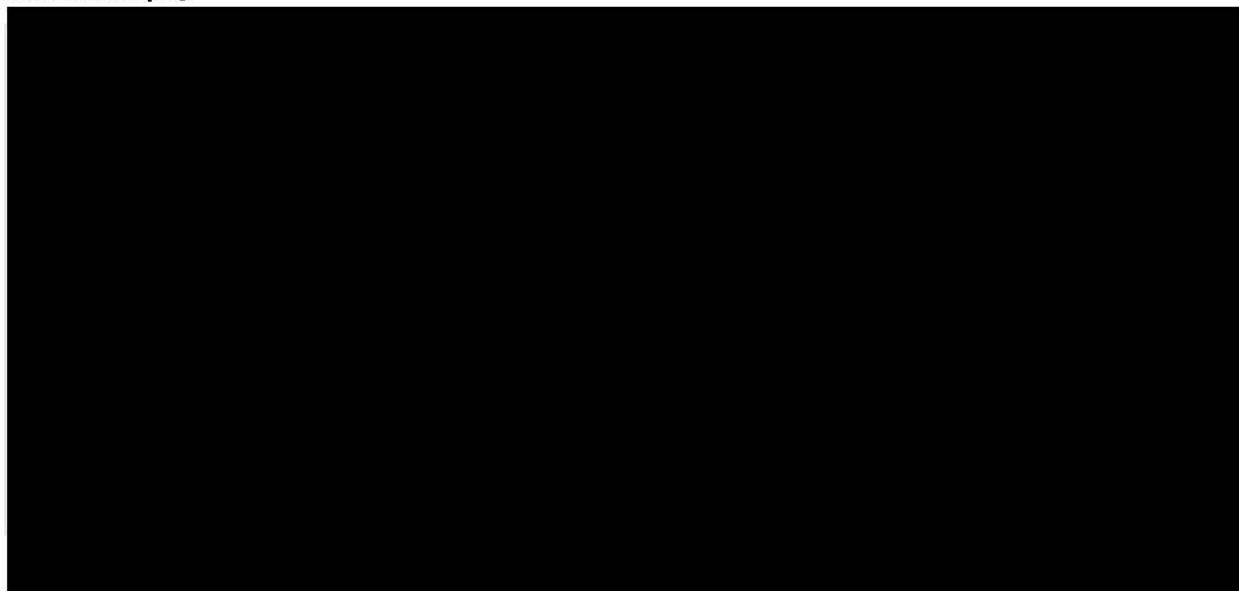
**Tab. 36. Modelowane vs obserwowane EFS dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią.**

Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią	6 miesięcy	1 rok	18 miesięcy	2 lata	3 lata	5 lat	8 lat	10 lat	20 lat
Modelowane EFS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Obserwowane EFS	████	████	████	████	████	████	████	████	████

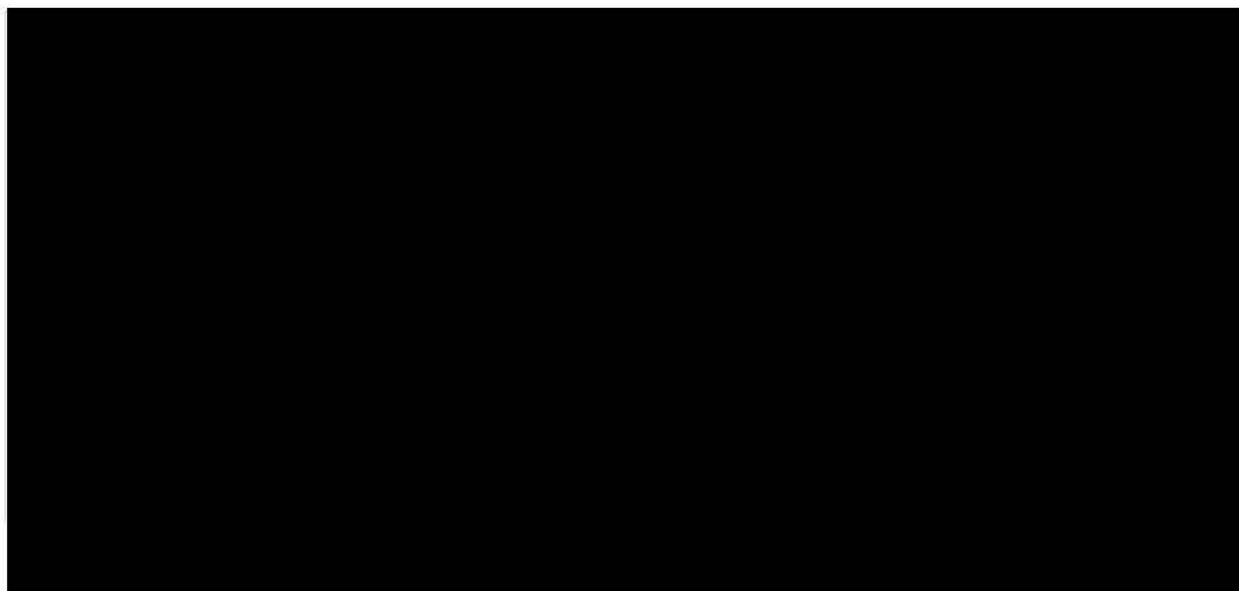
**Tab. 37. Modelowane vs obserwowane EFS dla ramienia chemioterapii.**

Chemioterapia	6 miesięcy	1 rok	18 miesięcy	2 lata	3 lata	5 lat	8 lat	10 lat	20 lat
Modelowane EFS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Obserwowane EFS	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Rys. 19. Modelowane vs obserwowane EFS dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią.<sup>12</sup>



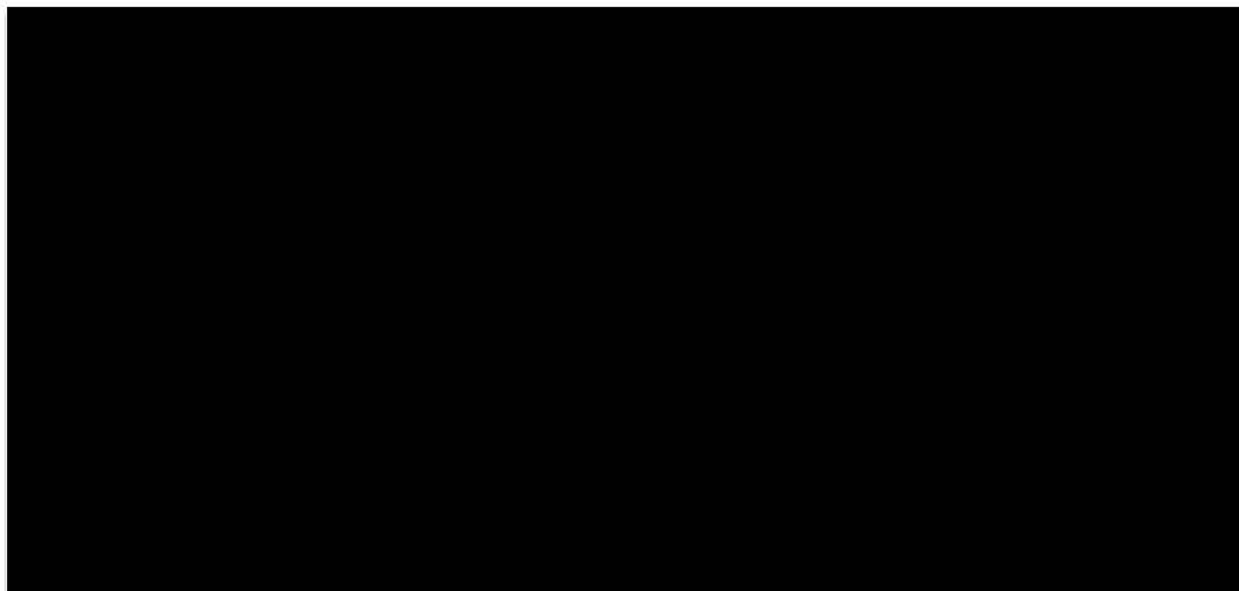
Rys. 20. Modelowane vs obserwowane EFS dla ramienia chemioterapii.



---

<sup>12</sup> *survival probability* - prawdopodobieństwo przeżycia, *years* - lata, *modeled EFS* - pembrolizumab + chemotherapy - modelowane EFS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, *observed EFS (KM estimate)*: pembrolizumab + chemotherapy - obserwowane EFS (oszacowania KM) dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, *observed EFS (KM lower 95% CI)*: pembrolizumab + chemotherapy - obserwowane EFS (KM dolny 95% CI): pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią.

Rys. 21. Zewnętrzna walidacja krzywych EFS.



Ponadto walidacja skumulowanego występowania EF → LR, EF → DM oraz EF → zgon patrz rozdz. 4.4.4.1.2.

#### Walidacja OS

Przewidywane OS walidowano w stosunku do wewnętrznych i zewnętrznych źródeł; przy użyciu modelu dokonano walidacji przewidywanych OS za pomocą obserwowanych OS z badania KEYNOTE-522 (Rys. 19, Rys. 20, Tab. 38, Tab. 39). [REDACTED]

Walidacja modelowanych krzywych OS za pomocą zewnętrznych źródeł (tj. Walsh 2019 i Sikov 2019) wykazała, że modelowana krzywa chemioterapii również jest dobrze dopasowana do OS z publikacji Walsh 2019 i OS z publikacji Sikov 2019 (patrz Rys. 21). Nie istnieją długoterminowe dane kliniczne lub pochodzące z realnej praktyki dla OS u pacjentów we wczesnym stadium TNBC otrzymujących pembrolizumab, a wiarygodność przewidywanego długofalowego OS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią walidowano na etapie tworzenia modelu globalnego (tj. walidacja przez pierwotnych autorów modelu) przy pomocy panelu najważniejszych przedstawicieli środowisk opiniotwórczych (KOL) w badanym obszarze terapeutycznym.



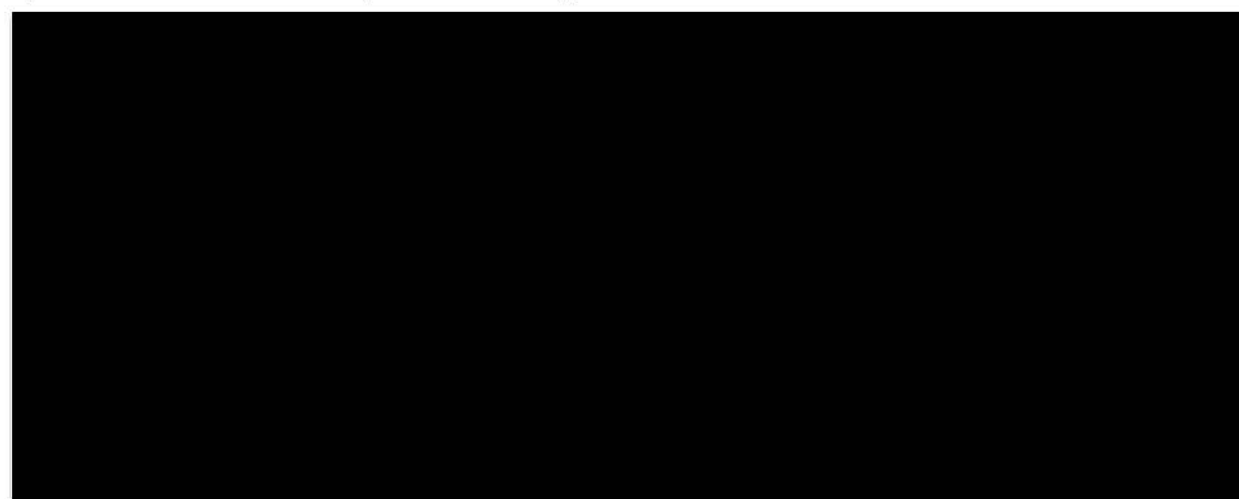


Tab. 39. Walidacja modelowanego OS vs obserwowane OS dla ramienia chemioterapii.

