



IGNORANTIA NOCET

Afinitor[®] (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 6 kwietnia 2016 r.

Osoby do kontaktu:



MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 6 kwietnia 2016 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2461.3.2015.DD z dnia 21 marca 2016 r. Pierwotnie analiza została zakończona 10 lipca 2015 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
5.1. Skuteczność kliniczna	18
5.2. Profil bezpieczeństwa	19
6. Technika analityczna.....	20
7. Analiza kosztów.....	21
7.1. Koszt leków.....	24
7.1.1. Ewerolimus	24
7.1.2. Pozostałe leki.....	27
7.2. Dawkowanie leków.....	29
7.3. Koszty I linii leczenia po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy	32
7.3.1. Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem	32
7.3.2. Eksemestan stosowany w monoterapii.....	35
7.4. Koszty II i kolejnych linii leczenia.....	36

7.4.1. Koszt terapii hormonalnej stosowanej po progresji choroby	36
7.4.2. Koszt chemioterapii stosowanej po progresji choroby	38
7.5. Koszt leczenia wspomagającego	40
7.6. Koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej	42
7.7. Koszt podania leków	49
7.8. Koszt diagnostyki i monitorowania	52
7.9. Całkowity koszt różniący	55
8. Modelowanie.....	55
8.1. Struktura modelu.....	55
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	59
8.2.1. Prawdopodobieństwo progresji choroby.....	59
8.2.2. Liczba chorych stosujących hormonoterapię i chemioterapię w 2. i kolejnych liniach leczenia	62
8.2.3. Prawdopodobieństwo zgonu	66
8.2.4. Terminalna faza choroby nowotworowej.....	71
8.3. Jakość życia.....	71
8.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	71
8.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	72
8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa	73
8.4. Zestawienie kosztów i stanów w modelu	76

8.5. Założenia i dane wejściowe.....	78
8.6. Dyskontowanie.....	80
8.7. Walidacja modelu.....	80
9. Wyniki analizy.....	81
9.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	81
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji.....	83
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	86
10.1. Analiza wrażliwości [REDACTED].....	93
10.1.1. Perspektywa płatnika publicznego.....	93
10.1.2. Perspektywa wspólna.....	105
10.2. Analiza wrażliwości [REDACTED].....	116
10.2.1. Perspektywa płatnika publicznego.....	116
10.2.2. Perspektywa wspólna.....	128
10.3. Podsumowanie analizy wrażliwości.....	140
11. Analiza progowa.....	141
12. Ograniczenia i założenia.....	150
13. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	152
14. Dyskusja.....	152
15. Załączniki.....	162
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych.....	162

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	162
15.1.2. Strategia wyszukiwania	163
15.1.3. Selekcja badań.....	163
15.1.4. Powtórna selekcja badań	165
15.1.5. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	168
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	172
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	172
15.2.2. Strategia wyszukiwania	173
15.2.3. Selekcja badań.....	173
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	175
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	175
15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny związku pomiędzy PFS a OS	175
15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	175
15.3.2. Strategia wyszukiwania	176
15.3.3. Selekcja badań.....	177
15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	179
15.3.5. Metodyka włączonych badań oceniających związek pomiędzy PFS i OS.	179

15.4. Wyniki badania ankietowego	179
15.4.1. Ekspert nr 1	180
15.4.2. Ekspert nr 2	190
15.4.3. Ekspert nr 3	199
15.5. Ceny leków uwzględnionych w analizie	208
15.6. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej	209
15.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	209
16. Spis tabel	212
17. Spis rysunków	217
18. Bibliografia.....	218

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CD	cena detaliczna
CH	cena hurtowa
CT	chemioterapia
CTX	cyklofosfamid
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DOX	doksorubicyna
DXL	docetaksel
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> – receptory estrogenowe
EVE	ang. <i>everolimus</i> – ewerolimus
EXE	ang. <i>exemestane</i> – eksemestan
FU	fluorouracil
HER	ang. <i>human epidermal growth factor receptor</i> – ludzki nabłonkowy czynnik wzrostu
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – ludzki nabłonkowy czynnik wzrostu typu 2
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HT	hormonoterapia
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PAL	opieka paliatywna i hospicyjna
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> - czas przeżycia wolny od progresji choroby
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSY	opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
PUO	Polska Unia Onkologii
PXL	paklitaksel
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> - względna intensywność dawki
RHB	rehabilitacja lecznicza
█	█
SG	ang. <i>Standard Gamble</i> – metoda loterii
SZP	leczenie szpitalne
TD	ang. <i>terminal disease</i> – terminalna faza choroby nowotworowej
TTO	ang. <i>Time Trade-Off</i> – metoda handlowania czasem
UCZ	urzędowa cena zbytu
VRB	winorelbina
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ewerolimusu (Afinitor® w dwóch prezentacjach Afinitor® tabletki 5 mg, 30 tabl. oraz Afinitor® tabletki 10 mg, 30 tabl.) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Wnioskowanym sposobem refundacji leku jest finansowanie go w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem z komparatorem, wybranymi zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. eksemestanem w monoterapii.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem (EVE+EXE) vs eksemestan (EXE).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), czas przeżycia wolny od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTM*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych: badania ankietowego, wytycznych *PUO 2013* oraz *NCCN 2014*. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*).

W obliczeniach analizy uwzględniono

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Wyniki ostateczne analizy kosztów użyteczności w [REDACTED]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednio medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, 2. koszty podania leku,
3. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 4. koszty leczenia wspomagającego,
5. koszty leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej.

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, 2. koszty podania leku,
3. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia. 4. koszty leczenia wspomagającego,
5. koszty leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

[Redacted text block]

uwzględniający sztywnego progu opłacalności na poziomie 3XPKB – należy stwierdzić, że zastosowanie substancja zamiast komparator jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego jakością oraz opcją efektywną kosztowo.

Finansowanie ewerolimusu u pacjentów w omawianym wskazaniu w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu raka piersi. Ponadto, finansowanie EVE w skojarzeniu z EXE wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce ewerolimusu (Afinitor® dostępny w dwóch prezentacjach Afinitor® tabletki 5 mg, 30 tabl. oraz Afinitor® tabletki 10 mg, 30 tabl.) w skojarzeniu z eksemestaniem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Wnioskowanym sposobem refundacji leku jest finansowanie go w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego (zwanego dalej *Programem lekowym*). Obecnie ewerolimus jest finansowany przez płatnika publicznego w ramach programów lekowych: B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64) i B53 Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ kobiety po menopauzie, chore na zaawansowanego raka piersi (stadium IIIB-IV) z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych¹, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii (I linia leczenia choroby w zaawansowanym stadium).

Interwencja:

- ⊕ ewerolimus w skojarzeniu z eksemestaniem (EVE+EXE).

Komparator:

¹ ponieważ niniejsza analiza odpowiada wnioskowi o refundacji ewerolimusu w ramach proponowanego programu lekowego, w którym jednym z kryterium włączenia jest ECOG 0-2, w *Analizie klinicznej* włączano badania, w których stan sprawności ECOG u chorych wynosił 0, 1 lub 2

- ⊗ eksemestan (EXE).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość (QALY²).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu kobiety po menopauzie w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (w dalszej części analizy stosowany będzie skrótowy zapis wskazania: *I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej*) [37].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [37]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla leku ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem wskazano eksemestan.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu stosowanych w Polsce w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach

² ang. Quality-Adjusted Life Years

odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [37] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [82])
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [68].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 68].

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 25-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 8.2.2.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem względem eksemestanu stosowanego w monoterapii skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) – *Piccart 2014* [65];
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) – *Beck 2014* [6], *Yardley 2013* [87];
- ⊗ czas do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia (TDD, ang. *time to definitive deterioration*) – *Beck 2014*, *Burris 2013* [12].

Spośród powyższych, PFS okazał się punktem różniącymi porównywane interwencje w sposób istotny statystycznie. Jedynie dla punktów PFS i TDD odnaleziono wyniki badań w populacji docelowej, tj. I linii leczenia. W publikacji *Piccart 2014* do badania *BOLERO-2* odnaleziono natomiast ostateczne wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego w szerszej populacji chorych, **niezależnie od linii leczenia**. Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, iż badanie *BOLERO-2* stanowi podstawę niniejszej analizy, uznano za zasadne przedstawienie w *Analizie klinicznej* [37] wyników dotyczących OS dla populacji ogólnej. Czas przeżycia całkowitego w populacji ogólnej u chorych w grupie badanej był dłuższy i wynosił 31,0 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej wynosił 26,6 miesięcy. Niemniej jednak, na podstawie wartości parametru HR, nie wykazano różnicy istotnej statystycznie między grupami. Należy jednak zwrócić uwagę na dwa aspekty związane z badaniem *BOLERO-2*:

- ⊗ pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był PFS (w ocenie badacza, tzw. ocenie lokalnej) a drugorzędowym PFS w ocenie centralnej. Oznacza

to, że wielkość próby dobrano pod kątem oceny PFS. Zgony, są zdarzeniem z definicji rzadszym od progresji choroby dlatego wykazanie istotności OS wymaga próby większej liczebności niż wykazanie istotności w ramach punktu PFS,

- ⊗ ocenę OS dokonano w populacji ogólnej, tj. obejmującej chore, stosujące EVE+EXE w I linii leczenia oraz chore, stosujące go dopiero w II linii. OS w populacji ogólnej będzie zatem bardziej niekorzystny dla ocenianej interwencji, niż w populacji obejmującej tylko I linię leczenia, ponieważ, chorzy w II linii, doświadczyli progresji lub niepowodzenia podczas I linii leczenia i znajdują się w bardziej zaawansowanym stadium choroby.

Mając na uwadze powyższe argumenty oraz fakt, że nieistotny statystycznie HR (ang. *hazard ratio* – hazard względny) wynoszący 0,89 wskazuje na tendencję, do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w ramieniu analizowanej interwencji, uzasadnione jest nie uwzględnienie wyników badania *Piccart 2014* dotyczących OS dla ramienia EVE + EXE. Ponieważ niniejszą analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, a istniejące dane na temat OS w populacji docelowej pozwalają jedynie na ogólne wnioskowanie na temat kierunku zmian w przeżyciu chorych leczonych EVE+EXE w stosunku do EXE, zaistniała konieczność modelowania OS na podstawie dostępnych danych dotyczących PFS. Przeżycie całkowite chorych w analizowanym wskazaniu zostały oszacowane na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań analizujących związki pomiędzy PFS a OS (patrz rozdział 15.3), przeprowadzonego zgodnie z rekomendacjami NICE [32].

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano punkt końcowy:

- ⊗ PFS (badanie *Beck 2014* [6]).

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [37] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Na tej podstawie założono, że ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem i eksemestan monoterapii mają porównywalny profil bezpieczeństwa w *I linii leczenia chorych*

na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej.

Bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu z eksemestanem w monoterapii w podgrupie chorych w I linii leczenia, zostało ocenione na podstawie międzynarodowego, podwójnie zaślepionego badania randomizowanego BOLERO-2 (publikacja Beck 2014 oraz Rugo 2013).

Większość zdarzeń niepożądanych raportowanych miała charakter łagodny lub umiarkowany (tj. nasilenie 1. lub 2. stopnia). Przewagę leczenia eksemestanem w monoterapii wykazano w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (bez względu na stopień nasilenia), tj. obniżenie apetytu, hiperglikemia, kaszel, stan zapalny miąższu płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka, zmęczenie oraz spadek masy ciała. Ponadto, na podstawie analizy częstości występowania zdarzeń w zależności od stopnia ich nasilenia, przewagę leczenia eksemestanem wykazano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących w 1. stopniu nasilenia (obniżony apetyt, kaszel, stan zapalny miąższu płuc, zapalenie jamy ustnej, biegunka, wysypka oraz spadek masy ciała), oraz w 2. stopniu nasilenia (stan zapalny miąższu płuc, zapalenie jamy ustnej oraz wysypka). Niemniej jednak nie odnotowano różnic istotnych statycznie między grupami w odniesieniu do żadnego zdarzenia niepożądanego występującego w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz*

wyrobów medycznych³ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [68, 83].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTM* [1, 68], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

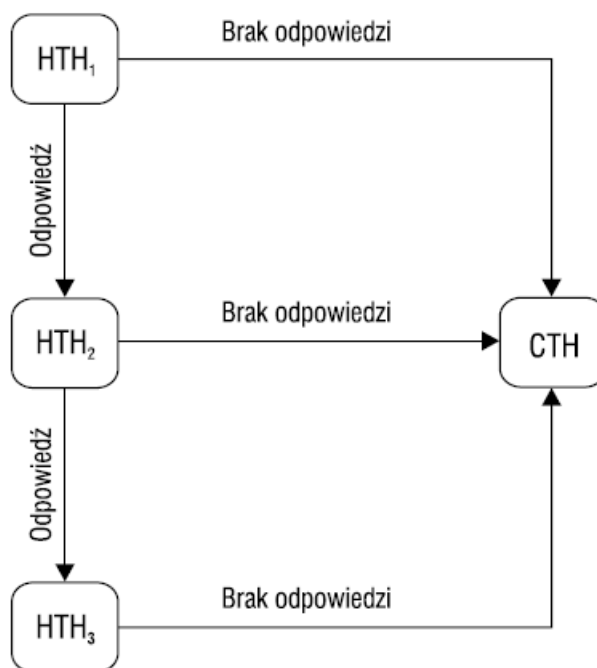
7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne), opracowane na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (*PUO 2013* [42]), *NCCN 2014* [60] oraz badania ankietowego. Na rysunku poniżej przedstawiono sekwencję leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi, z której wynika że w leczeniu stosowane są zarówno leki hormonalne oraz chemioterapeutyki. Schemat EVE+EXE będzie stosowany w ramach I linii leczenia w związku z czym koszty uwzględnione w analizie podzielono na koszty ponoszone w I linii leczenia oraz w koszty w II i kolejnych liniach leczenia. W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszty leków, koszty podania, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych.

³ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

Rysunek 1.
Sekwencja leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi



HTH — hormonoterapia; CTH — chemioterapia; HTH₁ — I linia hormonoterapii; HTH₂ — II linia hormonoterapii; HTH₃ — III linia hormonoterapii

Źródło: PUO 2013 [42]

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leczenia w I linii po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, w tym:
 - ⊕ koszty leków: ewerolimus, eksemestan,
 - ⊕ koszty podania leków,
 - ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- ⊕ koszty leczenia w II oraz kolejnych liniach leczenia, w tym:
 - ⊕ koszty leków:
 - i. koszty kontynuowania terapii hormonalnej,
 - ii. koszty chemioterapii,

- ⊗ koszty podania leków,
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊗ koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 1.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 1.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Źródło: opracowanie własne

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania ankietowego, wytycznych *PUO 2013* [42] oraz *NCCN 2014* [60].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* oraz *Informatora o umowach* [41, 63, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94].

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS), rehabilitacja lecznicza (RHB), opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień (PSY), świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (SOK) oraz opieka paliatywna i hospicyjna (PAL) dokonano na podstawie *Informatora*

o umowach [41]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo do trzech świadczeniodawców i zapisano sumaryczną liczbę kontraktu oraz kwotę kontraktu. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt tych produktów oraz odchylenie standardowe kosztu tych produktów. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)
SZP	Choroby wewnętrzne – hospitalizacja	03.4000.030.02	52,00
AOS	Świadczenie w zakresie onkologii	02.1240.001.02	10,18
RHB	Fizjoterapia ambulatoryjna	05.1310.208.02	1,01
PSY	Świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych	04.1700.001.02	8,50
PAL	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.04	42,47
	Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.04	218,00
SOK	Żywienie dojelitowe w warunkach domowych	11.0000.048.02	11,03

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Informatora o umowach* [41]

7.1. Koszt leków

7.1.1. Ewerolimus

Produkt leczniczy Afinitor® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 3 sierpnia 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited. Afinitor® dostępny jest w postaci tabletek w dawce 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg (opakowania 30 oraz 90 tabletek) [16]. Prezentacje dostępne we wniosku to Afinitor® tabletki 5 mg, 30 tabl. oraz Afinitor® tabletki 10 mg, 30 tabl.

Tabela 5.
Koszt za miligram ewerolimusu (PLN) w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej

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

Źródło: opracowanie własne

7.1.2. Pozostałe leki

Ze względu na brak jednego standardu leczenia w I linii leczenia, II linii leczenia oraz kolejnych w analizowanym wskazaniu w analizie zaistniała konieczność uwzględnienia kosztów następujących substancji:

- ⊗ doksorubicyna (doxorubicinum),
- ⊗ paklitaksel (paclitaxelum),
- ⊗ kapecytabina (capecitabinum),
- ⊗ docetaksel (docetaxel),
- ⊗ winorelbina podawana doustnie (vinorelbinum p.o.),
- ⊗ winorelbina podawana dożylnie (vinorelbinum i.v.),
- ⊗ pochodne platyny (cisplatyna),
- ⊗ gemcytabina,
- ⊗ tamoksyfen (tamoxifenum),
- ⊗ fulwestrant (filvestrantum),
- ⊗ fluorouracil (fluorouracilum),
- ⊗ octan megestrolu (megestrolu acetat),
- ⊗ epirubicyna (epirubicini hydrochloridum),
- ⊗ cyklofosfamid podawany dożylnie (cyclophosphamidum i.v.),
- ⊗ cyklofosfamid podawany doustnie (cyclophosphamidum p.o.),
- ⊗ kwas zoledronowy (acidum zoledronicum),

- ⊗ kwas pamidronowy (dinatrii pamidronas),
- ⊗ kwas kłodronowy (dinatrii clodronas),
- ⊗ morfina podawana doustnie (morphinum p.o.),
- ⊗ morfina podawana dożylnie (morphinum i.v.),
- ⊗ fentanyl podawany przezskórnie (fenranylum t.d.),
- ⊗ fentanyl podawany podpoliczkowo (fentanylum s.l.),
- ⊗ fentanyl podawany donosowo (fentanylum n.),
- ⊗ filgrastym (filgrastinum),
- ⊗ pegfilgrastym (pegfilgrastinum),
- ⊗ ondasetron (ondasetronum),
- ⊗ eksemestan (exemestanum).

Ceny hurtowe i detaliczne oraz wysokość dopłaty świadczeniodawcy (o ile występuje) leków finansowanych w leczeniu raka piersi uwzględniono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych* [63]. Udziały w rynku poszczególnych substancji oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ za rok 2015 [30]. Następnie wyznaczono koszt płatnika publicznego oraz koszt w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na miligram substancji.

Zestawienie cen oraz limitów finansowania dla poszczególnych prezentacji leków zawierających powyższe substancje przedstawiono w rozdziale 15.4. W poniższej tabeli przedstawiono koszty leków w przeliczeniu na miligram substancji.

Tabela 6.
Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja czynna	Średni koszt za miligram NFZ	Średni koszt za miligram w perspektywie wspólnej
Acidum zoledronicum	28,49	30,07
Capecitabinum	0,01	0,01
Cisplatinum	0,71	0,71
Cyclophosphamidum i.v.	0,06	0,06
Cyclophosphamidum p.o.	0,03	0,03
Dinatrii clodronas	0,01	0,01
Dinatrii pamidronas	4,05	4,23
Docetaxelum	6,68	6,68
Doxorubicinum	0,77	0,77
Epirubicini hydrochloridum	1,99	1,99

Substancja czynna	Średni koszt za miligram NFZ	Średni koszt za miligram w perspektywie wspólnej
Exemestanum	0,09	0,11
Fentanylum n.	113,49	115,15
Fentanylum s.l.	70,80	74,80
Fentanylum t.d.	3,69	4,06
Filgrastimum	384,64	405,22
Fluorouracilum	0,00	0,00
Fulvestrantum	5,67	5,67
Gemcitabinum	0,09	0,09
Megestrolu acetat	0,01	0,01
Morphinum i.v.	0,11	0,11
Morphinum p.o.	0,04	0,04
Ondansetronum	0,49	0,54
Paclitaxelum	0,97	0,97
Pegfilgrastimum	500,50	501,92
Pegfilgrastimum	500,50	501,92
Tamoxifenum	0,02	0,02
Vinorelbinum i.v.	14,54	14,54
Vinorelbinum p.o.	9,17	9,17

Źródło: opracowanie własne

7.2. Dawkowanie leków

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie leków stosowanych w ramach monoterapii, leczenia wspomagającego oraz leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej, uwzględnionych w analizie:

Tabela 7.
Dawkowanie technologii medycznych stosowanych w ramach monoterapii

Substancja czynna	Droga podania, długość pojedynczego cyklu	Dawkowanie	Źródło
Acidum zoledronicum	28 dni	4 mg	Chpl Zomikos® [28]
Capecitabinum	przez 14 dni w 21 dniowych cyklach	1250 mg/m ² p.c.	Chpl Xeloda® [27]
Cisplatinum	rytm 21 dni	25-50 mg/m ² co 3 tygodnie	Medycyna praktyczna [54], Badanie ankietowe
Dinatrii clodronas	codziennie (doustnie)	1600 mg	Chpl Bonafos® [17]
Dinatrii pamidronas	28 dni	90 mg	Chpl Pamidronat Medac® [24]
Docetaxelum	jednogodzinny wlew, raz na trzy tygodnie	100 mg/m ² pc	Chpl Taxotere® [25]

Substancja czynna	Droga podania, długość pojedynczego cyklu	Dawkowanie	Źródło
Doxorubicinum	dożylnie w postaci bolusa trwającego kilka minut, krótkiego wlewu trwającego do jednej godziny lub wlewu ciągłego trwającego do 24 godzin. Jednorazowa dawka lub w dawkach podzielonych w ciągu 2–3 kolejnych dni podawanych dożylnie w odstępach 21-dniowych.	60-75 mg/m ² p.c.	Chpl Doxorubicin Teva® [19]
Exemestanum	codziennie (doustnie)	25 mg	PUO 2013 [42]
Fentanylum n.	codziennie (DDD)	0,60 mg	WHO [74]
Fentanylum s.l.	codziennie (DDD)	0,60 mg	WHO [74]
Fentanylum t.d.	Codziennie (DDD)	1,20 mg	WHO [74]
Fulvestrantum	w 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni domięśniowo	500 mg	PUO 2013 [42]
Gemcitabinum	rytm 21 dni	1 250 mg/m ² p.c.	Badanie ankietowe, Chpl Gemcitabine Accord® [20]
Megestrolu acetat	codziennie (doustnie)	160 mg	PUO 2013 [42]
Morphinum i.v.	codziennie (DDD)	30,00 mg	WHO [74]
Morphinum p.o.	codziennie (DDD)	100,00 mg	WHO [74]
Paclitaxelum	podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach	175 mg/m ² pc	Chpl Paclitaxel Cabi® [23]
Tamoxifenum	codziennie (doustnie)	20 mg	PUO 2013 [42]
Vinorelbinum i.v.	infuzja dożylna, w powolnym bolusie (przez 6-10 minut) lub w krótkiej infuzji (20-30 minut)	25-30 mg/m ² pc., raz na tydzień.	Chpl Vinorelbine Strides® [26]
Vinorelbinum p.o.	rytm 7 dni (doustnie)	60 mg/m ² (trzy pierwsze dawki powtarzane co tydzień), 80mg/m ² (kolejne dawki powtarzane co tydzień)	Chpl Navelbine® [20]
Pegfilgrastinum	Codziennie (DDD)	0,3 mg	WHO [74]
Filgrastinum	Codziennie (DDD)	0,35 mg	WHO [74]
Ondasetronum	Codziennie (DDD)	16 mg	WHO [74]

Chpl – Charakterystyka produktu leczniczego, DDD – definiowana dawka dobową

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie leków stosowanych w ramach schematów wielolekowych uwzględnionych w analizie (wyjaśnienia skrótów nazw leków stosowanych w ramach schematów wielolekowych znajdują się pod tabelą):

Tabela 8.
Dawkowanie technologii medycznych stosowanych w ramach schematów wielolekowych chemioterapii uwzględnionych w analizie

Schemat wielolekowy	Droga podania, długość pojedynczego cyklu	Dawkowanie	Źródło
AC	Rytm 21 dni	DOX 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. + CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.	<i>PUO 2013 [42]</i>
EC	Rytm 21 dni	EPI 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. + CTX 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.	<i>PUO 2013 [42]</i>
FAC	Rytm 21 dni	FU 500 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1. + DOX 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. + CTX 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.	<i>PUO 2013 [42]</i>
AT	Rytm 21 dni	DOX 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. + DXL 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. (wlew 1-godzinny)	<i>PUO 2013 [42]</i>
AP	Rytm 21 dni	DOX 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. + PXL 175 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 2. (wlew 3-godzinny)	<i>PUO 2013 [42]</i>
NA	Rytm 21 dni	VRB 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. + DOX 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub 25–30 mg/m ² Dzień 1. i 8.	<i>PUO 2013 [42]</i>
NF	Rytm 21 dni	VRB 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. + FU 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8.	<i>PUO 2013 [42]</i>
DC	Rytm 21 dni	DXL 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. + Kapecytabina 950 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 x dziennie dzień 1.–14.	<i>PUO 2013 [42]</i>
VRB + kapecytabina	Rytm 21 dni	VRB 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. Kapecytabina 1650 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 x dziennie dzień 1.–14.	<i>Strona internetowa Cancer Network [72]</i>
DXL+CTX	Rytm 21	Docetaxel 75 mg/m ² + CTX 800 mg/m ²	<i>Badanie ankietowe, Strona internetowa Avon NHS [75]</i>

CTX – cyklofosfamid, DOX – doksorubicyna, DXL – docetaxel, FU – fluorouracyl, VRB – winorelbina, PXL – paklitaxel.