Chemioterapia	0,5 roku	1,0 rok	1,5 roku	2,0 lata	3,0 lata	5,0 lat	8,0 lat	10,0 lat	20,0 lat
Modelowane OS	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Obserwowane OS (oszacowanie KM)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Obserwowane OS (KM dolny 95% CI)	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Obserwowane OS (KM górny 95% CI)	████	████	████	████	████	████	████	████	████



Rys. 24. Zewnętrzna walidacja modelowanego OS.



## 4.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 4.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 4.6.2).


### 4.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (tj. skuteczności, użyteczności, kosztów, długości horyzontu czasowego). Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości

stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych). W przypadku kategorii kosztowych nie przeprowadzono analizy wrażliwości, jeśli różnica kosztów między analizowanymi ramionami wyniosła <1000 PLN.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 40 Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	EFS funkcje parametryczne - interwencja	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład uogólniony-gamma	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład Gompertza	Wyjaśnienie wyboru patrz rozdz. 4.4.4.1.1
SA 2	EFS funkcje parametryczne - komparator	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład logarytmiczno-normalny	Model przedziałowy z punktem odcięcia w 50 tygodniu - rozkład uogólniony gamma	
SA 3	Czas trwania leczenia (interwencja i komparator)	Średnia KM z badania KEYNOTE-522	KM dolny 95% CI	4.4.7
SA 4			KM górny 95% CI	
SA 5	RDI	Uwzględnienie RDI (zgodnie z KEYNOTE-522)	Pełne dawkowanie (założenie)	4.4.1
SA 6	Dawkowanie PEM	PEM Q3W (jak w KEYNOTE-522 i ChPL)	PEM Q6W (alternatywne dawkowanie z ChPL)	4.4.1
SA 7	Karboplatyna	Zgodnie z udziałami wg badania KEYNOTE-522	Brak karboplatyny w schemacie CHT (w ramieniu interwencji i komparatora) - założenie arbitralne (zbadanie, czy dany parametr ma w ogóle większy wpływ na wyniki)	4.4.1
SA 8	Udział doksorubicyny i epirubicyny	Zgodnie z udziałami wg badania KEYNOTE-522	Po 50% (założenie arbitralne)	4.4.1
SA 9	Koszty leczenia nawrotu miejscowo-regionalnego	17 708,47 PLN według AOTMiT BIP (Zlecenie nr 80/2020)		4.4.8.5
SA 10	Koszty po progresji	Wg wyników analizy ekonomicznej dla osobnego wniosku dotyczącego leczenia zaawansowanego TNBC*	Brak kosztów po progresji (założenie arbitralne - zbadanie, czy dany parametr ma w ogóle większy wpływ na wyniki)	4.4.8.4
SA 11	Koszty opieki terminalnej	Wg oszacowań w rozdz. 4.4.8.6	brak (założenie)	4.4.8.6

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 12	Horyzont czasowy	51 lat (dożywotni)	40 lat (założenie jak w SA w Zleceniu 89/2017)	0
SA 13			30 lat (założenie jak w SA w Zleceniu 89/2017)	
SA 14	Dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne (Wytyczne AOTMiT)	Brak dyskontowania	4.4.9
SA 15	Użyteczności	KEYNOTE-522 z uwzględnieniem wartości dla UK 5L (preferowane podejście)	KEYNOTE-522 – zastosowanie mapowania wartości UK 5L na wartości do 3L jako algorytmu użyteczności (alternatywne podejście), tj. zmiana wartości użyteczności stanów zdrowia i utraty użyteczności w związku z wystąpieniem ZN	4.4.6
SA 16			Użyteczności stanów zdrowia w oparciu o zlecenia dla innych leków stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym raka piersi (zlecenia nr 89/2017 / 71/2020; AOTMiT BIP), tj. zbadania alternatywnych użyteczności stanów zdrowia	
SA 17			Brak utraty użyteczności z powodu ZN (założenie arbitralne), tj. zbadanie wpływu pominięcia utraty użyteczności w wyniku ZN 3+	

## 4.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) przeprowadzana jest w celu scharakteryzowania niepewności w wynikach modelu. PSA jest wynikiem jednoczesnego różnicowania kluczowych parametrów modelu na podstawie określonych założeń dotyczących rozkładu, za pomocą określonej liczby iteracji (tj. 1000 iteracji). Rozkłady zastosowane w PSA zebrano w poniższej tabeli. Dla masy ciała, powierzchni ciała i utraty użyteczności związanej z wiekiem założono rozkład normalny. Niepewność w oszacowaniach parametrycznych EFS badano przy pomocy analizy wieloczynnikowej normalnej. Rozkład beta założono dla odsetka przejść z LR do DM, odsetka przeprowadzonych operacji, odsetka przeprowadzonych radioterapii i danych wejściowych dotyczących użyteczności. Rozkład gamma przyjęto dla kosztów.



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

Tab. 41. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

Parametr	Rozkład PSA	Uwagi
Masa ciała kobiet (kg) - średnia	Normalny	Źródło wartości masy ciała i SE : KEYNOTE-522
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> ) - średnia	Normalny	Źródło wartości powierzchni ciała i SE: KEYNOTE-522
Parametry EFS (według ramienia)	Normalny wieloczynnikowy	Dane wejściowe dla PSA na podstawie dekompozycji Cholesky'ego dla macierzy
% przejść ze stanu LR do DM	Beta	Źródło: KEYNOTE-522
Tempo wykładnicze dla DM do zgonu (według ramienia)	Normalny	Założono, że SE jest równe 20% wartości z analizy podstawowej
% LR jako pierwsze zdarzenie EFS według ramienia i według roku)	Beta	Źródło: KEYNOTE-522
% DM jako pierwsze zdarzenie EFS (według ramienia i według roku)	Beta	Źródło: KEYNOTE-522
% przeprowadzonych początkowych operacji (według roku)	Beta	Źródło: KEYNOTE-522
% przeprowadzonych radioterapii (według ramienia)	Beta	Źródło: KEYNOTE-522
Dane wejściowe w zakresie użyteczności (według ramienia i według stanu zdrowia)	Beta	Źródło wartości użyteczności i SE: KEYNOTE-522
Parametry dla utraty użyteczności skorygowane wiekiem	Normalny	Założono, że SE jest równe 20% wartości z analizy podstawowej
Jednostkowy koszt leku (według każdego leku)	Gamma	Założono, że SE jest równe 20% wartości z analizy podstawowej
Jednostkowy koszt podania (według każdego sposobu podania)	Gamma	Założono, że SE jest równe 20% wartości z analizy podstawowej
Całkowite koszty leczenia przerzutowego (według ramienia)	Gamma	Założono, że SE jest równe 20% wartości z analizy podstawowej
Koszt operacji	Gamma	Założono, że SE jest równe 20% wartości z analizy podstawowej
Koszt radioterapii	Gamma	Założono, że SE jest równe 20% wartości z analizy podstawowej
Koszty zarządzania chorobą (według stanu zdrowia)	Gamma	Założono, że SE jest równe 20% wartości z analizy podstawowej
Koszty opieki terminalnej (według stanu zdrowia)	Gamma	Założono, że SE jest równe 20% wartości z analizy podstawowej
Koszty AE (według ramienia)	Gamma	Założono, że SE jest równe 20% wartości z analizy podstawowej

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

## 4.7 Analiza progowa

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

Analizę progową przeprowadzono zarówno dla analizy podstawowej jak i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, [REDACTED]

[REDACTED], przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **166 758 PLN/QALY** (AOTMiT próg). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

## 5 Wyniki analizy

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania opłacalności interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, w porównaniu ze standardową terapią okołooperacyjną.

Prezentowano wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 4.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 4.7).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu pembrolizumabu w porównaniu ze standardową opieką.

Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą łączną NFZ i pacjenta).

### 5.1 Analiza podstawowa

Leczenie pembrolizumabem (w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym) pozwala na osiągnięcie [REDAKTOWANE], a leczenie standardową terapią okołooperacyjną związane jest z długością życia odpowiadającą [REDAKTOWANE]. Podsumowując, stosowanie pembrolizumabu w porównaniu ze standardową terapią okołooperacyjną związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, wynikającymi z wydłużenia życia w stanie wolnym od zdarzeń. Stosowanie pembrolizumabu powoduje zatem odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego - patrz tabela poniżej. Ponadto mniejszy odsetek progresji wskazuje na to, że pembrolizumab jest terapią oferowaną pacjentom z TNBC z intencją całkowitego wyleczenia.





Tab. 43. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa.

Kategoria kosztu	PEM	CHT	PEM vs CHT
Koszty leczenia neoadjuwantowego	██████	██████	██████
- nabycia leków	██████	██████	██████
- podania leków	██████	██████	██████
Koszty leczenia adjuwantowego	██████	██████	██████
- nabycia leków	██████	██████	██████
- podania leków	██████	██████	██████
Koszty zabiegu chirurgicznego	██████	██████	██████
Koszty radioterapii	██████	██████	██████
Koszty leczenia przerzutów odległych	██████	██████	██████
Koszty monitorowania	██████	██████	██████
Koszty opieki końca życia	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
<b>Łączne koszty</b>	██████	██████	██████

Tab. 44. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa.

Parametr	PEM vs CHT
Koszty inkrementalne, PLN	██████
Różnica QALY	██████
Różnica LYG	██████
<b>ICUR, PLN/QALY</b>	██████
<b>ICER, PLN/LYG</b>	██████

Poniżej przedstawiono wyniki analizy

Zastosowanie pembrolizumabu (+ standardowego leczenia okołoperacyjnego) zamiast standardowego leczenia okołoperacyjnego pozwala na wydłużenie życia

Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są zatem od progu opłacalności (tj. 166 758 PLN/QALY). Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie pembrolizumabu (+ standardowego leczenia okołoperacyjnego) zamiast standardowego leczenia okołoperacyjnego w populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wydłuża

oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) o ██████████, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji (tj. wystąpienia wznowy miejscowo-regionalnej i przerzutów odległych).

Tab. 45. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. ██████████

Kategoria kosztu	PEM	CHT	PEM vs CHT
Koszty leczenia neoadjuwantowego	████████	████████	████████
- nabycia leków	████████	████████	████████
- podania leków	████████	████████	████████
Koszty leczenia adjuwantowego	████████	████████	████████
- nabycia leków	████████	████████	████████
- podania leków	████████	████████	████████
Koszty zabiegu chirurgicznego	████████	████████	████████
Koszty radioterapii	████████	████████	████████
Koszty leczenia przerzutów odległych	████████	████████	████████
Koszty monitorowania	████████	████████	████████
Koszty opieki końca życia	████████	████████	████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████
<b>Łączne koszty</b>	<b>████████</b>	<b>████████</b>	<b>████████</b>

Tab. 46. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. ██████████

Parametr	PEM vs CHT
Koszty inkrementalne, PLN	████████
Różnica QALY	████████
Różnica LYG	████████
<b>ICUR, PLN/QALY</b>	<b>████████</b>
<b>ICER, PLN/LYG</b>	<b>████████</b>

#### Komentarz w ramach odpowiedzi na wezwanie do uzupełnień

Zgodnie z uwagami *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do analiz dot. pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (NICE GID-TA10399) NICE stwierdził, że podejście *Evidence Review Group* (ERG) zakładające ten sam rozkład parametryczny EFS w obu ramionach (interwencji i komparatora) jest właściwe, ale zapewnia konserwatywne oszacowania EFS. ERG uznało, że przedstawiono niewystarczające uzasadnienie dla zastosowania różnych ekstrapolacji dla ramienia interwencji i komparatora we wniosku. NICE nie stwierdza jednak, że podejście Wnioskodawcy jest niewłaściwe. Przytacza argumenty Wnioskodawcy, tj. że właściwe jest zastosowanie różnych krzywych dla każdego ramienia, ponieważ chemioterapia i pembrolizumab mają różne mechanizmy działania oraz że krzywa logarytmiczno-normalna dla ramienia PEM+CHT była niewłaściwa. Wynikało to z faktu, że nie wykazywała ona plateau związanego ze spadkiem liczby zdarzeń progresji w czasie, co oznaczałoby niedoszacowanie efektu leczenia pembrolizumabem. Eksperti

kliniczni wyjaśnili, że większość nawrotów potrójnie ujemnego raka piersi ma miejsce w ciągu pierwszych 3 lat od diagnozy. Istnieje większa szansa na długoterminowe przeżycie osób, u których do tego czasu nie doszło do nawrotu choroby. Rozsądne jest więc, aby ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od zdarzeń osiągnęły plateau po 3 latach. Ponadto **zgodnie z wnioskiem NICE pembrolizumab jest zalecany** w analizowanym wskazaniu. Nawet przy preferowanych przez ERG założeniach PEM+CHT z dużym prawdopodobieństwem będzie bardziej opłacalny w porównaniu z samą CHT. Tak więc pembrolizumab z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany samodzielnie jako leczenie uzupełniające, jest rekomendowany do stosowania w NHS jako opcja dla dorosłych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wczesnego stadium z wysokim ryzykiem nawrotu oraz miejscowo zaawansowanym.

W związku z powyższym propozycję Agencji dotyczącą zmiany rozkładów EFS wg przyjętych przez ERG potraktowano jako dodatkowe warianty analizy wrażliwości i wyniki otrzymanych inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Tab. 47. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przy alternatywnych rozkładach EFS.

	BC	SA 1 wg ERG	SA 2 wg ERG
Rozkład EFS w PEM	uogólniony gamma	logarytmiczno-normalny	uogólniony gamma
Rozkład EFS w CHT	logarytmiczno-normalny	logarytmiczno-normalny	uogólniony gamma
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





Tab. 48. PEM vs CHT: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED]

Scenariusz	PEM			CHT			PEM vs CHT				
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICER, PLN/LYG	ICUR, PLN/QALY
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

██████████  
Pembrolizumab związany jest średnio ██████████ i efektami zdrowotnymi od standardowej terapii okołoperacyjnej - patrz wykres typu *scatter plot* poniżej. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnym horyzoncie analizy ██████████

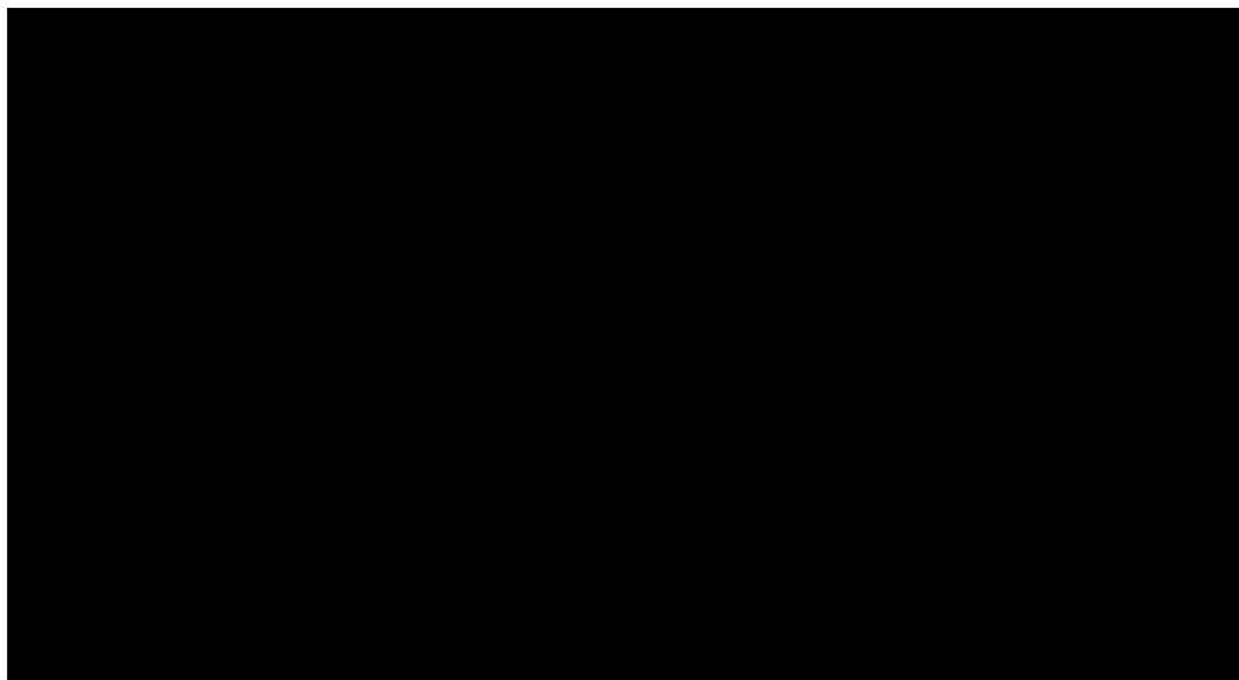
██████████ (patrz tabela poniżej).

Terapia pembrolizumabu jest ██████████ przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 166 758 PLN/QALY) - patrz krzywa opłacalności poniżej. ██████████ Należy mieć też na uwadze, że pembrolizumabu zamiast standardowego leczenia okołoperacyjnego w populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji (tj. wystąpienia wznowy miejscowo-regionalnej i przerzutów odległych).

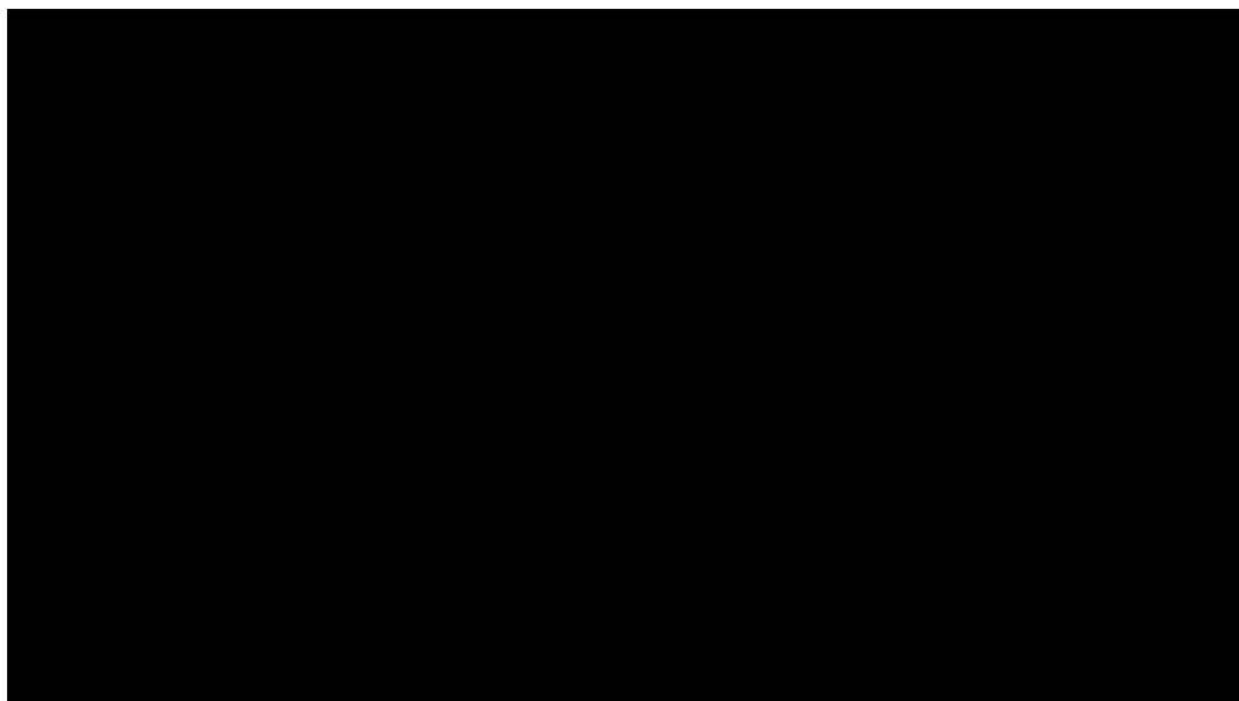
Tab. 50. PEM vs CHT: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████████

Parametr	PEM	CHT	PEM vs CHT
Średnie koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
Średnie QALY, lata	██████████	██████████	██████████
ICUR, PLN/QALY	██████████	██████████	██████████
Prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności PEM przy progu 166 758 PLN/QALY	██████████	██████████	██████████

Rys. 25. PEM vs CHT: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. [REDACTED]



Rys. 26. PEM vs CHT: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. [REDACTED]



[REDACTED]

Pembrolizumab związany jest średnio [REDACTED] i efektami zdrowotnymi od standardowej terapii okołoperacyjnej - patrz wykres typu *scatter plot* poniżej. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy [REDACTED]