Źródło: opracowanie własne

Do obliczeń przyjęto, że powierzchnia ciała chorych wynosi przeciętnie 1,85 m² na podstawie badania U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults) [78].

Dawkowanie ewerolimusu uwzględnione w analizie zostało opisane w odrębnym rozdziale (patrz rozdział 7.3.1).

7.3. Koszty I linii leczenia po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy

7.3.1. Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestaniem

Według *Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor®* [16] (dalej *Chpl Afinitor®*), zalecana dawka ewerolimusu dla pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2, wynosi 10 mg, podawana jednorazowo raz na dobę. Ewerolimus należy przyjmować w skojarzeniu z eksemestaniem, którego zalecana dawka dobową wynosi 25 mg (1 tabletkę). W przypadku wystąpienia poważnych lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmniejszenia dawki do 5 mg na dobę lub zaprzestania podawania (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor®, a następnie rozpoczęcie podawania leku od dawki 5 mg. Przedstawiony schemat stosowania terapii skojarzonej jest zgodny z dawkowaniem ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestaniem w badaniu BOLERO-2, stanowiącym źródło danych dotyczących skuteczności leku Afinitor® w niniejszej analizie, jak również zgodny z projektem *Programu lekowego*.

W celu bardziej realistycznej kalkulacji wydatków płatnika, schemat dawkowania podany w *Chpl Afinitor®* skorygowano o rzeczywiste zużycie planowanych dawek leków, wykorzystując dane dotyczące względnej intensywności dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) ewerolimusu i eksemestanu raportowane w badaniu BOLERO-2. Względna intensywność dawki jest miarą wyrażającą (w wartościach procentowych) rzeczywiste zużycie leku w stosunku do teoretycznego zużycia według dawek planowanych, z uwzględnieniem zarówno redukcji dawek zleconych leków, jak i przerw w stosowaniu leku.

Skorygowanie kosztów leków w modelu poprzez wskaźnik RDI jest dodatkowo uzasadnione faktem, że wyniki zdrowotne w badaniu klinicznym były oceniane w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), obejmującej także chorych, które nie otrzymały pełnego zaplanowanego leczenia.

Względną intensywność dawki w badaniu BOLERO-2 definiowano jako iloraz rzeczywistej intensywności dawki (DI) oraz planowanej intensywności dawki (PDI), gdzie:

-
- ⊗ rzeczywistą intensywność dawki (DI), stanowiącą średnią dawkę podaną chorej w okresie ekspozycji na leczenie w przeliczeniu na jednostkę czasu, obliczano jako iloraz całkowitej (skumulowanej) dawki podanej pacjentce w badaniu i czasu ekspozycji na leczenie, przy czym czas ekspozycji mierzono jako przedział czasowy od pierwszego podania leku w badaniu do podania ostatniej dawki leku (włączając okresy przerw w stosowaniu leku z dowolnej przyczyny);
 - ⊗ planowana intensywność dawki (PDI) oznacza dawkę zaplanowaną zgodnie z protokołem, wyrażoną w tej samej jednostce substancji czynnej i w przeliczeniu na tę samą jednostkę czasu co DI.

W analizie wykorzystano oszacowanie średnich wartości RDI z postera konferencyjnego *Rugo* 2012 [69], wynoszących: 0,76 dla ewerolimusu, 0,98 dla eksemestanu stosowanego w terapii skojarzonej z ewerolimusem oraz 1,00 dla eksemestanu w monoterapii. Biorąc pod uwagę, że celem analizy ekonomicznej jest kalkulacja średnich kosztów w populacji, wartości średnie stanowią bardziej odpowiednią miarę od mediany w rozważanym przypadku. W analizie wrażliwości przetestowano również wartość RDI równą 1 dla ewerolimusu oraz eksemestanu stosowanego w skojarzeniu z ewerolimusem.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie dawkowanie EVE i EXE stosowanych w skojarzeniu.

Substancja	Koszt w cyklu	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Źródło: opracowanie własne

7.3.2. Eksemestan stosowany w monoterapii

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Symex®* określono, że dla pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2 eksemestan podawany jest w dawce 25 mg na dzień (1 tabletka) [18]. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniu odnalezionym w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Uwzględniając przedstawione powyżej wartości RDI dla eksemestanu stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z ewerolimusem oraz zalecane dobowe dawki leku, oszacowano rzeczywiste dawkowanie w cyklu. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie dawkowanie EXE.

Tabela 11.
Dawkowanie EXE uwzględnione w analizie

Okres	Dawka w monoterapii (mg)
Zalecana dawka dobową	25,00
RDI	1,00
Rzeczywista dawka dobową	25,00
Dawka w cyklu (miesiąc)	760,94

Źródło: opracowanie własne

Uwzględniając przedstawione powyżej wartości RDI dla eksemestanu wyznaczono miesięczny koszt EXE w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej. Koszt za miligram EXE przedstawiono w rozdziale 7.1.2 (patrz Tabela 6).

Tabela 12.

Koszt EXE w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Koszt w cyklu	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
EXE w monoterapii	67,85	81,58

Źródło: opracowanie własne

7.4. Koszty II i kolejnych linii leczenia

Wycenę kosztów leczenia po progresji choroby oparto na podstawie opinii ekspertów klinicznych dotyczących technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji. Wybór terapii w drugiej linii leczenia zależy od odpowiedzi na leczenie w I linii leczenia. Zgodnie z wytycznymi *ESMO 2014* [15] uwzględniono, że progresja choroby w ciągu pierwszych 6 miesięcy I linii leczenia oznacza pierwotną hormonooporność u chorej, natomiast progresja choroby po 6 miesiącach oznacza wtórną hormonooporność. W związku z tym przyjęto, że koszty w kolejnych liniach leczenia (drugiej i następnych) przedstawiono w dwóch wariantach: w przypadku gdy progresja choroby wystąpiła w trakcie pierwszych 6 miesięcy (PROG < 6) oraz po 6 miesiącach (PROG > 6) od rozpoczęcia leczenia w pierwszej linii.

7.4.1. Koszt terapii hormonalnej stosowanej po progresji choroby

W ramach badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy poproszono ekspertów klinicznych o wskazanie technologii medycznych wraz z odsetkami stosujących je chorych w ramach hormonoterapii kontynuowanej po progresji choroby, tj. w II linii leczenia w analizowanej populacji. Średnie udziały wskazanych technologii medycznych, obliczone na podstawie odpowiedzi udzielonych przez klinicystów (patrz rozdział 15.4) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13.

Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach hormonoterapii

Technologia medyczna	PROG < 6	PROG > 6
Tamoksyfen	10,00%	8,33%
Fulwestrant	63,33%	60,00%
Eksemestan	26,67%	30,00%

Technologia medyczna	PROG < 6	PROG > 6
Octan megestrolu	0,00%	1,67%

Źródło: opracowanie własne

Należy zwrócić uwagę, że w analizowanej populacji eksemestan występuje w pierwszej linii leczenia (eksperci uwzględniali również chore, które w pierwszej linii leczenia otrzymywały inne terapie niż schemat EVE+EXE lub EXE) dlatego w terapii hormonalnej po progresji choroby uwzględniono jedynie tamoksifen, fulwestrant i octan megestrolu. Odsetki chorych stosujących tamoksifen, fulwestrant i octan megestrolu przeliczono proporcjonalnie przy założeniu, że łącznie stanowią one 100% chorych. Udziały pozostałych substancji w II linii terapii hormonalnej przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 14.

Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach hormonoterapii uwzględnione w analizie

Technologia medyczna	PROG < 6	PROG > 6
Tamoksyfen	13,64%	11,90%
Octan megestrolu	0,00%	2,38%
Fulwestrant	86,36%	85,71%

Źródło: opracowanie własne

Dawkowanie obu substancji przedstawiono w rozdziale 7.2 (Tabela 7) natomiast koszt na miligram przedstawiono w rozdziale 7.1.2 (Tabela 6). W przypadku fulwestrantu chora w pierwszym miesiącu leczenia otrzymuje 3 razy większą dawkę niż w kolejnych miesiącach. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono średnią dawkę fulwestrantu w przeliczeniu na miesiąc terapii, wynikającą ze średniej długości terapii wskazanej przez ekspertów⁵. W tabeli poniżej przedstawiono koszt miesiąca hormonoterapii w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.

⁵ Eksperci wskazali, że w przypadku zajścia okoliczności opisanych w przypadku PROG < 6, średni czas leczenia fulwestrantem wynosi 5,7 miesiąca, natomiast w przypadku PROG > 6 średni czas leczenia wynosi 7 miesięcy. Przeciętną dawkę na miesiąc wyznaczono jako iloraz całkowitej dawki leku przyjętej w trakcie terapii i długości leczenia.

Tabela 15.
Miesięczny koszt II i kolejnych linii hormonoterapii

Technologia medyczna	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	PROG < 6	PROG > 6	PROG < 6	PROG > 6
Koszt hormonoterapii na miesiąc	4042,47	3894,80	4042,53	3894,93
Tamoksyfen	124,49	124,49	124,95	124,95
Octan megestrolu	179,51	179,51	182,76	182,76
Fulwestrant	4661,10	4521,65	4661,10	4521,65

Źródło: opracowanie własne

W analizie przyjęto, że miesięczny koszt w kolejnych liniach terapii hormonalnej się nie zmieni.

7.4.2. Koszt chemioterapii stosowanej po progresji choroby

W ramach badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy poproszono ekspertów klinicznych o wskazanie technologii medycznych wraz z odsetkami stosujących je chorych w ramach chemioterapii po progresji choroby, tj. w II linii leczenia w analizowanej populacji. Średnie udziały wskazanych technologii medycznych, obliczone na podstawie odpowiedzi udzielonych przez klinicystów zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach chemioterapii

Technologia medyczna		PROG < 6	PROG > 6
Doksorubicyna		13,33%	21,67%
Epirubicyna		0,00%	0,00%
Paklitaksel		33,33%	33,33%
Docetaksel		1,67%	0,00%
Kapecytabina		33,33%	15,00%
Winorelbina (postać dożylna)		0,00%	0,00%
Winorelbina (postać doustna)		11,67%	13,33%
Pochodne platyny		0,00%	3,33%
Gemcytabina		3,33%	10,00%
Schematy wielolekowe ogółem		3,33%	3,33%
Schematy wielolekowe, w tym:			
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²	0,00%	0,00%
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²	0,00%	0,00%

Technologia medyczna		PROG < 6	PROG > 6
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²	0,00%	0,00%
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²	0,00%	0,00%
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²	0,00%	0,00%
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²	0,00%	0,00%
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²	40,00%	30,00%
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)	0,00%	0,00%
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²	0,00%	0,00%
VRB + kapecytabina	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	40,00%	30,00%
DXL+CTX*	Docetaxel 75 mg/m ² + CTX 800 mg/m ²	20,00%	40,00%

*dodatkowy schemat chemioterapii, wskazany przez eksperta-klinicystę.

Źródło: opracowanie własne

W analizie przyjęto, że udziały technologii medycznych w kolejnych liniach nie ulegną zmianie.

Dawkowanie obu substancji przedstawiono w rozdziale 7.2 (Tabela 7) natomiast koszt na miligram przedstawiono w rozdziale 7.1.2 (Tabela 6). W tabeli poniżej przedstawiono koszt miesiąca chemioterapii w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej. Koszty te zawierają w sobie koszt podania (patrz rozdział 7.7) oraz koszt diagnostyki i monitorowania (patrz rozdział 7.8).