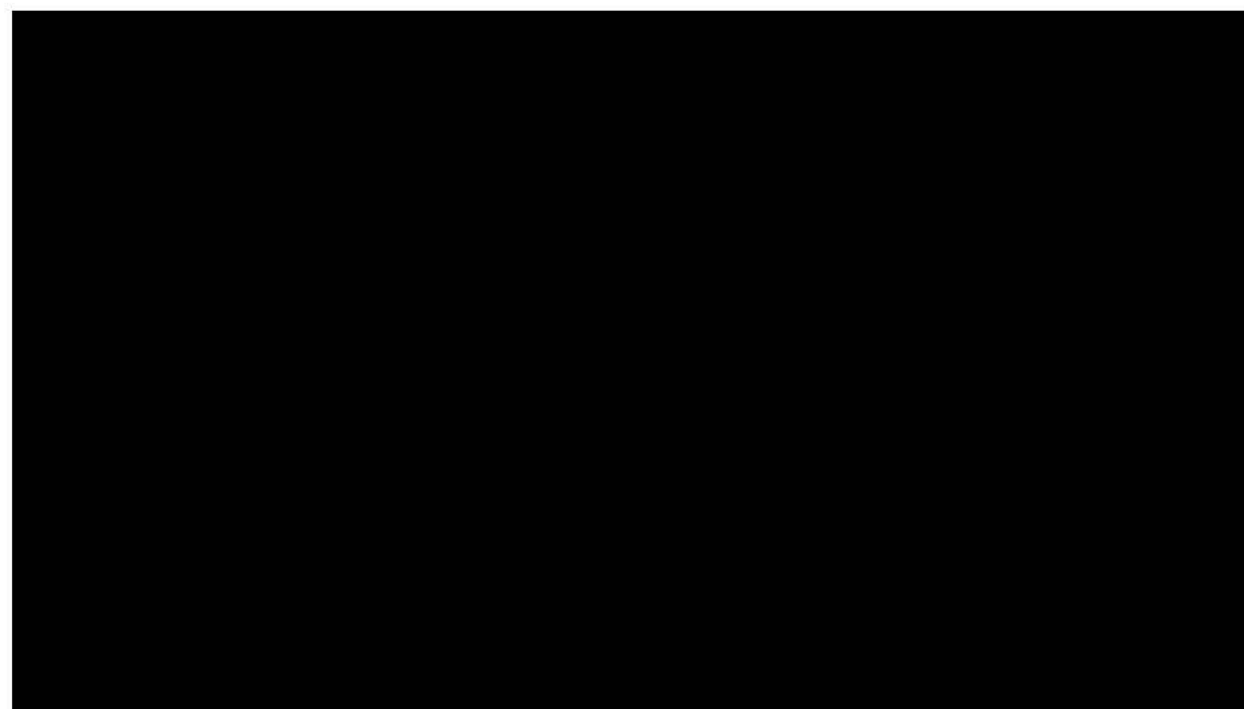
[REDAKTOWANE] (patrz tabela poniżej).

Terapia pembrolizumabu jest [REDAKTOWANE] przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 166 758 PLN/QALY) [REDAKTOWANE] - patrz krzywa opłacalności poniżej. Należy mieć też na uwadze, że pembrolizumabu (+ standardowego leczenia okołoperacyjnego) zamiast standardowego leczenia okołoperacyjnego w populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji (tj. wystąpienia wznowy miejscowo-regionalnej i przerzutów odległych).

Tab. 51. PEM vs CHT: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. [REDAKTOWANE]

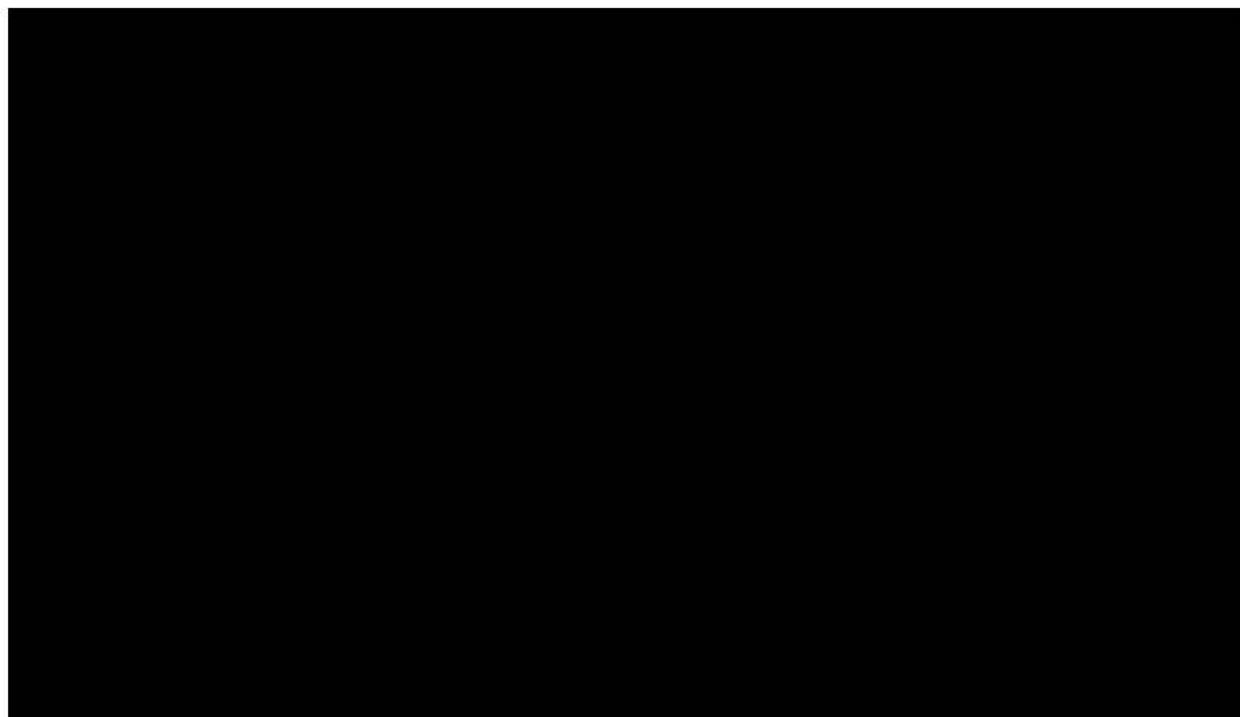
Parametr	PEM	CHT	PEM vs CHT
Średnie koszty całkowite, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Średnie QALY, lata	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ICUR, PLN/QALY	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności PEM przy progu 166 758 PLN/QALY	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Rys. 27. PEM vs CHT: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. [REDAKTOWANE]





Rys. 28. PEM vs CHT: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności.



## 5.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowania pembrolizumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Tab. 52. PEM vs CHT: wyniki analizy progowej.

Porównanie	Progowa cena zbytu netto, PLN*	Cena hurtowa brutto progowa, PLN*		
BC				
SA 1				
SA 2				
SA 3				

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
- analiza ekonomiczna

Porównanie	Progowa cena zbytu netto, PLN*	Cena hurtowa brutto progowa, PLN*		
SA 4				
SA 5				
SA 6				
SA 7				
SA 8				
SA 9				
SA 10				
SA 11				
SA 12				
SA 13				
SA 14				
SA 15				
SA 16				
SA 17				
SA 18				
SA 19				
SA 20				

[Redacted line]

## 6 Ograniczenia i dyskusja

W oparciu o badanie KEYNOTE-522, w analizie ekonomicznej rozważano stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym (w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym) u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) we wczesnym stadium (wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym, nieprzerzutowym określonym jako T1c, N1-N2, T2, N0-N2, T3, N0-N2, T4a-d, N0-N2, tj. odpowiadającym wnioskowanemu wskazaniu). Komparator stanowiła standardowa terapia okołoperacyjna. Wykorzystany schemat chemioterapii z badania KEYNOTE 522 zalecany jest przez wytyczne kliniczne (patrz osobny dokument *Analiza problemu decyzyjnego*) i dodatkowo jego zastosowanie w Polsce zostało poparte przez ekspertów klinicznych (zgodnie z wynikami badania ankietowego – patrz *Analiza wpływu na budżet*). W modelowanym dożywotnim horyzoncie czasowym, dodanie pembrolizumabu spowodowało poprawę w zakresie QALY w związku z leczeniem samą chemioterapią standardową.

Wyniki sugerują, że, w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną, stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym związane jest z całkowitym inkrementalnym kosztem w wysokości [REDACTED]

[REDACTED] Inkrementalną wartość QALY w dożywotnim horyzoncie czasowy oszacowano na [REDACTED] a inkrementalną wartość LYG w horyzoncie dożywotnim na [REDACTED] (stosowanie pembrolizumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów, w tym w pełnym zdrowiu, [REDACTED] co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji). W związku z tym, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oszacowano odpowiednio na [REDACTED], porównując pembrolizumab ze standardową terapią okołoperacyjną.

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena opłacalności schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołoperacyjnym.

Chociaż koszty i wyniki zdrowotne analizowane są osobno składowe terapii neo- i adjuwantowych, to wyniki analiz (w tym ekonomicznej) można interpretować tylko w kontekście całego schematu okołoperacyjnego, bo tak zostało zaprojektowane badanie KN522.

Wyniki DSA wspierają wyniki analizy podstawowej przy współczynniku ICER/ICUR o największej wrażliwości na [REDACTED]. Probabilistyczne współczynniki ICER/ICUR dla 1000 iteracji są spójne z współczynnikami ICER/ICUR z deterministycznej analizy podstawowej. Wyniki DSA i PSA potwierdzają wiarygodność wyników analizy podstawowej.

Wprowadzenie do finansowania pembrolizumabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o większej skuteczności od aktualnie stosowanych strategii leczenia, które ponadto nie są dedykowane leczeniu okołoperacyjnemu potrójnie ujemnego raka piersi. Stosowanie pembrolizumabu z uwagi na niedawną rejestrację we wnioskowanym wskazaniu jest zalecane w najnowszych wytycznych NCCN (NCCN 2022, ASCO 2022), odnoszących się do leczenia okołoperacyjnego TNBC. Dodatkowo wytyczne, pochodzące sprzed daty rejestracji w EMA pembrolizumabu w rozważanym wskazaniu, wskazują że pembrolizumab jest nową strategią terapeutyczną (AGO 2021). Zaczynają również pojawiać się pozytywne rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym TNBC (HAS 2022).

Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba u pacjentów we wczesnym stadium TNBC ze względu na duże prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu. Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano TNBC w stopniu 1-3 doświadcza nawrotu choroby (Costa 2017). TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, wyróżnionymi na podstawie klasyfikacji molekularnej (NIH 2021). 37% umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017).

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną przeznaczoną do leczenia radykalnego (z intencją całkowitego wyleczenia) pacjentów z wczesnym TNBC. Jest to jedyna opcja terapeutyczna oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne dla pacjentów z TNBC.

#### Mocne strony oceny ekonomicznej

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przejść między stanami Markowa z 4 stanami zdrowia odzwierciedlającymi przebieg analizowanej choroby: wolny od zdarzeń (EF), nawrót miejscowo-regionalny (LR), przerzuty odległe (DM) i zgon.

Model kohortowy Markowa stanowi powszechnie uznane podejście do modelowania i był szeroko wykorzystywany we wcześniejszych wnioskach HTA dotyczących leczenia raka piersi i w innych wskazaniach nowotworowych.

Główny atut niniejszej analizy stanowi fakt, że opiera się ona na bezpośrednich danych porównawczych (typu „head-to-head”) z fazy III badania KEYNOTE-522 zastosowanych w ocenie ekonomicznej pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym vs standardowa terapia okołoperacyjna (najczęstszemu schematowi). Dane te umożliwiły ekstrapolację EFS poza czas trwania badania przeprowadzoną zgodnie z wytycznymi NICE (NICE DSU). Zweryfikowano założenie o proporcjonalności ryzyk, aby ocenić, czy niezależne modele przeżycia mogą być eksplorowane w każdym ramieniu leczenia. Przewidywane EFS i OS walidowano przy użyciu 2 zewnętrznych źródeł, które oceniały wyniki w zakresie skuteczności u pacjentów z TNBC we wczesnym stadium.