Tabela 17.
Miesięczny koszt II i kolejnych linii leczenia chemioterapii

Technologia medyczna	Koszt NFZ na cykl w modelu (PLN)		Koszt w perspektywie wspólnej na cykl w modelu (PLN)	
	PROG < 6	PROG > 6	PROG < 6	PROG > 6
Koszt chemioterapii	1 554,08	1 508,21	1 554,08	1 508,21
Doksorubicyna	663,74	663,74	663,74	663,74
Paklitaxel	780,98	780,98	780,98	780,98
Docetaxel	2 117,51	2 117,51	2 117,51	2 117,51

Technologia medyczna	Koszt NFZ na cykl w modelu (PLN)		Koszt w perspektywie wspólnej na cykl w modelu (PLN)	
	PROG < 6	PROG > 6	PROG < 6	PROG > 6
Kapecytabina	1 143,08	1 143,08	1 143,08	1 143,08
Winorelbina (postać dożylna)	3 840,18	3 840,18	3 840,18	3 840,18
Winorelbina (postać doustna)	5 782,21	5 782,21	5 782,21	5 782,21
Pochodne platyny	400,06	400,06	400,06	400,06
Gemcytabina	634,27	634,27	634,27	634,27
Schematy wielolekowe ogółem	2 796,17	2 546,51	2 796,17	2 546,51
AC	547,87	547,87	547,87	547,87
EC	824,35	824,35	824,35	824,35
FAC	515,01	515,01	515,01	515,01
AT	1 773,39	1 773,39	1 773,39	1 773,39
AP	884,02	884,02	884,02	884,02
NA	2 377,26	2 377,26	2 377,26	2 377,26
NF	2 281,51	2 281,51	2 281,51	2 281,51
DC	2 289,16	2 289,16	2 289,16	2 289,16
VRB + kapecytabina	3 810,17	3 810,17	3 810,17	3 810,17
DXL+CTX	1 797,51	1 797,51	1 797,51	1 797,51

Źródło: opracowanie własne

7.5. Koszt leczenia wspomagającego

Wśród chorych w podeszłym wieku często dochodzi do spadku gęstości mineralnej kości. Leczenie antyresorpcyjne jest konieczne dla utrzymania prawidłowego stanu kości u chorych na raka, szczególnie otrzymujących leki takie jak inhibitory aromatazy [8]. Zgodnie z wytycznymi *PUO 2013* [41] stosowanie bisfosfonianów u chorych z przerzutami do kości zmniejsza ryzyko wystąpienia kolejnych przerzutów kostnych i związanych z nimi powikłań. O ile to możliwe zalecane jest łączenie podawania bisfosfonianów z leczeniem przyczynowym. Rozważenie podania bisfosfonianów nowo zdiagnozowanym chorym z przerzutami do kości zalecane jest także w wytycznych *NICE 2014* [59]. Zgodnie z wytycznymi *NICE 2014* zaleca się także podanie pojedynczej dawki promieniowania 8Gy w celu leczenia bólu i przerzutów do kości. Kosztu tego nie uwzględniano w ramach leczenia wspomagającego ponieważ jest to koszt jednorazowy i występuje w obu ramionach modelu. Ponadto koszt jednej teleradioterapii uwzględniony został w ramach terminalnej fazy choroby nowotworowej (patrz rozdział 7.5).

W związku z powyższym w ramach leczenia wspomagającego uwzględniono koszt bisfosfonianów. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne bisfosfoniany (kwas zoledronowy, kwas pamidronowy i kwas kłodronowy) oparto na odpowiedziach ekspertów klinicystów. Dawkowanie leków przyjęte w analizie jest zgodne z charakterystykami produktów leczniczych zawierających te substancje czynne [17, 24, 28]. Koszty jednostkowe wyznaczone na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* przedstawiono w rozdziale 7.1.2. Nie uwzględniono kosztów monitorowania czynności nerek chorych stosujących bisfosfoniany ponieważ, chore w analizowanej populacji są regularnie monitorowane w związku ze stosowanym leczeniem przyczynowym jak również kosztów podania bisfosfonianów, ponieważ ich podanie może być rozliczane w ramach wizyt związanych z podaniem terapii hormonalnej, chemioterapii lub monitorowania. Obliczenia związane z wyznaczeniem kosztu leczenia wspomagającego przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 18.
Miesięczny koszt leczenia wspomagającego

Technologia medyczna	Odsetek chorych stosujących daną technologię*	Koszt NFZ na cykl w modelu (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej na cykl w modelu (PLN)
Kwas zoledronowy	50%	123,88	130,74
Kwas pamidronowy	27%	396,22	413,40
Kwas kłodronowy	11%	364,47	368,16
Razem	87%	206,48	214,88

*odsetki nie muszą sumować się do 100%

Źródło: opracowanie własne

Koszt przedstawiony w tabeli powyżej jest ponoszony co miesiąc w każdym stanie zdrowia chorej aż do momentu zgonu.

Należy zwrócić uwagę, że eksperci wskazali także inne terapie w ramach leczenia wspomagającego: teleradioterapię paliatywną, denosumab, pegfilgrastym, filgrastym, i ondansetron stosowane przez niewielki odsetek chorych. Teleradioterapia paliatywna w tym przypadku nie stanowi kosztu różniącego. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* denosumab nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego [63]. Dodatkowo zgodnie z *Rekomendacją nr 30/2012 Prezesa AOTM* rekomendowano usunięcie denosumabu z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. W związku z niepewnością związaną z finansowaniem i stosowaniem tej

substancji, denosumab nie został uwzględniony w analizie. Koszt pozostałych substancji wskazanych przez ekspertów klinicystów został uwzględniony w analizie wrażliwości. Pegfilgrastym i filgrastym są wskazane w leczeniu neutropenii i zmniejszeniu częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych [22]. W związku z tym ich stosowanie może wynikać z działań niepożądanych (neutropenia i gorączka neutropeniczna), w których występowaniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ramionami EVE+EXE oraz PLC+EXE zgodnie z analizą bezpieczeństwa przedstawioną w *Analizie klinicznej* [37]. W związku z powyższym w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztu pegfilgrastymu i filgrastimu. Należy zwrócić także uwagę, że leki te zostały wskazane jedynie przez jednego eksperta.

7.6. Koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej

Terminalna faza choroby nowotworowej to okres od zdiagnozowania porażki leczenia przyczynowego do śmierci chorego. Czas ten nie powinien oznaczać spadku aktywności terapeutycznej w stosunku do chorej. Konieczne jest efektywne i intensywne leczenie pozwalające na uzyskanie jak najwyższej możliwej jakości pozostałego okresu życia oraz racjonalne wydłużenie jego trwania [73].

Na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicystów oszacowano, że w analizowanej populacji przeciętny czas trwania terminalnej fazy choroby nowotworowej wynosi ok. 2,33 miesiące.

W tym czasie chora może przebywać w:

- ⊗ domu pod opieką hospicjum domowego,
- ⊗ hospicjum stacjonarnym,
- ⊗ oddziale szpitalnym,
- ⊗ domu pomocy społecznej.

W tym czasie chory może stosować jedną lub kilka z poniższych technologii medycznych:

- ⊗ leczenie żywieniowe,
- ⊗ radioterapia paliatywna,
- ⊗ leki przeciwbólowe,

- ⊗ opieka psychologa,
- ⊗ rehabilitacja.

W tabeli poniżej w kolumnie „Miejsce pobytu” przedstawiono średnią arytmetyczną z odpowiedzi ekspertów na pytanie: „W jakich warunkach odbywa się leczenie terminalnej fazy choroby? Prosimy wskazać odsetek, który odnosi się do czasu trwania terminalnej fazy choroby, np. w oddziale stacjonarnym: 0% - brak hospitalizacji, 100% chory przebywa cały czas w szpitalu.” W wierszu „Ogółem” przedstawiono średnią arytmetyczną z odpowiedzi klinicystów na pytanie „Jakie technologie medyczne stosowane są w leczeniu chorych w terminalnej fazy choroby? Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie oraz uzupełnienie poniższej tabeli”. Na podstawie tych odpowiedzi oszacowano rozkład technologii medycznych w zależności od miejsca pobytu w trakcie terminalnej fazy choroby nowotworowej.

Tabela 19.
Rozkład technologii medycznych w zależności od miejsca pobytu chorej w trakcie terminalnej fazy choroby nowotworowej

Warunki leczenia	Miejsce pobytu	Leczenie żywieniowe	Radioterapia paliatywna	Leczenie przeciwbólowe	Opieka psychologa	Rehabilitacja
Ogółem	100%	20%	30%	90%	22%	23%
w domu pod opieką hospicjum domowego	53%	11%	16%	48%	12%	12%
w hospicjum stacjonarnym	22%	4%	7%	19%	5%	5%
w oddziale szpitalnym	19%	4%	6%	17%	4%	5%
w domu opieki społecznej	6%	1%	2%	5%	1%	1%

Źródło: opracowanie własne na podstawie ankiety (rozdział 15.4)

Koszt poszczególnych technologii medycznych będzie różnić się w zależności od miejsca pobytu chorej, dlatego poniżej wyznaczono hipotetyczne koszty, przy założeniu, że chory przebywa cały czas trwania fazy terminalnej w jednym miejscu.

KOSZT RYCZAŁTU ZWIĄZANEGO Z MIEJSCEM POBYTU

Koszt pobytu chorej w domu pod opieką hospicjum domowego lub w hospicjum stacjonarnym wyceniono na podstawie *Zarządzenia NFZ 73/2013/DSOZ* [88] oraz *Informatora o umowach* [41]. W przypadku hospitalizacji w oddziale szpitalnym przyjęto koszt JGP J08 *Choroby piersi złośliwe* zgodny z *Zarządzeniem NFZ 81/2014/DSOZ* [94]. W przypadku przebywania chorego w domu pomocy społecznej przyjęto koszt zerowy, co jest założeniem konserwatywnym. W tabeli poniżej przedstawiono koszt pobytu:

Tabela 20.

Koszty ryczałtowe w terminalnej fazie choroby nowotworowej w zależności od miejsca pobytu

Miejsce pobytu	Koszt za osobodzień (PLN)	Czas pobytu (miesiąc)	Koszt całkowity (PLN)
w domu pod opieką hospicjum domowego	42,47	2,33	3 015,97
w hospicjum stacjonarnym	218,00	2,33	15 482,21
w oddziale szpitalnym	210,20	2,33	14 928,33
w domu opieki społecznej	0	2,33	0,00

Zródło: opracowanie własne na podstawie Informatora o umowach [41] oraz *Zarządzeń NFZ 73/2013/DSOZ* i *81/2014/DSOZ* [88, 94].

KOSZT LECZENIA ŻYWIENIOWEGO

W przypadku chorych znajdujących się w domu pod opieką hospicjum domowego uwzględniono koszt świadczenia 5.10.00.0000050 *żywnie dojelitowe w warunkach domowych* rozliczanego w ramach SOK (patrz Tabela 2). Aby uniknąć dublowania się kosztów leczenia w obliczeniach uwzględniono jedynie nadwyżkę tego kosztu ponad koszt osobodnia w hospicjum domowych. W przypadku chorych leczonych w hospicjum stacjonarnym uwzględniono dodatkową dopłatę wynoszącą 20% kosztu osobodnia zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 73/2013/DSOZ* [88]. W przypadku pobytu chorej w oddziale szpitalnym uznano, że koszt żywienia będzie objęty ryczałem za hospitalizację i przyjęto jego wartość równą zero. W przypadku pobytu chorej w domu opieki społecznej przyjęto, że leczenie żywieniowe będzie wiązało się z koniecznością hospitalizacji. Uwzględniono koszt świadczenia 5.53.01.0000006 *Żywnie dojelitowe* zgodny z *Zarządzeniem NFZ*

81/2014/DSOZ. Czas leczenia żywieniowego oszacowano na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicystów. Koszty uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 21.
Koszt żywienia dojelitowego w zależności od miejsca pobytu

Żywienie dojelitowe	Koszt osobodnia (PLN)	Czas leczenia (miesiąc)	Koszt całkowity
w domu pod opieką hospicjum domowego	45,74	2,00	2 784,46
w hospicjum stacjonarnym	43,60	2,00	2 654,09
w oddziale szpitalnym	0,00	2,00	0,00
w domu opieki społecznej	104,00	2,00	6 331,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie Informatora o umowach [41] oraz Zarządzeń NFZ 73/2013/DSOZ i 81/2014/DSOZ [88, 94].

KOSZT TELERADIOTERAPII PALIATYWNEJ

W analizie uwzględniono koszt pojedynczego cyklu teleradioterapii paliatywnej w ramach terminalnej fazy choroby nowotworowej wyceniony zgodnie z Zarządzeniem NFZ 81/2014/DSOZ [94]. Koszt ten jest niezależny od miejsca pobytu chorych.

Tabela 22.
Koszt teleradioterapii paliatywnej

Żywienie dojelitowe	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
w domu pod opieką hospicjum domowego	52,00	52,00	2 704,00
w hospicjum stacjonarnym	52,00	52,00	2 704,00
w oddziale szpitalnym	52,00	52,00	2 704,00
w domu opieki społecznej	52,00	52,00	2 704,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia NFZ 81/2014/DSOZ [94].

KOSZT LECZENIA PRZECIWBÓŁOWEGO

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) opioidy są stosowane u chorych na nowotwór szczególnie w fazie terminalnej. Silne opioidy takie jak morfina, buprenorfina, oksykodon i metadon, zalecane są najczęściej w przypadku bólu stałego, przewlekłego (trwającego dłużej niż 3 miesiące) i o dużym nasileniu (powyżej 5 na 10-stopniowej wizualnej skali analogowej), a także w sytuacjach, gdy dotychczasowe

leczenie farmakologiczne nie przynosi rezultatu, nie ma innych możliwości terapii lub gdy ból w znacznym stopniu wpływa negatywnie na życie chorego. W analizie uwzględniono dwie substancje czynne stosowane w leczeniu przeciwbólowym: morfinę oraz fentanyl. Substancje te były najczęściej wskazywane przez ekspertów klinycystów. Ponadto klinicyści wskazywali też inne leki takie jak: oksykodon, niesteroidowe leki przeciwzapalne i inne leki z drabiny analgetycznej.