Dane wejściowe w zakresie użyteczności i utraty użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi oszacowano bezpośrednio z badania KEYNOTE-522 i mierzono przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, tj. narzędziem pomiaru użyteczności preferowanym przez NICE. Spadek QALY związany ze zdarzeniami niepożądanymi rozważano w każdym ramieniu leczenia z uwzględnieniem średniego czasu trwania zdarzeń niepożądanych w obu ramionach i odsetków zdarzeń niepożądanych specyficznych dla danego leczenia. W analizie

podstawowej te same użyteczności zastosowano w obu ramionach leczenia na podstawie połączonych danych z badania KEYNOTE-522.

W ocenie ekonomicznej odpowiednio uwzględniono pierwszą i/lub kolejne linie leczenia przerzutowego TNBC, włączając koszty nabycia, podania i leczenia zdarzeń niepożądanych w oparciu o [REDACTED]

#### Ograniczenia oceny ekonomicznej

Podobnie jak każda ocena farmakoeconomiczna, niniejszy model obarczony jest pewnymi ograniczeniami. Jedno z nich stanowi niepewność w zakresie długoterminowej ekstrapolacji EFS w oparciu o niedojrzałe dane z badania KEYNOTE-522. Aby ocenić alternatywne metody ekstrapolacji EFS przeprowadzono analizy wrażliwości. W PSA testowano również niepewność parametrów związaną z ekstrapolacją EFS w analizie podstawowej. Wyniki analiz wrażliwości wspierają wiarygodność współczynnika ICER z analizy podstawowej. Aby odnieść się do tej niepewności pierwotni autorzy modelu przeprowadzili szerszą walidację, dlatego zdigitalizowano krzywe EFS opublikowane w literaturze i dostosowano do modelu w taki sposób, aby przewidywane w określonych punktach czasu EFS mogły być porównane względem danych zewnętrznych.

Kolejne ograniczenie stanowiła niepewność związana z prawdopodobieństwami przejścia ze stanu DM do stanu zgon. W niniejszej analizie średnie OS po wejściu do stanu DM pochodzi bezpośrednio z badania KEYNOTE-522 i dotyczy wszystkich pacjentów z udokumentowaną odległą wznową/progresją, niezależnie od tego, czy otrzymywali późniejsze linie leczenia, czy nie. Dokonano walidacji przewidywanych OS dla ramienia chemioterapii względem zewnętrznych źródeł (patrz rozdz. 4.5). Sprawdzone, że przyjęcie badania KEYNOTE-355 jako źródła, gdzie średnie OS dla każdego leczenia przerzutowego TNBC oszacowano na podstawie przewidywanych krzywych OS w modelu dla pierwszej linii leczenia TNBC (dostępne w odrębnym wniosku złożonym do AOTMiT dla pembrolizumabu), ma pomijalny wpływ na oszacowania modelu (patrz Tab. 14 i Tab. 15 w rozdz. 4.4.4.1.2 oraz Tab. 38 i Tab. 39 w rozdz. 4.5).

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty zmiennej skuteczności, które adresują potencjalne różnice między innymi schematami opartymi o standardową chemioterapię.



## 7 Wyniki końcowe

Stosowanie pembrolizumabu (PEM) w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną (CHT) związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu - powodując odsunięcie w czasie momentu progresji (tj. wystąpienia wznowy miejscowo-regionalnej i przerzutów odległych) i wydłużenie przeżycia całkowitego. Ponadto mniejszy odsetek progresji wskazuje na to, że pembrolizumab jest terapią oferowaną pacjentom z TNBC z intencją całkowitego wyleczenia.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu podstawowego:

█ Leczenie pembrolizumabem pozwala na osiągnięcie █  
█, a leczenie standardową terapią okołoperacyjną  
związane jest z długością życia odpowiadającą █  
█

█ W populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi zastosowanie  
pembrolizumabu (+ standardowego leczenia okołoperacyjnego) zamiast  
standardowej terapii okołoperacyjnej pozwala na wydłużenie życia █  
█  
█

█

█  
█  
█  
█

█  
█  
█

█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█

█

█  
█  
█  
█

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 8 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania pembrolizumabu (PEM; Keytruda®, MSD) w leczeniu okołooperacyjnym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (PL), w porównaniu ze standardową terapią okołooperacyjną.

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena opłacalności schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołooperacyjnym.

Dla porównania opłacalności stosowania pembrolizumabu ze standardowym leczeniem okołooperacyjnym zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania pembrolizumabu w porównaniu ze standardową terapią (patrz Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przejść między stanami Markowa z 4 stanami zdrowia: wolny od zdarzeń (EF), nawrót miejscowo-regionalny (LR), przerzuty odległe (DM) i zgon.

Skuteczność, bezpieczeństwo, użyteczności i charakterystykę chorych w modelu oparto o wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, KEYNOTE-522, bezpośrednio porównującym stosowanie pembrolizumabu ze standardową terapią okołooperacyjną.

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

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; perspektywa tożsama z perspektywą wspólną NFZ i świadczeniobiorcy).

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim. Uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego – nabycia leków i podania, koszty operacji, radioterapii, leczenia przerzutów odległych, standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane ze zleceń dotyczących leczenia raka piersi ocenianych przez AOTMiT (w tym z analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku dotyczącego pembrolizumabu w

skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu bardziej zaawansowanego TNBC<sup>13</sup> – osobny wniosek złożony do AOTMiT przez Wnioskodawcę), Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departament Gospodarki Lekami (DGL), przetargów publicznych i Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDAKTED]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 166 758 PLN/QALY.

Zgodnie z wynikami modelu leczenie pembrolizumabem (+ standardową terapią okołoperacyjną) zamiast standardowej terapii okołoperacyjnej powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji choroby (tj. wystąpienia wznowy miejscowo-regionalnej i przerzutów odległych) oraz wydłużenie życia. Ponadto mniejszy odsetek progresji wskazuje na to, że pembrolizumab jest terapią oferowaną pacjentom z TNBC z intencją całkowitego wyleczenia. W grupie pembrolizumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie pembrolizumabu. Stosowanie pembrolizumabu (+ standardowego leczenia okołoperacyjnego) zamiast standardowego leczenia okołoperacyjnego powodowało uzyskanie większej liczby lat życia [REDAKTED] i lat życia w pełnym zdrowiu ([REDAKTED]). [REDAKTED]

[REDAKTED]

Wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest [REDAKTED] [REDAKTED] przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 166 758 PLN/QALY) [REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED] Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie pembrolizumabu (+ standardowego leczenia okołoperacyjnego) zamiast standardowej terapii okołoperacyjnej w populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) o [REDAKTED] co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji (tj. wystąpienia wznowy miejscowo-regionalnej i przerzutów odległych).

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” (Priorytety MZ).

[REDAKTED]

Żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana leczeniu okołoperacyjnemu chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba u pacjentów we wczesnym stadium TNBC ze względu na duże prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu. Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano TNBC w stopniu 1-3 doświadcza nawrotu choroby (Costa 2017). TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, wyróżnionymi na podstawie klasyfikacji molekularnej (NIH 2021). 37% umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017).

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną przeznaczoną do leczenia radykalnego (z intencją całkowitego wyleczenia) pacjentów z wczesnym TNBC. Jest to jedyna opcja terapeutyczna oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne dla pacjentów z TNBC.



## 9 Aneks

### 9.1 Dane Głównego Urzędu Statystycznego

Tab. 53. Umieralność ogólna (GUS 2020).

Wiek	Kobiety
1	0,0002
2	0,0001
3	0,0001
4	0,0001
5	0,0001
6	0,0001
7	0,0001
8	0,0001
9	0,0001
10	0,0001
11	0,0001
12	0,0001
13	0,0001
14	0,0001
15	0,0002
16	0,0002
17	0,0002
18	0,0002
19	0,0002
20	0,0003
21	0,0003
22	0,0003
23	0,0003
24	0,0003
25	0,0003
26	0,0003
27	0,0003
28	0,0003
29	0,0003
30	0,0004
31	0,0004
32	0,0004
33	0,0005
34	0,0005
35	0,0006
36	0,0006
37	0,0007
38	0,0008

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
- analiza ekonomiczna

Wiek	Kobiety
39	0,0008
40	0,0009
41	0,0010
42	0,0011
43	0,0012
44	0,0013
45	0,0015
46	0,0016
47	0,0018
48	0,0021
49	0,0023
50	0,0026
51	0,0029
52	0,0032
53	0,0035
54	0,0039
55	0,0043
56	0,0047
57	0,0052
58	0,0058
59	0,0064
60	0,0071
61	0,0078
62	0,0086
63	0,0095
64	0,0104
65	0,0114
66	0,0125
67	0,0138
68	0,0151
69	0,0166
70	0,0183
71	0,0201
72	0,0222
73	0,0245
74	0,0269
75	0,0297
76	0,0328
77	0,0362
78	0,0401
79	0,0446
80	0,0499
81	0,0560
82	0,0632
83	0,0715

Wiek	Kobiety
84	0,0809
85	0,0914
86	0,1030
87	0,1154
88	0,1286
89	0,1426
90	0,1573
91	0,1727
92	0,1889
93	0,2058
94	0,2233
95	0,2413
96	0,2597
97	0,2783
98	0,2970
99	0,3155
100	1,0000

Tab. 54. Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” (GUS inflacja).

Rok	Wartość indeksu
2015	101,9
2016	99,2
2017	101,2
2018	102,0
2019	103,2
2020	104,8
2021	103,3

## 9.2 EFS

Tab. 55. Parametry w analizowanych rozkładach.

Model	Parametr A	Parametr B	Parametr C
Wykładniczy	Log(rate)	-	-
Weibulla	log(scale)	log(shape)	-
Logarytmiczno-normalny	log(scale)	log(shape)	-
Log-logistyczny	meanlog	log(sdlog)	-
Gompertza	shape	log(rate)	-
Gamma	log(shape)	log(rate)	-
Uogólniony gamma	mu	log(sigma)	Q

Tab. 56. EFS – modele jednoelementowe.

Model	Pembrolizumab + chemioterapia						Chemioterapia					
	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC
Wykładniczy	-6,861	-	-	1935,8	1940,5	1938,1	-6,393	-	-	1377,1	1381,1	1379,1
Weibulla	6,840	0,012	-	1937,8	1947,1	1942,4	6,257	0,106	-	1378,0	1385,9	1382,0
Logarytmiczno-normalny	6,654	0,065	-	1934,9	1944,2	1939,6	6,029	0,190	-	1374,8	1382,7	1378,8
Log-logistyczny	6,912	0,601	-	1923,3	1932,6	1927,9	6,164	0,429	-	1367,9	1375,8	1371,9
Gompertza	-0,004	-6,521	-	1931,9	1941,2	1936,6	-0,002	-6,233	-	1378,2	1386,1	1382,1
Gamma	0,044	-6,751	-	1937,6	1947,0	1942,3	0,165	-6,058	-	1377,3	1385,2	1381,3
Uogólniony gamma	4,847	0,884	-3,934	1902,1	1916,1	1909,1	5,520	0,727	-1,487	1364,7	1376,6	1370,7

Tab. 57. EFS – modele przedziałowe z 43 tyg. jako punktem odcięcia.

Model	Pembrolizumab + chemioterapia						Chemioterapia					
	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC
Wykładniczy	-6,935	-	-	1303,3	1307,9	1305,6	-6,314	-	-	1040,6	1044,5	1042,6
Weibulla	7,622	-0,277	-	1298,0	1307,2	1302,6	6,682	-0,212	-	1038,9	1046,7	1042,8
Logarytmiczno-normalny	7,433	-0,239	-	1297,4	1306,6	1302,0	6,421	-0,148	-	1037,2	1045,1	1041,1
Log-logistyczny	8,166	1,015	-	1294,8	1304,1	1299,4	6,695	0,803	-	1032,3	1040,1	1036,2
Gompertza	-0,011	-6,359	-	1293,1	1302,3	1297,7	-0,011	-5,728	-	1031,5	1039,3	1035,4
Gamma	-0,289	-7,823	-	1298,4	1307,6	1303,0	-0,220	-6,852	-	1039,5	1047,3	1043,4
Uogólniony gamma	8,221	1,184	-0,334	1296,6	1310,5	1303,5	5,768	1,156	-1,620	1030,5	1042,2	1036,3

Tab. 58. EFS – modele przedziałowe z 50 tyg. jako punktem odcięcia.

Model	Pembrolizumab + chemioterapia						Chemioterapia					
	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC
Wykładniczy	-7,016	-	-	1140,2	1144,8	1142,5	-6,305	-	-	980,9	984,7	982,8
Weibulla	7,359	-0,140	-	1140,7	1149,9	1145,3	6,986	-0,353	-	972,6	980,4	976,5
Logarytmiczno-normalny	7,215	-0,109	-	1139,9	1149,1	1144,5	6,704	-0,295	-	971,7	979,5	975,6
Log-logistyczny	7,790	0,861	-	1134,6	1143,8	1139,2	7,146	0,994	-	969,9	977,7	973,8
Gompertza	-0,009	-6,525	-	1134,9	1144,1	1139,5	-0,014	-5,627	-	968,5	976,3	972,4
Gamma	-0,137	-7,431	-	1140,9	1150,1	1145,5	-0,380	-7,297	-	973,2	980,9	977,0
Uogólniony gamma	5,278	1,374	-4,273	1127,4	1141,1	1134,2	7,123	1,075	-0,175	971,9	983,5	977,7

Tab. 59. EFS – modele przedziałowe z 68 tyg. jako punktem odcięcia.

Model	Pembrolizumab + chemioterapia						Chemioterapia					
	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC
Wykładniczy	-7,091	-	-	892,1	896,6	894,3	-6,472	-	-	704,3	708,1	706,2
Weibulla	8,009	-0,310	-	887,9	897,0	892,4	7,122	-0,293	-	701,6	709,2	705,4
Logarytmiczno-normalny	7,888	-0,291	-	887,7	896,8	892,3	6,919	-0,253	-	701,0	708,7	704,9
Log-logistyczny	8,970	1,128	-	887,2	896,4	891,8	7,478	0,986	-	699,5	707,2	703,3
Gompertza	-0,012	-6,550	-	886,9	896,0	891,5	-0,014	-5,873	-	698,6	706,2	702,4
Gamma	-0,314	-8,181	-	888,0	897,1	892,6	-0,304	-7,333	-	701,8	709,5	705,6
Uogólniony gamma	8,731	0,945	0,260	889,2	902,9	896,0	7,480	1,092	-0,221	701,4	712,9	707,2



Tab. 60. EFS – modele przedziałowe z 93 tyg. jako punktem odcięcia.

Model	Pembrolizumab + chemioterapia						Chemioterapia					
	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC
Wykładniczy	-7,265	-	-	564,0	568,5	566,3	-6,676	-	-	431,9	435,6	433,7
Weibulla	8,555	-0,361	-	560,7	569,7	565,2	7,340	-0,247	-	431,9	439,4	435,6
Logarytmiczno-normalny	8,465	-0,348	-	560,7	569,8	565,2	7,199	-0,221	-	431,6	439,2	435,4
Log-logistyczny	10,220	1,281	-	561,8	570,9	566,4	7,899	0,987	-	429,6	437,2	433,4
Gompertza	-0,013	-6,803	-	562,7	571,8	567,3	-0,016	-6,135	-	430,1	437,6	433,9
Gamma	-0,366	-8,743	-	560,7	569,7	565,2	-0,246	-7,471	-	432,0	439,5	435,7
Uogólniony gamma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4,605	1,486	-5,068	427,6	438,9	433,2

Tab. 61. EFS – modele przedziałowe z 109 tyg. jako punktem odcięcia.

Model	Pembrolizumab + chemioterapia						Chemioterapia					
	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC	Parametr A	Parametr B	Parametr C	AIC	BIC	Średnia z AIC i BIC
Wykładniczy	-7,445	-	-	373,6	378,1	375,8	-6,920	-	-	271,3	275,0	273,1
Weibulla	7,695	-0,072	-	375,5	384,5	380,0	7,822	-0,277	-	271,7	279,2	275,4
Logarytmiczno-normalny	7,668	-0,069	-	375,4	384,4	379,9	7,735	-0,263	-	271,7	279,2	275,5
Log-logistyczny	8,892	0,972	-	374,3	383,4	378,9	9,143	1,163	-	272,1	279,5	275,8
Gompertza	-0,009	-7,171	-	374,8	383,8	379,3	-0,009	-6,646	-	272,7	280,1	276,4
Gamma	-0,063	-7,693	-	375,5	384,5	380,0	-0,288	-8,006	-	271,7	279,2	275,4
Uogólniony gamma	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7,637	0,075	1,226	273,7	284,9	279,3

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

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







[Redacted text block]

[Redacted section header]

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

[Redacted text block]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
- analiza ekonomiczna



[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]



Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
 - analiza ekonomiczna

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







Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi  
 - analiza ekonomiczna

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

## 9.4 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W niniejszej analizie porównywano opłacalność stosowania pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym (w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym) w populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) wysokiego ryzyka we wczesnym stadium, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną.

W celu wykonania walidacji wykorzystanego w niniejszej analizie modelu poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności leczenia pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym raka piersi (neo- i adjuwantowym) w porównaniu ze standardową terapią.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ze względu na małą liczbę zapytań. W przypadku bazy PubMed i EMBASE wprowadzono ograniczenie do jednostki chorobowej (szeroko rak piersi) w związku z dużą ilością trafień. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 10.05.2022. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████).

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności dla pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym (w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym) w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną w leczeniu TNBC;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak przedstawienia kosztów i efektów stosowania pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym (w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym) w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną w leczeniu TNBC,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Kolejnym krokiem była ocena pełnych tekstów oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Nie zidentyfikowanych prac dotyczących analizowanego problemu. Diagram wg



QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Rys. 29 (QUOROM/PRISM).

Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 10.05.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	257 695
#2	Cost allocation [MH]	2 015
#3	Cost-benefit analysis [MH]	89 539
#4	Cost control [MH]	33 987
#5	Cost savings [MH]	12 570
#6	Cost of illness [MH]	31 983
#7	Cost sharing [MH]	4 703
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	257 695
#9	Pembrolizumab OR Keytruda	7 195
#10	#8 AND #9	124
#11	carcinoma* OR cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma*	4 857 523
#12	mammary OR breast	630 822
#13	#11 AND #12	499 688
#14	#10 AND #13	2*

\* wyniki te dotyczą innych nowotworów niż rak piersi (1) lub nie stanowią analizy kosztów-użyteczności /kosztów-efektywności (1).

Tab. 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 10.05.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	90 253
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	167 519
#3	'Cost of illness'/exp	20 488
#4	'Cost control'/exp	72 898
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 768
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	321 895
#7	pembrolizumab:ab,ti,kw,tn OR keytruda:ab,ti,kw,tn	15 376
#8	#6 AND #7 AND [embase]/lim	379
#9	carcinoma*:ab,ti,kw OR cancer*:ab,ti,kw OR neoplas*:ab,ti,kw OR tumor*:ab,ti,kw OR tumour*:ab,ti,kw OR adenocarcinoma*:ab,ti,kw	4 885 196
#10	mammary:ab,ti,kw OR breast:ab,ti,kw	737 497
#11	#9 AND #10	606 108
#12	#8 AND #11 AND [embase]/lim	4*

\* wyniki te nie stanowią analizy kosztów-użyteczności /kosztów-efektywności (1) lub stanowią jedynie doniesienia konferencyjne (2) albo nie dotyczą pembrolizumabu w leczeniu raka piersi (1).

**Tab. 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 10.05.2022 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	11 398
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	3
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	7 662
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	601
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	446
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	863
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	43
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11 398
#9	Pembrolizumab OR Keytruda	2 234
#10	#8 AND #9	8*

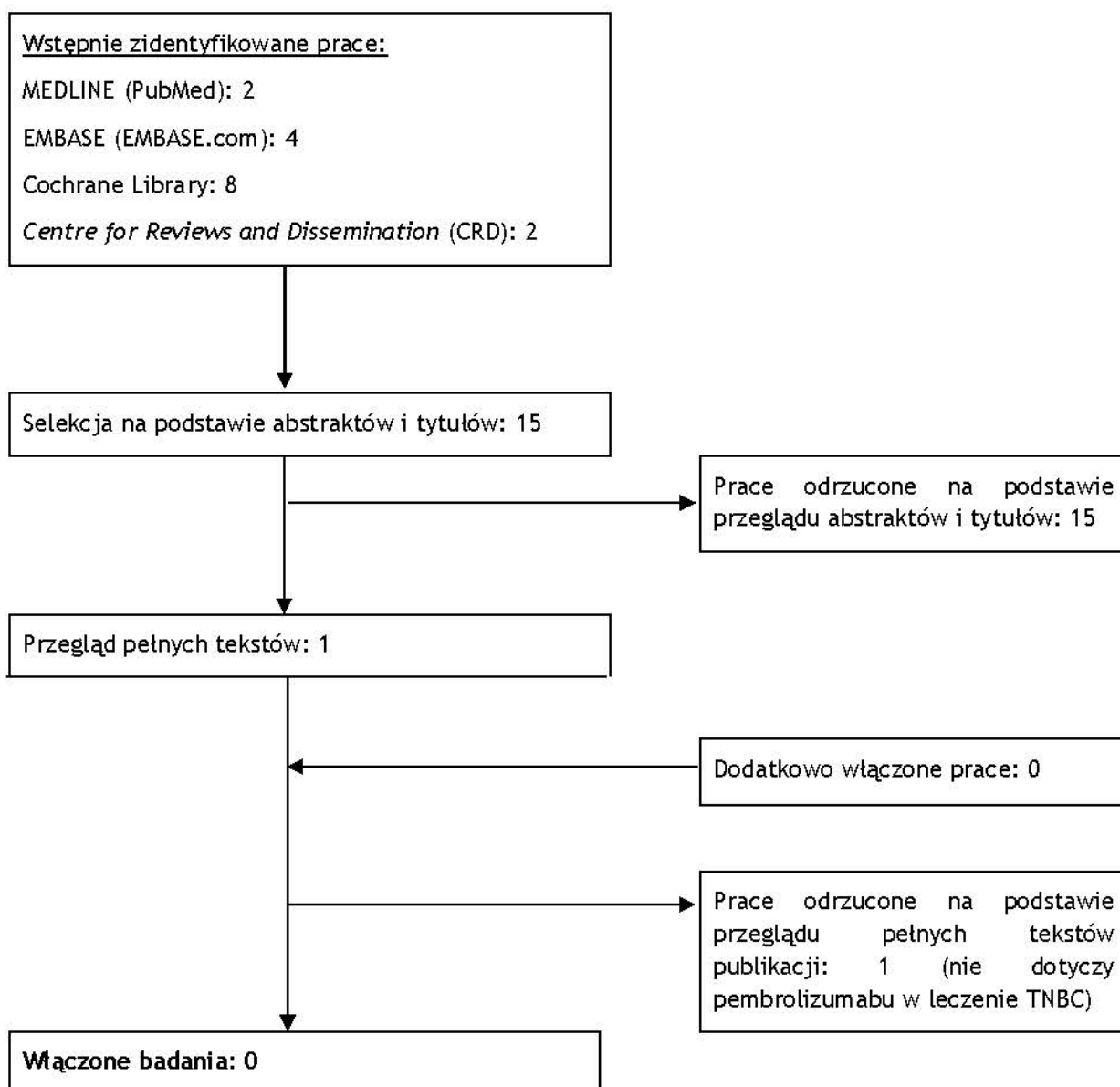
\* wyniki te dotyczą innych nowotworów niż rak piersi.