Dawkowanie morfiny (stosowana doustnie i dożylnie) i fentanyl (stosowany dożylnie, przezskórnie i podjęzykowo) określono na podstawie WHO i przedstawiono w rozdziale 7.2 (patrz Tabela 7). Udziały w rynku dla poszczególnych substancji określono na podstawie danych refundacyjnych NFZ. Koszt jednostkowy leków podano w rozdziale 7.1.2 (patrz Tabela 6). Na podstawie tych danych wyznaczono miesięczny koszt leczenia bólu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. Koszty te przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 23.
Koszt leków przeciwbólowych

Koszt NFZ na cykl w modelu (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej na cykl w modelu (PLN)
239,10	249,64

Źródło: opracowanie własne

Ponadto w analizie uwzględniono, że w koszt leczenia przeciwbólowego w przypadku pobytu chorego w hospicjum stacjonarnym lub oddziale szpitalnym będzie uwzględniony w ryczałcie i wynosi 0 PLN. Długość leczenia przeciwbólowego jest równa długości terminalnej fazy choroby nowotworowej.

Tabela 24.
Koszt leczenia przeciwbólowego w zależności od miejsca pobytu chorej

Leczenie przeciwbólowe	Czas leczenia (miesiąc)	Koszt całkowity NFZ (PLN)	Koszt całkowity w perspektywie wspólnej (PLN)
w domu pod opieką hospicjum domowego	2,33	557,90	582,49
w hospicjum stacjonarnym	2,33	0,00	0,00
w oddziale szpitalnym	2,33	0,00	0,00
w domu opieki społecznej	2,33	557,90	582,49

Źródło: opracowanie własne

KOSZT OPIEKI PSYCHOLOGA

W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej wyceniony zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 79/2013/DSOZ* [90].

Tabela 25.
Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej

Kod zakresu świadczeń kontraktowanych	Nazwa świadczeń jednostkowych	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
04.1700.001.02	sesja psychoterapii indywidualnej - wykonywana przez psychoterapeutę	14	8,50	118,98

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Zarządzenia NFZ 79/2013/DSOZ* [90].

W analizie przyjęto, że koszt psychoterapii ponoszony będzie w przypadku chorych znajdujących się w domy pod opieką hospicjum domowego lub w domu opieki społecznej. W przypadku chorych znajdujących się w hospicjum stacjonarnym lub w oddziale szpitalnym przyjęto, że koszt ten uwzględniony jest w ryczałcie związanym z miejscem pobytu. Częstość sesji z psychologiem (1 na miesiąc) przyjęto na podstawie ankiety.

Tabela 26.
Koszt opieki psychologa

Opieka psychologa	Koszt wizyty (PLN)	Liczba wizyt	Koszt całkowity (PLN)
w domu pod opieką hospicjum domowego	118,98	2,33	277,63
w hospicjum stacjonarnym	0,00	2,33	0,00
w oddziale szpitalnym	0,00	2,33	0,00
w domu opieki społecznej	118,98	2,33	277,63

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Zarządzenia NFZ 79/2013/DSOZ* [90] oraz ankiety (rozdział 15.4)

KOSZT REHABILITACJI

W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej wyceniony zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 80/2013/DSOZ* [92].

Tabela 27.
Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej

Kod zakresu świadczeń kontraktowanych	Nazwa świadczeń jednostkowych	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowomięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min.	50	1,01	50,44

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia NFZ 80/2013/DSOZ [92].

W analizie przyjęto, że koszt rehabilitacji ponoszony będzie w przypadku chorych znajdujących się w domy pod opieką hospicjum domowego lub w domu opieki społecznej. W przypadku chorych znajdujących się w hospicjum stacjonarnym lub w oddziale szpitalnym przyjęto, że koszt ten uwzględniony jest w ryczałcie związanym z miejscem pobytu. Częstość zabiegów (2 na tydzień) przyjęto na podstawie ankiety.

Tabela 28.
Koszt rehabilitacji

Rehabilitacja	Koszt zabiegu (PLN)	Liczba zabiegów	Koszt całkowity
w domu pod opieką hospicjum domowego	50,44	20,29	1 023,43
w hospicjum stacjonarnym	0,00	20,29	0,00
w oddziale szpitalnym	0,00	20,29	0,00
w domu opieki społecznej	50,44	20,29	1 023,43

Źródło: opracowanie własne

MIESIĘCZNY KOSZT TERMINALNEJ FAZY CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Całkowity koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej wyznaczono jako średnią ważoną kosztów przedstawionych w tabelach powyżej (Tabela 20, Tabela 21, Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24, Tabela 26, Tabela 28) rozkładem technologii medycznych w zależności od miejsca pobytu (patrz Tabela 19). Koszt ten został następnie podzielony przez całkowity czas trwania terminalnej fazy choroby nowotworowej. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 29.
Miesięczny koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej

Miejsce pobytu	Perspektywa płatnika publicznego						Perspektywa wspólna
	Ryczałt	Leczenie żywieniowe	Radioterapia paliatywna	Leczenie przeciwbólowe (NFZ)	Opieka psychologa	Rehabilitacja	Leczenie przeciwbólowe
w domu pod opieką hospicjum domowego	1608,52	297,01	432,64	266,80	32,08	127,36	278,56
w hospicjum stacjonarnym	3354,48	115,01	175,76	0,00	0,00	0,00	0,00
w oddziale szpitalnym	2886,14	0,00	156,83	0,00	0,00	0,00	0,00
w domu opieki społecznej	0,00	71,75	45,97	28,35	3,41	13,53	29,60
SUMA	7849,14	483,77	811,20	295,15	35,49	140,89	11395,15
Koszt całkowity	9 615,64						11 395,15
Koszt miesięczny	4 120,99						4 883,64

Źródło: opracowanie własne

7.7. Koszt podania leków

W analizie przyjęto, że koszt podania leków wynika w znacznej mierze z drogi podania (doustnie, dożylnie, inaczej) oraz warunków w jakich odbywa się podanie (hospitalizacja, porada ambulatoryjna).

Tabela 30.
Założenia dotyczące podania leków

Kategoria kosztowa	Substancje czynne	Sposób podania	Uzasadnienie
Leki stosowane w I linii leczenia po niepowodzeniu terapii adjuwantowej	Ewerolimus Eksemestan	n/d	Produkt leczniczy Afinitor® dostępny jest w postaci tabletek i podawany jest przez chorych samodzielnie. Podobnie eksemestan dostępny jest w postaci tabletek. Wielkości opakowań jednostkowych odpowiadają miesięcznej terapii. W związku z powyższym założono, iż wydanie/przepisanie leków będzie następowało w ramach monitorowania chorych.
Leki stosowane w chemioterapii	Np. doksorubicyna, paklitaksel, docetaksel i in. (patrz rozdział 7.4.1)	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Przyjęto, że chemioterapia oddawana jest w ramach wizyt ambulatoryjnych wycenionych zgodnie z <i>Zarządzeniem 80/2014/DGL</i> [93]. Uwzględniono, iż koszty podania generowane będą zgodnie z cyklem chemioterapii (co 7 lub co 21 dni zgodnie z rytmem chemioterapii wskazanym w Tabela 7).
Leki stosowane w hormonoterapii	Tamoksifen, octan megestrolu	n/d	Uwzględniono, iż doustne leki hormonalne (tamoksifen, octan megestrolu) mogą być przepisane chorym w ramach monitorowania i przyjmowane przez chorych samodzielnie.
	Fulwestrant	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Dla leków hormonalnych dostępnych w postaci roztworu do wstrzykiwań (fulwestrant) uwzględniono, iż podawane będą w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (fulwestrant znajduje się w wykazie leków stosowanych w ramach chemioterapii). Uwzględniono, iż podanie fulwestrantu będzie następowało średnio co 28 dni.
Leczenie wspomagające	Kwas zoledronowy, pamidronowy, klodronowy	n/d	Przyjęto, że podanie leków wspomagających może być rozliczane w ramach kosztów ponoszonych w związku z leczeniem przyczynowym (hormonoterapia lub chemioterapia) oraz/lub monitorowaniem pacjenta.
Leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej	Morfina, fentanyl	n/d	Przyjęto, że podanie leków wspomagających może być rozliczane w ramach ryczałtu związanego z przebywaniem chorego w szpitalu lub pod opieką hospicjum (domowego, lub stacjonarnego).

Źródło: opracowanie własne

Wycenę porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią uwzględniono na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [93]). W poniższej tabeli przedstawiony całkowity koszt związany z podaniem leków w ramach porady ambulatoryjnej.

Tabela 31.
Koszt podania w ramach porady ambulatoryjnej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
5.08.05.0000173	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52	104

Źródło: opracowanie własne

Uwzględniając koszt całkowity podania (Tabela 31), jego częstotliwość w cyklu (zgodnie z rytmem chemioterapii wskazanym w Tabela 7) oraz odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w kolejnych liniach leczenia (Tabela 16) oszacowano średnie koszty podania leków stosowanych po progresji. W tabelach poniżej zestawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty podania hormonoterapii i chemioterapii generowane w cyklu przyjętym w modelu.

Tabela 32.
Koszt podania leków w cyklu przyjętym modelu

Kategoria kosztowa	Substancje czynne	Koszt podania (PLN)
Leki stosowane w I linii leczenia po niepowodzeniu terapii adjuwantowej	Ewerolimus Eksemestan	■
Leki stosowane w chemioterapii	Np. doksorubicyna, paklitaksel, docetaksel i in. (patrz rozdział 7.4.1)	150,74
	Winorelbina*	452,21
Leki stosowane w hormonoterapii	Tamoksifen, Octan megestrolu	0,00
	Fulwestrant	113,05
Leczenie wspomagające	Kwas zoledronowy, pamidronowy, kłodronowy	0,00
Leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej	Morfina, fentanyl	0,00

*długość pojedynczego cyklu winorelbiny wynosi 7 dni [20]

Źródło: opracowanie własne

7.8. Koszt diagnostyki i monitorowania

Zakładając realizację leczenia ewerolimusem w ramach programu lekowego, badania diagnostyczne przy kwalifikacji do programu oraz w trakcie aktywnego leczenia będą finansowane w ramach ryczału za diagnostykę w okresie kontraktu (1 rok).

Wartość punktową rocznego ryczału we wnioskowanym *Programie lekowym* z udziałem leku Afinitor® przyjęto na poziomie ryczału dla obowiązującego obecnie programu lekowego „Leczenie raka piersi” z zastosowaniem substancji czynnych: trastuzumab, lapatynib i kapecytabina, zakładając podobny zakres badań przy kwalifikacji do programu (ocena nadekspresji receptora HER2, oznaczanie obecności receptorów hormonalnych, badania biochemiczne krwi oraz badania obrazowe oceniające zmiany nowotworowe) oraz w trakcie monitorowania leczenia. Założenie to ma charakter konserwatywny, gdyż w przypadku leczenia z zastosowaniem trastuzumabu, w przeciwieństwie do terapii ewerolimusem występuje znaczne ryzyko kardiotoxiczności, z którym wiąże się konieczność przeprowadzania licznych badań kardiologicznych w trakcie kwalifikacji i dalszego monitorowania terapii, wliczanych w ryczałt diagnostyczny programu lekowego dla trastuzumabu. W przypadku programu lekowego dla ewerolimusu badania te nie będą konieczne.

Obliczone na podstawie wyceny punktowej z Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [89], koszty rocznego ryczału oraz koszt w cyklu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Koszt diagnostyki i monitorowania w ramieniu EVE+EXE

Technologia medyczna	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Roczny ryczałt (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
██████████	██████████	■	■	██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne

W przypadku leczenia EXE bądź też inną terapią hormonalną lub chemioterapią po I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi uwzględniono zasady monitorowania wskazane w *NCCN 2014* [60]. Opis zalecań wskazano w poniżej tabeli.

Tabela 34.