**Tab. 80. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 10.05.2022 r.**

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

\* wyniki te dotyczą innych nowotworów niż rak piersi.

Rys. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 81. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	-	-

Tab. 82. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Pichler M, Steyrer J. Cost-effectiveness analysis of the use of immunotherapy in metastatic solid tumours in Austria by applying the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) version 1.1. ESMO Open 2021 6:4 Article Number 100198.	nie dotyczy pembrolizumabu w leczeniu TNBC

## 9.5 Przegląd systematyczny użyteczności

W związku z tym, że model uwzględnia użyteczności stanów zdrowia (w oparciu o wyniki dedykowanego niniejszemu problemowi decyzyjnemu badania KEYNOTE-522), analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Dnia 10.05.2022 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności u chorych z TNBC.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie danych MEDLINE (*PubMed*; jest to zgodne z wytycznymi AOTMiT; AOTMiT 2016).

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████).

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji ani ograniczeń czasowych.

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły badania zawierające wartości typów użyteczności analizowanych w modelu (patrz rozdz. 4.4.6) w populacji chorych z TNBC (niezależnie od zastosowanego leczenia), w języku polskim lub angielskim.

Kryterium wykluczenia stanowiły publikacje w formie abstraktów konferencyjnych, brak wyników liczbowych oceny użyteczności wg kwestionariusza EQ-5D oraz niespełnienie kryteriów włączenia czy specyficzne populacje chorych (wykluczano badania, w których większość populacji stanowili chorzy rasy innej niż kaukaska).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 10.05.2022 r. nie odnaleziono prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rys. (QUOROM, PRISMA).

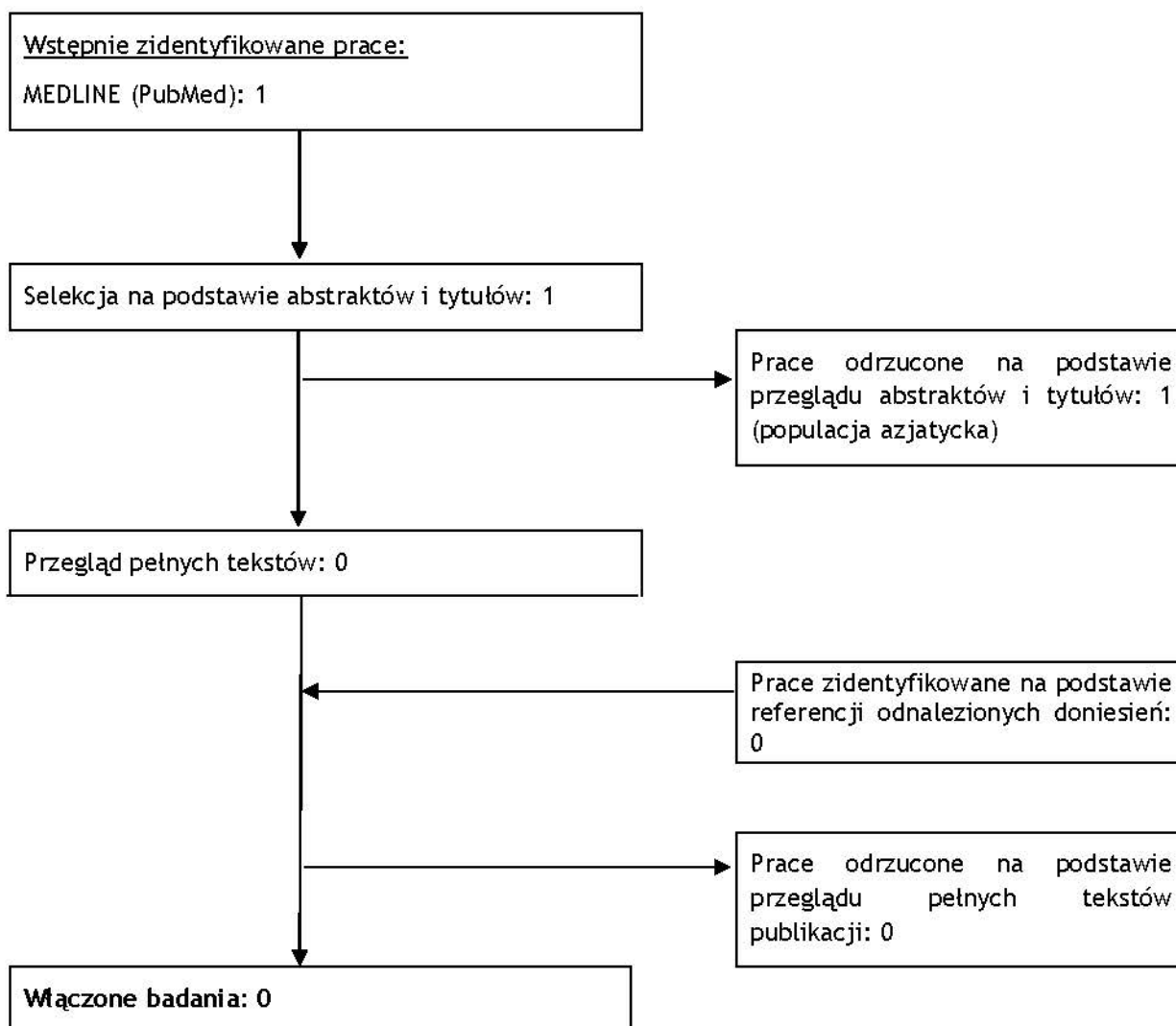
Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w TNBC w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 10.05.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	EQ-5D OR EQ5D OR (EQ AND 5D) OR euroqol	14 449
#2	carcinoma* OR cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma*	4 857 523
#3	mammary OR breast	630 822
#4	#1 AND #2	499 688
#5	(ER Negative PR Negative HER2 Negative) OR (ER-Negative PR-Negative HER2-Negative)	2 574
#6	triple negative OR triple-negative	24 075
#7	#5 OR #6	25 176
#8	#4 AND #7	20 053
#9	TNBC	8 856



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	#8 OR #9	20 296
#11	#1 AND #10	1

Rys. 30. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z rakiem jelita grubego (diagram QUORUM/PRISMA).



Tab. 84. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	-	-

Tab. 85. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
-	-	-

## 9.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 86. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	5.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	5.2, 5.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	4.5, 9.4	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	5.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	5.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	5.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	5.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	5.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	5.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4.4.1, 4.4.3, 4.4.4, 4.4.5, 4.4.5, 4.4.6, 4.4.8, 4.4.10, 4.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4.1, 4.2, 0, 4.4, 4.6, 4.7	Tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	tak



	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	-	nie dotyczy
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. powyżej	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	4.4.9, 5.1	tak
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	4.4.6, 9.5	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	4.6	określono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	4.6	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	4.6.1, 5.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4.2, 5.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4.2, 5.2	tożsama z perspektywą NFZ
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4.3	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	9.4, 9.5	tak
13	Ogólne adnotacje		
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	tak

## Spis rysunków

Rys. 1. Struktura modelu. ....	21
Rys. 2. Wykres reszt Schoenfelda dla EFS z badania KEYNOTE-522. ....	24
Rys. 3. Wykres log-skumulowanego ryzyka dla EFS z badania KEYNOTE-522.....	24
Rys. 4. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią - dostosowywanie standardowych krzywych parametrycznych do danych EFS. ....	26
Rys. 5 Chemioterapia - dostosowywanie standardowych krzywych do danych EFS. ....	27
Rys. 6. Wykres ryzyka dla EFS dla obu ramion badania KEYNOTE-522. ....	28
Rys. 7. Wykres skumulowanego ryzyka dla EFS dla obu ramion z badania KEYNOTE-522. ..	29
Rys. 8. Wyniki testu Chowa dla obu ramion z badania KEYNOTE-522. ....	29
Rys. 9. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią - dopasowywane przedziałowe krzywe parametryczne po 50 tygodniu. ....	30
Rys. 10. Chemioterapia - dopasowywane przedziałowe krzywe parametryczne po 50 tygodniu. ....	31
Rys. 11. Krzywe EFS przyjęte w analizie podstawowej vs obserwowane krzywe KM. ....	32
Rys. 12. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią - modelowane skumulowane występowanie vs obserwowana występowanie EF → LR, EF → DM i EF → zgon. ....	33
Rys. 13. Chemioterapia - modelowane skumulowane występowanie vs obserwowane występowanie EF → LR, EF → DM i EF → zgon. ....	34
Rys. 14. Czas trwania leczenia dla neoadjuwantowego - krzywe Kaplana-Meiera. ....	38
Rys. 15. Czas do zakończenia operacji - krzywe Kaplana-Meiera.....	39
Rys. 16. Czas do zakończenia przebiegu leczenia - krzywe Kaplana-Meiera. ....	39
Rys. 17. Krzywa czasu trwania leczenia adjuwantowego. ....	39
Rys. 18. Schemat dawkowania leków w badaniu KEYNOTE-522.....	42
Rys. 19. Modelowane vs obserwowane EFS dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią.....	53
Rys. 20. Modelowane vs obserwowane EFS dla ramienia chemioterapii. ....	53
Rys. 21. Zewnętrzna walidacja krzywych EFS. ....	54
Rys. 22. Walidacja modelowanego OS vs obserwowane OS dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią. ....	55
Rys. 23. Walidacja modelowanego OS vs obserwowane OS w ramieniu chemioterapii. ....	55
Rys. 24. Zewnętrzna walidacja modelowanego OS. ....	56
Rys. 25. PEM vs CHT: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY. [REDACTED] .....	70
Rys. 26. PEM vs CHT: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. [REDACTED] .....	70
Rys. 27. PEM vs CHT: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY. [REDACTED] .....	71