Zalecenia monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią lub chemioterapią

Zasady monitorowania raka przerzutowego	Opis częstości badań (hormonoterapia)	Opis częstości badań (chemioterapia)
badanie masy ciała	co 2-3 miesiące	przed każdym cyklem
badanie czynności wątroby	co 2-3 miesiące	przed każdym cyklem
morfologia krwi	co 2-3 miesiące	przed każdym cyklem
tomografia komputerowa klatki piersiowej/brzucha/miednicy	co 2-6 miesiąc	co 2-4 cykl
scyntygrafia kości	co 4-6 miesiąc	co 4 cykl
pozytonowa tomografia emisyjna	opcjonalnie	Opcjonalnie
marker nowotworowy	opcjonalnie	Opcjonalnie

Zródło: opracowanie własne

W wycenie kosztów monitorowania uwzględniono wymagane badania i częstość zgodną z zaleceniami wskazanymi w *NCCN 2014*. Dla uproszczenia oszacowania kosztów monitorowania w cyklu w modelu przyjęto, iż cykl chemioterapii wynosi 1 miesiąc. Dla scyntygrafii kości przyjęto wycenę świadczenia *Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)*, natomiast dla pozostałych badań przyjęto, iż będą one rozliczane zgodnie z wyceną punktową świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* [91]. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione świadczenia, częstość monitorowania w cyklu przyjętym w modelu oraz średni koszt monitorowania w cyklu w przypadku leczenia hormonoterapią i chemioterapią.

W przypadku chorych znajdujących się w terminalnej fazie choroby nowotworowej przyjęto że monitorowanie jest rozliczane w ramach ryczałtu za pobyt w szpitalu, hospicjum (domowym lub stacjonarnym) lub z innych źródeł w przypadku pobytu chorej w domu opieki społecznej.

Tabela 35.

Koszt monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią i chemioterapią

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt całkowity	Częstość w cyklu (hormonoterapia)	Częstość w cyklu (chemioterapia)	Koszt w cyklu (hormonoterapia)	Koszt w cyklu (chemioterapia)
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	Tabela 2	71,25	0,35	1,00	24,78	71,25
5.03.00.0000020	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42	Tabela 2	427,47	0,20	0,25	85,49	106,87
Średni koszt monitorowania							110,28	178,11

Źródło: opracowanie własne

Rokowanie dla chorych na nowotwór piersi uzależnione jest przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów choroby (85%) występuje w czasie pierwszych 5 lat od zakończenia leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć zależy od stopnia zaawansowania nowotworu i wynosi odpowiednio: 95% (stadium I), 50% (stadium II), 25% (stadium III) oraz poniżej 25% (stadium IV). Średni odsetek przeżyć 5-letnich zaobserwowany w Polsce wynosi 74%, uwzględniając przy tym fakt, iż przeżycie w przypadku chorych w stadium zaawansowanym choroby prawdopodobnie nie przekracza 25% [79]. Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

Do wykonania modelu wykorzystano programie MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono pięć stanów:

1. brak progresji choroby (PFS),
2. wczesna progresja choroby ($PROG < 6$),
3. późna progresja choroby ($PROG > 6$),
4. faza terminalna choroby nowotworowej (TD),
5. zgon(ZGON).

Ponadto w ramach stanów stanu PFS wyróżniono dwa podstany:

1. choroba stabilna ($PFS < 6$),
2. odpowiedź na leczenie ($PFS > 6$)

oraz w ramach stanów $PROG < 6$ i $PROG > 6$ wyróżniono dwa podstany:

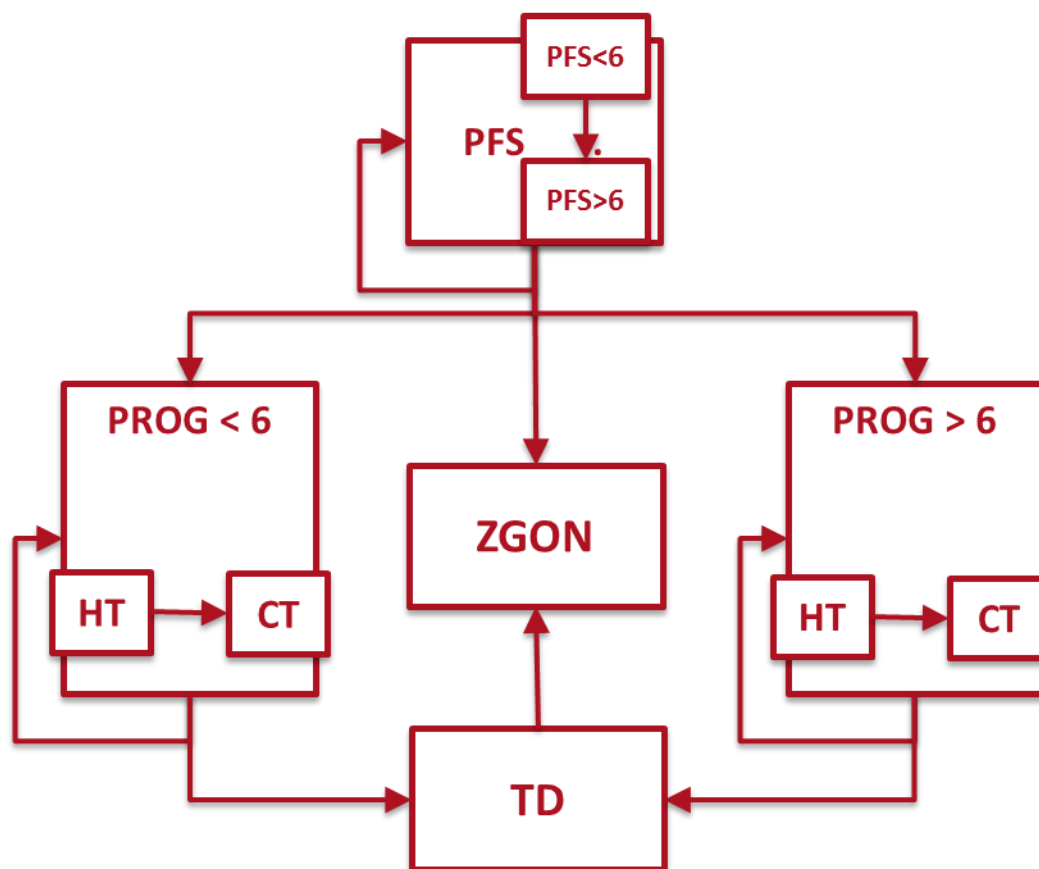
3. leczenie hormonalne w 2. i kolejnych liniach (HT),
4. chemioterapia w 2. i kolejnych liniach (CT).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych, w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem miesiąca. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z *Wytycznymi AOTM*, zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na

początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Źródło: opracowanie własne

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chora pojawia się w modelu jest stan PFS. Chora w stanie PFS stosuje terapię adekwatną do 1. linii leczenia po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach przedoperacyjnej i/lub uzupełniającej terapii. W stanie PFS chora może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby lub do chwili przejścia do stanu ZGON. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2014 [15] postępowanie terapeutyczne w kolejnych liniach zależy od czasu do progresji choroby w

pierwszej linii. W związku z powyższym w ramach stanu PFS wyróżniono dwa podstany: PFS < 6 i PFS > 6.

Stan PFS < 6 jest to stan, który obejmuje okres od początku horyzontu czasowego do 6 miesięcy. Jest to rozwiązanie techniczne wynikającym z analizy wytycznych. Jeśli w tym czasie wystąpi progresja choroby chora przechodzi do stanu PROG < 6. Po 6 miesiącach bez progresji choroby, chora przechodzi do stanu PFS > 6. Stan PFS > 6 jest to stan obejmujący okres od 6 miesiąca do końca horyzontu czasowego analizy. W przypadku progresji chore ze stanu PFS > 6 przechodzą do stanu PROG > 6.

Stany PROG < 6 i PROG > 6 są to stany przejściowe, czyli takie do których chore mogą trafić ale nie muszą. Chore, które znajdują się w jednym z tych stanów pozostają w nim aż do wejścia w terminalną fazę choroby nowotworowej (stan TD) Chore po progresji choroby otrzymują leczenie w postaci kontynuacji terapii hormonalnej (HT) lub chemioterapii (CT) w 2. i kolejnych liniach leczenia. Odsetki chorych leczonych w ramach HT i CT są różne w stanach PROG < 6 i PROG > 6 i zostały wyznaczone na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych (patrz rozdział 15.4). Ponadto, chore które stosują HT mają możliwość zmiany terapii na CT.

Terminalna faza choroby nowotworowe (stan TD) to okres od zdiagnozowania porażki leczenia przyczynowego do śmierci chorego. Czas ten nie powinien oznaczać spadku aktywności terapeutycznej w stosunku do chorej. Konieczne jest efektywne i intensywne leczenie pozwalające na uzyskanie jak najwyższej możliwej jakości pozostałego okresu życia oraz racjonalne wydłużenie jego trwania [73]. Chora w tym stanie stosuje leczenie paliatywne, którego zakres oraz długość wyznaczono na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicyistów. Po tym czasie chora przechodzi bezpośrednio do stanu ZGON.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chora nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chore ze stanu TD lub stanu PFS (zgon natychmiastowy, niespodziewany)

Poniższe równania opisują podstawowe zależności uwzględnione w modelu. Są to warunki, których spełnienie świadczy o poprawności liczbowej formuł znajdujących się w opracowanym arkuszu kalkulacyjnym:

$$PFS + PPS = OS$$

$$PPS = PROG + TD$$

$$PROG = PROG < 6 + PROG > 6$$

Gdzie:

PPS⁷ – liczba chorych po progresji choroby

PROG – łączna liczba chorych w stanach PROG < 6 i PROG > 6, dalej PROG oznaczać będzie sumę chorych w obu stanach.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 8.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

8.2.Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

8.2.1. Prawdopodobieństwo progresji choroby

Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta w stanie PFS zostało obliczone w programie Excel 2013, na podstawie danych odczytanych z wykresu z publikacji *Beck 2014* [6] za pomocą programu *Engauge*. Na podstawie analizy krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w ocenie lokalnej przedstawionej w publikacji *Beck 2014* stwierdzono, że ostatnie zaobserwowane zdarzenie w ramieniu EVE+EXE zaszło w 108 tygodniu badania. W związku z tym w analizie uwzględniono 97 obserwacji odpowiadających krzywej Kaplana-Meiera w czasie 108 tygodni, do których dopasowano parametryczny rozkład prawdopodobieństwa. Testowano dopasowanie następujących rozkładów: wykładniczego, Weibulla, logarytmiczno-normalnego

⁷ ang. *post-progression survival*

i logarytmiczno-logistycznego. Za pomocą najlepiej dopasowanego rozkładu dokonano ekstrapolacji krzywej PFS na horyzont uwzględniony w niniejszej analizie.

Dopasowanie parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa przeprowadzono w dwóch etapach. W pierwszym etapie wyznaczono wstępne wartości parametrów oraz odchylenie standardowe reszt dla rozpatrywanych rozkładów. W tym celu przekształcono funkcje przeżycia, tak by otrzymać zależność liniową, a następnie oszacowano parametry przy pomocy metody najmniejszych kwadratów. W drugim etapie wyznaczono właściwe wartości parametrów rozpatrywanych rozkładów przy pomocy metody największej wiarygodności. Do znalezienia parametrów maksymalizujących logarytm wiarygodności wykorzystano dostępną w programie Excel 2013 funkcję Solver. Jako dane wejściowe dla funkcji Solver posłużyły wartości parametrów i odchylenie standardowe reszt wyznaczone w pierwszym etapie. W celu wyboru najlepszego modelu zastosowano kryterium informacyjne Akaike (AIC), dane wzorem:

$$AIC = -2 * liczba\ parametrów\ modelu + 2 * \ln(wartość\ funkcji\ wiarygodności).$$

Oszacowania parametrów oraz wartości AIC przedstawia poniższa tabela.

Tabela 36.
Parametry rozkładów oraz wartość kryterium informacyjnego Akaike

Rozkład	alfa	beta	AIC
Rozkład wykładniczy	N/A	0,0143	-365,0349
Rozkład weibulla	0,0068	1,1822	-439,2042
Rozkład log-normalny	3,8660	0,9924	-479,0429
Rozkład log logistyczny	0,0017	1,6524	-477,0170

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie kryterium AIC oceniono, że najlepszym dopasowaniem charakteryzuje się rozkład log-normalny (wartość AIC jest najmniejsza). Dopasowana dla PFS funkcja parametryczna to funkcja logarytmiczno-normalna. Wyraża się następującym wzorem:

$$\Phi - \frac{\sigma^2}{2t^2}$$

gdzie Φ oznacza dystrybuantę standardowego rozkładu normalnego, t oznacza liczbę tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowaną funkcję parametryczną czasu przeżycia wolnego od progresji choroby do danych empirycznych.

Rysunek 1.



PFS w ramieniu komparatora oszacowano wykorzystując HR⁸ z publikacji *Beck 2014*. HR dla porównania EVE+EXE z grupą kontrolną wynosi 0,39 co oznacza że szansa na zajęcie progresji choroby w ramieniu EVE+EXE jest o 61% (tj. 1 - 0,39) mniejsza niż szansa w ramieniu EXE. Z własności współczynnika hazardu wynika następująca zależność pomiędzy PFS w grupie kontrolnej a w ramieniu EVE+EXE:

$$PFS_{EVE+EXE}(t) = (PFS_{EXE}(t))^{HR}$$

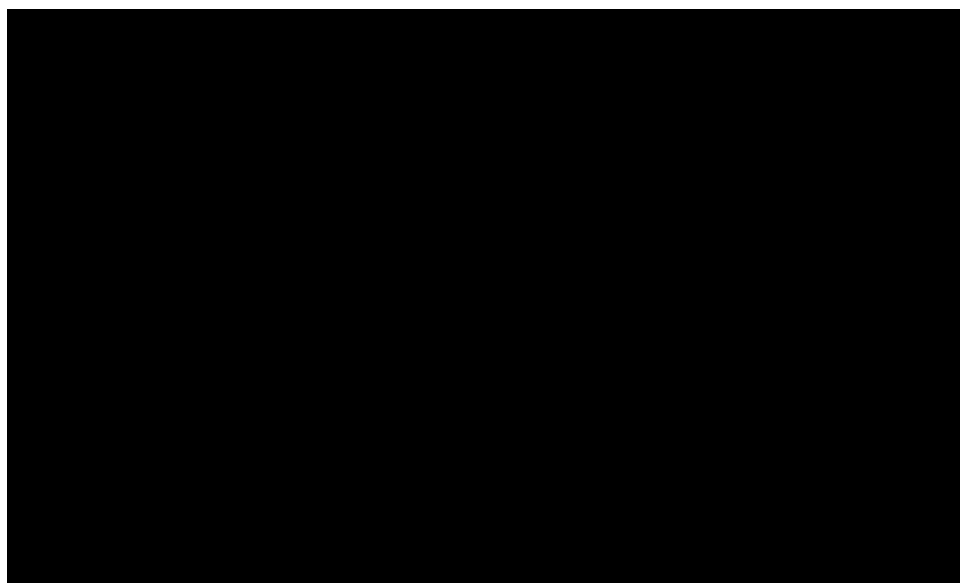
Odwracając tą zależność, tak aby uzyskać PFS dla grupy kontrolnej otrzymujemy poniższe równanie:

$$PFS_{EXE}(t) = (PFS_{EVE+EXE}(t))^{\frac{1}{HR}}$$

⁸ ang. *hazard ratio* – współczynnik hazardu

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe PFS dla EVE+EXE oraz EXE wykorzystane w niniejszej analizie.

Rysunek 3.



Prawdopodobieństwo progresji chorej w czasie t+1, która znajdowała się w stanie PFS w okresie t dane jest wzorem:

$$p_{PROG} = \frac{PFS(t+1)}{PFS(t)}$$

8.2.2. Liczba chorych stosujących hormonoterapię i chemioterapię w 2. i kolejnych liniach leczenia

Po progresji w trakcie 1. linii leczenia po niepowodzeniu terapii uzupełniającej niesteroidowym inhibitorem aromatazy, chorzy przechodzą do jednego ze stanów: PROG < 6, jeśli progresja nastąpiła w trakcie pierwszych sześciu miesięcy, lub PROG > 6, jeśli nastąpiła później. W tych stanach chorzy mogą stosować zarówno hormonoterapię (HT) jak i chemioterapię (CT). Przyjęto, zgodnie z wytycznymi PUO 2013 [41], że liczba kolejnych linii terapii hormonalnej

ograniczona jest do dwóch oraz że chorzy, którzy rozpoczną stosować chemioterapię będą stosować ją aż do momentu przejścia do stanu TD.

Aby wyznaczyć liczbę chorych stosujących HT i CT, w każdym okresie wykonano następujące obliczenia:

1. wyznaczono odsetki chorych rozpoczynających leczenie HT i CT,
2. wyznaczono odsetek chorych stopniowo przechodzących z HT na CT,
3. wyznaczono skumulowaną liczbę chorych, które rozpoczęły leczenie HT i CT,
4. chore w PROG podzielono proporcjonalnie do skumulowanej liczby chorych leczonych HT i CT.

Odsetki chorych rozpoczynających leczenie za pomocą HT i CT (odpowiednio O_{HT} i O_{CT}) w zależności od PFS oszacowano na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych. Wartości uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 37.
Odsetki chorych rozpoczynających HT i CT w zależności od stanu

STAN	HT	CT
██████████	██	██
██████████	██	██

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania ankietowego (rozdział 15.4)

Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych oszacowano średni czas trwania drugiej linii hormonoterapii. Łączny czas trwania HT wyznaczono przy założeniu, że 2. linia HT i 3. linia HT trwają tyle samo. Prawdopodobieństwo przejścia z HT na CT (p_{CT}) oszacowano przy założeniu rozkładu wykładniczego zgodnie ze wzorem:

$$p_{CT} = e^{-\lambda}$$

$$\lambda = \frac{1}{T_{HT}}$$

Gdzie: T_{HT} – średni czas trwania HT

Tabela 38.
Odsetki chorych przechodzących z HT na CT w zależności od stanu

STAN	Średni czas trwania 2. linii	Średni czas trwania 2 i 3 linii	p_{CT}
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania ankietowego (rozdział 15.4)

Liczbę chorych rozpoczynających leczenie HT w każdym okresie opisują wzory:

██

██

Gdzie: indeksy dolne informują w którym ze stanów podstawowych znajdują się chorzy.

Skumulowaną liczbę chorych, które rozpoczęły HT wyznaczono uwzględniając odsetek chorych przechodzących na CT korzystając ze wzorów rekurencyjnych:

██

██

Liczbę chorych rozpoczynających leczenie CT w każdym okresie opisują wzory:

██

██

Skumulowaną liczbę chorych, które rozpoczęły CT wyznaczono uwzględniając odsetek chorych przechodzących na z HT na CT korzystając ze wzorów rekurencyjnych:

██

██

Przedstawione powyżej obliczenia nie uwzględniają jednak odchodzenia chorych z modelu, co oznacza, że faktyczna liczba chorych leczonych na okres w każdym z tych stanów jest

mniejsza, ponieważ część z chorych, które rozpoczęli leczenie przeszła do stanu TD a następnie do stanu ZGON.

Aby uwzględnić odchodzenie chorych z modelu chorych znajdujących się w PROG (tzn. wszystkich chorych żyjących po progresji choroby, z wyjątkiem chorych znajdujących się w terminalnej fazie choroby nowotworowej) podzielono proporcjonalnie w stosunku do skumulowanej liczby chorych leczonych HT i CT. Ostateczne oszacowania przedstawiają wzory w tabeli:

Tabela 39.
Liczba chorych leczonych hormonalnie lub chemioterapią po progresji choroby

STAN	HT	CT
PROG < 6		
PROG > 6		

Zródło: opracowanie własne

Gdzie:

Należy zwrócić uwagę, że opisane w niniejszym rozdziale obliczenia opierają się na założeniu, że liczba chorych leczonych HT lub CT po progresji choroby będzie proporcjonalna do skumulowanej liczby chorych, które rozpoczęły leczenie HT lub CT. Podejście takie wynika z technicznych ograniczeń modelowania, niepewności, która wiąże się z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia oraz braku ścisłych standardów leczenia chorych po progresji choroby w analizowanej populacji.

8.2.3. Prawdopodobieństwo zgonu

W analizie rozważono wykorzystanie danych dotyczących przeżycia całkowitego (dalej OS – ang. *overall survival*) z badania BOLERO-2 (publikacja *Piccart 2014* [65]). W publikacji *Piccart 2014* przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera oraz nieistotny statystycznie współczynnik hazardu dla OS (dalej HR_{OS}) wynoszący 0,89 (95% CI: 0,73-1,10) dla chorych w ramionach EVE+EXE i EXE **niezależnie od linii leczenia**. HR_{OS} mniejszy od 1 wskazuje jednak na tendencję do obniżenia ryzyka zgonu w populacji chorych stosujących ewerolimus.

Celem przedstawionej w niniejszym rozdziale analizy jest odkrycie wartości brakujących danych w tabeli poniżej, przy założeniu, że istnieje związek pomiędzy długością PFS a OS.

Tabela 40.

Dane dotyczące PFS i OS z podziałem na subpopulacje analizowane w badaniu BOLERO-2

Linia leczenia	Mediana PFS (ocena lokalna/centralna)		Mediana OS	
	EVE+EXE	EXE	EVE+EXE	EXE
Pierwsza	11,50 / 15,24	4,07 / 4,21	Brak danych	Brak danych
Pierwsza i druga	7,8 / 11,0	3,2 / 4,1	31,0	26,6

Zródło: opracowanie własne na podstawie Beck 2014 [6], Piccart 2014 [65], Yardley 2013 [87]

W związku z brakiem danych dotyczących przeżycia całkowitego w populacji docelowej tj. 1. linii leczenia po niepowodzeniu terapii adjuwantowej, w analizie podjęto próbę estymowania HR_{OS} w populacji docelowej na podstawie dostępnych danych dla PFS (z publikacji Beck 2014 [6]). Podejście takie znalazło zastosowanie w analizach ekonomicznych ocenianych pozytywnie przez NICE [76, 77]. W związku z tym w analizie uwzględniono rekomendacje opracowane przez Zespół Wspomagania Decyzji⁹ NICE (Davis 2012 [32]).

Dopasowanie parametrycznej postaci funkcji przeżycia całkowitego wykonano na podstawie krzywej Kaplana-Meiera dla ramienia EXE (dalej OS_{EXE}) z publikacji Piccart 2014. Następnie odtworzono funkcję przeżycia całkowitego dla ramienia EVE+EXE przy wykorzystaniu wzoru:

$$OS_{EVE+EXE}(t) = (OS_{EXE}(t))^{HR_{OS}}$$

Należy zwrócić uwagę, że krzywa OS_{EXE} również jest wyznaczona na podstawie danych dla populacji ogólnej a nie populacji docelowej. Takie podejście jest konserwatywne, ponieważ wykorzystana krzywa przeżycia leży najniżej a populacja ta zawiera najgorsze prognozy przeżycia całkowitego. Oznacza to, że oczekiwane efekty zdrowotne terapii EVE+EXE modelowane za pomocą estymowanego HR mogą być zaniżone, co wynika z przyjęcia niższej podstawy potęgi we wzorze powyżej. Należy jednak zwrócić uwagę, że długość PFS w pierwszej linii leczenia w ramieniu EXE jest zbliżony do długości PFS w populacji ogólnej w tym samym ramieniu. Dlatego można przypuszczać, że ewentualne zaniżenie OS wynikające

⁹ ang. Decision Support Unit

z przyjęcia krzywej z badania *Piccart 2014*, będzie niewielkie i nie będzie mieć znacznego wpływu na jakość oszacowań.

8.2.3.1. Estymacja HR_{OS}

Oszacowanie HR_{OS} oparto na założeniu, że istnieje związek pomiędzy PFS a OS. Zgodnie z rekomendacjami *Davis 2012* [32] przeprowadzono przegląd systematyczny badań do oceny związku pomiędzy PFS i OS w populacji chorych na zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi (rozdział 15.3). Do wniosków z odnalezionych badań odwołano się w dyskusji (rozdział 14). W ramach przeglądu systematycznego badań do oceny związku pomiędzy PFS i OS odnaleziono 8 publikacji spełniających kryteria włączenia spośród, których w 4 publikacjach przedstawiono metody umożliwiające estymowanie HR dla OS na podstawie dostępnych danych dla PFS. Ze względu na przyjęty sposób modelowania, tylko taka metoda mogła zostać włączona do analizy. Wnioski z pozostałych włączonych publikacji zostały przedstawione w rozdziale 14.

Przed oszacowaniem przyjęto następujące warunki dla HR, które muszą być spełnione, aby wynik uwzględnić w analizie:

1. oszacowany HR jest nie większy od 0,89 (obserwowany w populacji ogólnej),
2. oszacowany HR jest nie mniejszy od 0,39 (wynik dla PFS uwzględniony w niniejszej analizie).

Pierwsze założenie, jest podyktowane tym, że HR w populacji chorych będących na 1. linii leczenia nie powinien być gorszy niż w populacji ogólnej, tj. obejmującej chorych będących na 2. linii leczenia, a zatem z bardziej zaawansowanym stadium choroby. Drugie założenie zabezpiecza analizę przed włączeniem nadmiernie optymistycznych oszacowań, o ile takie zostaną otrzymane. Jego niespełnienie mogłoby doprowadzić do inflacji wyniku QALY do nierealistycznego poziomu.

W tabeli poniżej przedstawiono równania regresji z publikacji *Hackshaw 2005* [40], *Miksd 2008* [55], *Petrelli 2014* [64], *Sherill 2008* [70] oraz *Templeton 2015* [80], (w formie przekształconej tak, aby po lewej stronie znaku równości otrzymać HR_{OS}) oraz wyniki estymacji.