---

Rys. 28. PEM vs CHT: wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. [REDACTED] .....	72
Rys. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu (diagram QUOROM/PRISMA). .....	111
Rys. 30. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z rakiem jelita grubego (diagram QUORUM/PRISMA).....	113

## Spis tabel

3Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie. ....	11
.....	13
.....	14
Tab. 4. Dawkowanie pembrolizumabu. ....	17
Tab. 5. Schematy dawkowania uwzględnionych terapii w ramach interwencji i komparatora wg KEYNOTE-522. ....	18
Tab. 6. Charakterystyka kohorty populacji pacjentów uwzględniona w modelu.* ....	21
Tab. 7. Opis przejść między stanami zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym. .	22
Tab. 8. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych EFS dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią. ....	25
Tab. 9. Statystyki AIC i BIC dla alternatywnych rozkładów parametrycznych EFS dla chemioterapii. ....	26
Tab. 10. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – przedziałowe modele parametryczne po 50 tygodniu – statystyki AIC i BIC. ....	30
Tab. 11. Chemoterapia – przedziałowe modele parametryczne po 50 tygodniu – statystyki AIC i BIC. ....	31
Tab. 12. Podsumowanie funkcji parametrycznych dla EFS uwzględnionych w analizie.....	32
Tab. 13. Prawdopodobieństwo pierwszego zdarzenia EFS. ....	33
Tab. 14. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią - modelowane skumulowane występowanie vs obserwowane występowanie EF → LR, EF → DM i EF → zgon. ....	34
Tab. 15. Chemioterapia - modelowane skumulowane występowanie vs obserwowane występowanie EF → LR, EF → DM i EF → zgon. ....	34
Tab. 16. Tempo wykładnicze z LR do DM lub zgonu. ....	35
Tab. 17. KEYNOTE-522 - TP ze stanu DM do stanu zgonu. ....	35
Tab. 18. Zdarzenia 3+ stopnia ciężkości z dowolnych przyczyn o częstości ≥ 5%. ....	36
Tab. 19. Podsumowanie źródeł i założeń do szacowania wejściowych użyteczności. ....	37
Tab. 20. Wejściowe wartości użyteczności w analizie podstawowej. ....	37
Tab. 21. Wejściowe wartości użyteczności w analizie wrażliwości.* ....	38
Tab. 22. Koszty jednostkowe leków. ....	41
Tab. 23. Koszty podania w programie lekowym i poza programem lekowym.* ....	41
Tab. 24. Koszty zabiegu chirurgicznego.* ....	44
Tab. 25. Koszty radioterapii.* ....	44
Tab. 26. Koszty leczenia przerzutów odległych. ....	45
Tab. 27. Szacowanie kosztów monitorowania. ....	46
Tab. 28. Koszty cotygodniowe monitorowania.* ....	47
Tab. 29. Szacowanie kosztów leczenia wznowy miejscowo-regionalnej.....	48

---

Tab. 30. Koszty jednorazowe przejścia do stanów LR i DM.* .....	48
Tab. 31. Koszt opieki końca życia. ....	49
Tab. 32. Odsetek pacjentów hospitalizowanych. ....	50
Tab. 33. Koszt na ZN.* .....	50
Tab. 34. Całkowity koszt ZN.*.....	50
Tab. 35. Parametry modelu. ....	51
Tab. 36. Modelowane vs obserwowane EFS dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią.....	52
Tab. 37. Modelowane vs obserwowane EFS dla ramienia chemioterapii.....	52
Tab. 38. Walidacja modelowanego OS vs obserwowane OS dla ramienia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią. ....	55
Tab. 39. Walidacja modelowanego OS vs obserwowane OS dla ramienia chemioterapii. ...	56
Tab. 40. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności. ....	57
Tab. 41. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA. ....	59
Tab. 42. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa. ....	62
Tab. 43. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. ██████████ .....	63
Tab. 44. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. ██████████ ██████████ .....	63
Tab. 45. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. ██████████ .....	64
Tab. 46. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. ██████████ ██████████ .....	64
Tab. 47. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przy alternatywnych rozkładach EFS. ....	65
Tab. 48. PEM vs CHT: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ██████████ ██████████ .....	67
Tab. 49. PEM vs CHT: wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ██████████ ██████████ .....	68
Tab. 50. PEM vs CHT: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████████ ██████████ .....	69
Tab. 51. PEM vs CHT: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. ██████████ ██████████ .....	71
Tab. 52. PEM vs CHT: wyniki analizy progowej. ██████████ .....	72
Tab. 53. Umieralność ogólna (GUS 2020). ....	82
Tab. 54. Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” (GUS inflacja). ....	84
Tab. 55. Parametry w analizowanych rozkładach. ....	84
Tab. 56. EFS – modele jednoelementowe. ....	85
Tab. 57. EFS – modele przedziałowe z 43 tyg. jako punktem odcięcia. ....	85
Tab. 58. EFS – modele przedziałowe z 50 tyg. jako punktem odcięcia. ....	86



---

Tab. 59. EFS – modele przedziałowe z 68 tyg. jako punktem odcięcia. ....	86
Tab. 60. EFS – modele przedziałowe z 93 tyg. jako punktem odcięcia. ....	87
Tab. 61. EFS – modele przedziałowe z 109 tyg. jako punktem odcięcia. ....	87
.....	89
.....	90
.....	90
.....	90
.....	92
.....	92
.....	93
.....	95
.....	95
.....	96
.....	97
.....	97
.....	99
.....	100
.....	103
Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 10.05.2022 r. ....	109
Tab. 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 10.05.2022 r. ....	109
Tab. 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 10.05.2022 r. ....	110
Tab. 80. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> z datą odcięcia 10.05.2022 r. ....	110
Tab. 81. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	111
Tab. 82. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	111
Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w TNBC w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.05.2022 r. ....	112
Tab. 84. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności. ....	113
Tab. 85. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności. ....	113
Tab. 86. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). ..	114

---

## Bibliografia

- AE Ksqali 2017** Rybocyklilb (Kisqall) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting Sp. Z o.o. Kraków, listopad 2017.
- AGO 2021** Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, Budach W, Dall P, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Heil J, Huober J, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Nitz U, Park-Simon TW, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer EF, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Witzel I, Wöckel A, Müller V, Janni W, Thill M. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)*. 2021 Jun;16(3):214-227. doi: 10.1159/000516419. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34248462; PMCID: PMC8248778 [dostęp: 10.05.2022 r.]
- Analiza kliniczna** ██████████. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT BiP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 10.05.2022 r.].
- AOTMiT próg** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązujące od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. [https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/](https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc) [dostęp: 23.11.2021 r.]
- ASCO 2022** Korde, L. A., M. R. Somerfield, D.L. Hershman. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*: 2022, JCO.22.00503 [dostęp: 10.05.2022 r.]
- Chow 1960** Chow G.C. Tests of Equality Between Sets of Coefficients in Two Linear Regressions. *Econometrica*. 1960;28:591-605.
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 30.05.2022 r.].
- Costa 2017** Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *J Oncol Pract*. 2017 May;13(5):301-303. doi: 10.1200/JOP.2017.023333. PMID: 28489982.
- ESMO 2019** Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E, ESMO Guidelines Committee. Electronic address:

	<p>clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.</p>
<b>Gray 1999</b>	<p>J.P. F, Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. <i>Journal of the American.</i> 1999;94:496-509.</p>
<b>GUS 2020</b>	<p>Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia - tablice. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html</a> [dostęp: 27.12.2021 r.].</p>
<b>GUS inflacja</b>	<p>Główny Urząd Statystyczny (GUS). Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. inflacja). <a href="https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/tablica">https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/tablica</a> [dostęp: 18.03.2022 r.].</p>
<b>HAS 2022</b>	<p><i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS). <i>Médicament</i>. KEYTRUDA (pembrolizumab) (Cancer du sein). <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325988/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325988/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein</a> [dostęp: 10.05.2022 r.]</p>
<b>Komunikaty DGL</b>	<p>Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a> [dostęp: 10.05.2022 r.].</p>
<b>Komunikaty DGL sprzedaż</b>	<p>Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii, <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a> [dostęp: 10.05.2022 r.].</p>
<b>Komunikaty EMA</b>	<p>European Medicines Agency. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine">https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine</a> [dostęp: 28.01.2022 r.].</p>
<b>Komunikaty URPL</b>	<p>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. <a href="http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%5%84stwa-0">http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%5%84stwa-0</a> [dostęp: 28.01.2022 r.].</p>
<b>KRN raporty</b>	<p>Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> [dostęp: 10.05.2022 r.]</p>
<b>Lidgren 2007</b>	<p>Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. <i>Qual Life Res</i> 2007; 16(6):1073-81.</p>
<b>NCCN 2022</b>	<p>National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. Version 3.2022. <a href="http://www.nccn.org">http://www.nccn.org</a> [dostęp: 10.05.2022 r.]</p>
<b>NICE DSU</b>	<p>Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. March 2013. Available from <a href="http://www.nicedsu.org.uk">http://www.nicedsu.org.uk</a> [dostęp: 08.12.2021 r.].</p>
<b>NICE GID-TA10399</b>	<p>National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab in combination with chemotherapy for neoadjuvant and adjuvant treatment of early and locally advanced non-metastatic triple-negative breast cancer [ID1500]. In development [GID-TA10399]. Expected publication date: 14 December 2022 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10399/documents/html-content-2">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10399/documents/html-content-2</a> [dostęp 01.12.2022 r.].</p>
<b>NIH 2021</b>	<p>National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html</a> [dostęp: 07.02.2022 r.].</p>

---

- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp: 10.05.2022 r.].
- Pickard 2007** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.
- Priorytety MZ** Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych; <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180000469/O/D20180469.pdf>; oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych; [http://g.ekspert.infor.pl/p/\\_dane/akty\\_pdf/DZU/2021/330/2144.pdf](http://g.ekspert.infor.pl/p/_dane/akty_pdf/DZU/2021/330/2144.pdf) [dostęp: 10.05.2022 r.].
- PRISMA** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- Przetargi publiczne** Uniwersyteckie Centrum Kliniczne WUM. Dział zamówień publicznych - lista ogłoszeń przetargowych, <https://dzp.uckwum.pl/> [dostęp: 10.05.2022 r.].
- PTOK 2020** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.
- QUOROM** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
- Schmid 2020 (KEYNOTE-522)** Schmid P, Cortes J, et al, KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
- Sikov 2019 (CALGB 40603)** Sikov MW, Polley MY, Twohy E, et al. CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(15\_SUPPL):591.
- Ustawa refundacyjna** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523).
- van Hout 2012** van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012;15(5):708-15.
- Walsh 2019** Walsh EM, Shalaby A, O'Loughlin M, et al. Outcome for triple negative breast cancer in a retrospective cohort with an emphasis on response to platinum-based neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;174(1):1-13.
- Zarządzenia Prezesa NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 10.05.2022 r.].