Tabela 41.
Estymacja HR dla OS na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

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

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie powyższej tabeli można zauważyć, że w trzech równaniach zmienną stanowi HR_{PFS} a w jednym stosunek median dla PFS w obu ocenianych ramionach, będący przybliżeniem HR_{PFS} . Estymowane wartości HR_{OS} znajdują się w przedziale od [REDACTED] i spełniają nałożone *ex ante* ograniczenia, co świadczy o wiarygodności otrzymanych wyników. W publikacji *Templeton 2015* oraz *Sherill 2008* testowano założenie, że relacja pomiędzy HR_{PFS} a HR_{OS} ma postać liniową. Współczynnik korelacji Pearsona podany w publikacji *Templeton 2015* wyniósł [REDACTED] co wskazuje, że siła liniowej zależności jest umiarkowana. Należy jednak zwrócić uwagę, że założenie liniowości, oznacza, że zmiana zmiennej niezależnej wywołuje proporcjonalną zmianę zmiennej zależnej, co w praktyce może okazać się zbyt mocnym. Przybliżenie liniowe jest właściwe w otoczeniu średnich wartości parametrów funkcji. W publikacjach *Miksdad 2008* oraz *Hackshaw 2005* testowano zależność nieliniową. W związku z powyższym, w analizie podstawowej wykorzystano wartości oszacowaną na podstawie publikacji *Miksdad 2008*, jako bardziej konserwatywną w stosunku do publikacji *Hackshaw 2005*. W analizie wrażliwości uwzględniono oszacowania na podstawie wszystkich pozostałych wzorów wykorzystano w analizie wrażliwości.

8.2.3.2. Estymacja krzywych przeżycia całkowitego

Dopasowanie parametrycznej funkcji przeżycia całkowitego do wykresu Kaplana-Meiera dla ramienia EXE wykonano w programie Excel 2013, na podstawie danych odczytanych z wykresu z publikacji *Piccart 2014* za pomocą programu *Engauge*. Testowano dopasowanie następujących rozkładów: wykładniczego, Weibulla, logarytmiczno-normalnego

i logarytmiczno-logistycznego. Za pomocą najlepiej dopasowanego rozkładu dokonano ekstrapolacji krzywej OS na horyzont uwzględniony w niniejszej analizie.

Dopasowanie parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa przeprowadzono w dwóch etapach. W pierwszym etapie wyznaczono wstępne wartości parametrów oraz odchylenie standardowe reszt dla rozpatrywanych rozkładów. W tym celu przekształcono funkcje przeżycia, tak by otrzymać zależność liniową, a następnie oszacowano parametry przy pomocy metody najmniejszych kwadratów. W drugim etapie wyznaczono właściwe wartości parametrów rozpatrywanych rozkładów przy pomocy metody największej wiarygodności. Do znalezienia parametrów maksymalizujących logarytm wiarygodności wykorzystano dostępną w programie Excel 2013 funkcję Solver. Jako dane wejściowe dla funkcji Solver posłużyły wartości parametrów i odchylenie standardowe reszt wyznaczone w pierwszym etapie. W celu wyboru najlepszego modelu zastosowano kryterium informacyjne Akaike (AIC), dane wzorem:

$$AIC = -2 * \text{liczba parametrów modelu} + 2 * \ln(\text{wartość funkcji wiarygodności}).$$

Oszacowania parametrów oraz wartości AIC przedstawia poniższa tabela.

Tabela 42.
Parametry rozkładów OS oraz wartość kryterium informacyjnego Akaike

Rozkład	alfa	beta	AIC
Rozkład wykładniczy	N/A	0,0056	-288,2621
Rozkład weibulla	0,0025	1,1658	-341,5705
Rozkład log-normalny	4,7798	1,0744	-386,1336
Rozkład log logistyczny	0,0007	1,5341	-430,8064

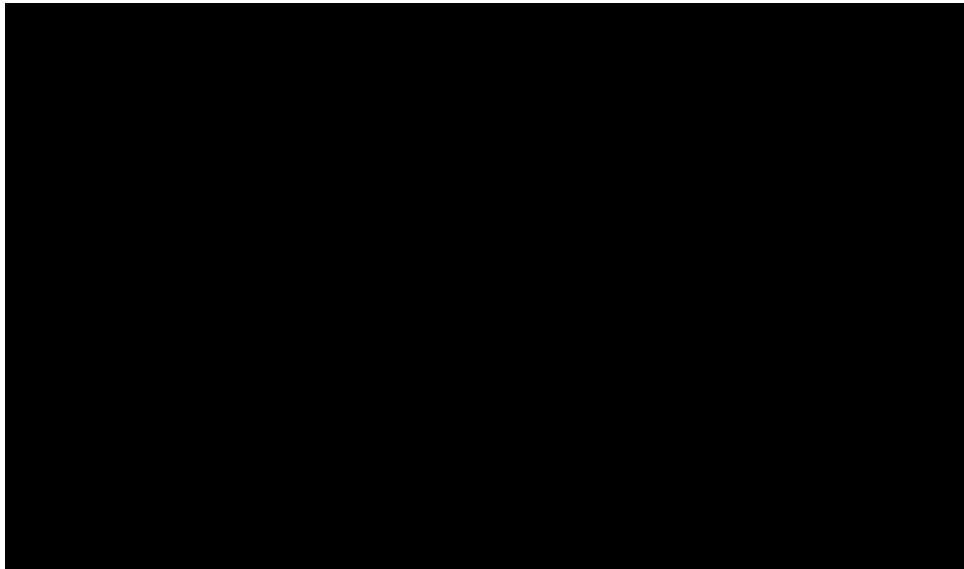
Źródło: opracowanie własne

Na podstawie kryterium AIC oceniono, że najlepszym dopasowaniem charakteryzuje się rozkład log-logistyczny (wartość AIC jest najmniejsza). Dopasowana dla OS funkcja parametryczna to funkcja logarytmiczno-normalna. Wyraża się następującym wzorem:



Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowaną funkcję parametryczną czasu przeżycia całkowitego do danych empirycznych.

Rysunek 1.



OS w ramieniu EVE+EXE oszacowano wykorzystując estymowany HR opisany w poprzednim rozdziale. Zależność pomiędzy OS w grupie kontrolnej a w ramieniu EVE obrazuje poniższe równanie:

$$OS_{EVE+EXE}(t) = (OS_{EXE}(t))^{HR}.$$

8.2.4. Terminalna faza choroby nowotworowej

TD to okres od zdiagnozowania porażki leczenia przyczynowego do śmierci chorego. Na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicyistów oszacowano, że w analizowanej populacji przeciętny czas trwania terminalnej fazy choroby nowotworowej wynosi ok. 2,33 miesiące. Ze względu na przyjęcie w modelu cykli miesięcznych długość trwania TD zaokrąglono do 2 miesięcy, co jest podejściem konserwatywnym.

Liczbę chorych znajdujących się w dwóch ostatnich miesiącach życia w danym okresie t wyznacza różnica pomiędzy: $OS(t) - OS(t + 2)$.

Należy jednak zauważyć, że dla początkowych okresów liczba ta jest większa od liczby chorych po progresji choroby, dlatego, że uwzględniamy także chore, które przejdą do stanu ZGON bezpośrednio ze stanu PFS z pominięciem stanów PROG < 6 i PROG > 6. Z definicji stanu PFS wynika, że wszystkie chore otrzymują leczenie przyczynowe, dlatego nie mogą jednocześnie znajdować się w terminalnej fazie choroby nowotworowej. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że rozpoznanie terminalnej fazy choroby nowotworowej jest możliwe tylko w przypadku chorych będących po progresji choroby. Następnie liczbę chorych, które znajdują się w dwóch ostatnich miesiącach życia podzielono proporcjonalnie do liczby chorych w stanie PFS i PPS w stosunku do liczby chorych żyjących. Liczbę chorych w stanie TD przedstawia poniższy wzór:



8.3. Jakość życia

8.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej*

W wykonanym, w ramach *Analizy klinicznej*, przeglądzie systematycznym badań odnaleziono ostatecznie dwie publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym: *Beck 2014* [6] oraz *Burris 2013* [12]. Należy jednak podkreślić, że w publikacjach tych nie podano wartości, które można byłoby przyjąć jako użyteczności w stanach uwzględnionych w modelu, dlatego też poniższe dane przedstawiono jedynie w celach informacyjnych.

W publikacji *Beck 2014* podano, iż mediana czasu do ostatecznego pogorszenia w ocenie jakości życia była dłuższa dla grupy otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z grupą otrzymującą eksemestan w monoterapii u chorych w I linii (11,07 vs. 7,23 miesiący). Niemniej jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Początkowa wartość ogólnego stanu zdrowia wśród chorych leczonych w I linii była zbliżona między grupami.

W celu uzupełnienia analizy, postanowiono również przedstawić wyniki analizowanego punktu końcowego dla populacji chorych ogółem (niezależnie od linii leczenia). Na podstawie odnalezionej publikacji *Burris 2013*, stwierdzono, iż w grupie badanej, czas do ostatecznego

pogorszenia w ocenie jakości życia był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu do grupy kontrolnej (8,3 vs 5,8 miesięcy).

Różnica w istotności wyników mogła wiązać się z mniejszą liczebnością grup chorych w I linii leczenia oraz znaczną różnicą w liczebności grupy badanej względem grupy kontrolnej.

8.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W ramach wstępnego przeglądu badań do oceny jakości życia nie odnaleziono badań raportujących dane dotyczące jakości życia w analizowanym wskazaniu za pomocą preferowanego przez NICE kwestionariusza EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [58]. Stwierdzono jednak, że w znacznej liczbie odnalezionych abstraktów stosowana jest metoda SG (ang. *Standard Gamble* – metoda loterii) lub TTO (ang. *Time Trade-Off* – metoda handlowania czasem). W związku z tym wykonano powtórny selekcję odnalezionych abstraktów, tym razem, aby zwiększyć prawdopodobieństwo odnalezienia badań rozszerzono kryteria włączenia związane zarówno z populacją jak i metodyką analizy¹⁰. Ostatecznie w przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono 20 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w niniejszej analizie. Badania te opisano w rozdziale 15.1.5.

8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

W odnalezionych publikacjach podano jakość życia w stanach określanych jako: *choroba stabilna, odpowiedź na leczenie, progresja choroby*. W tabeli poniżej przedstawiono średnią

¹⁰ Włączano wszystkie publikacje odnoszące się do populacji kobiet chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi oraz metody EQ-5D, SG i TTO.

arytmetyczną z użyteczności odpowiadających stanom występujących w badaniach włączonych o oceny jakości życia.

Tabela 43.

Przeciętna wartość użyteczności w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

Metoda	Odpowiedź na leczenie (liczba publikacji)	Choroba stabilna (liczba publikacji)	Jakość życia po progresji (liczba publikacji)	TD (liczba publikacji)

Zródło: opracowanie własne

Jedynie w publikacjach, w których wykorzystano metodę pomiaru jakości życia SG podano wartości dla wszystkich czterech uwzględnianych stanów. Jednocześnie metoda SG była najczęściej stosowana w odnalezionych publikacjach (wystąpiła w 15 na 22 odnalezionych publikacji).

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* należy dążyć do tego, aby wagi użyteczności przyjęte w analizie, oparte na piśmiennictwie, bądź pochodzące z badań własnych, były uzyskane przy pomocy jednej metody pomiaru [1]. W związku z tym, w analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji stosujących metodę SG. Ostatecznie w analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badań *Alba 2013* [3], *Benedict 2009* [7], *Brown 1998* [10], *Brown 2001* [11], *Das 2013* [31], *Elkin 2004* [38], *Frias 2010* [39], *Jones 2004* [43], *Lazzaro 2013* [44], *Le 2009* [45], *Li 2001* [47], *Lloyd 2006* [49], *Lopes 2013* [50], *Montero 2012* [57] oraz *Verma 2005* [84]. Z wartości podanych w tych publikacjach odpowiadających poszczególnym stanom wyznaczono średnią arytmetyczną. Należy zwrócić uwagę, że w części odnalezionych publikacji wartości powtarzały się (patrz

Tabela 74). Wartości powtarzające się, uwzględniano wielokrotnie, gdyż uznano, że oszacowania jakości życia występujące częściej są również bardziej wiarygodne. Otrzymane w ten sposób oszacowania przypisano do stanów wyznaczonych w modelu. W modelu przyjęto, że najwyższą użyteczność mają chore w podstanie PFS > 6¹¹. Po progresji jakości życia obniża się, jednak założono, że chore które kontynuują leczenie hormonalne mają w tym czasie lepszą użyteczność, niż chore które stosują chemioterapię. W stanie ZGON użyteczność wynosi 0. Użyteczności przypisane do poszczególnych stanów w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

¹¹ W badaniu BOLERO-2 punkt końcowy PFS oceniano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe) lub zgonu [6]. W ramach RECIST wyróżniane są 4 podstawowe kryteria oceny odpowiedzi na leczenie: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, choroba stabilna oraz progresja choroby. Oznacza to, że jako PFS w badaniu BOLERO-2 kwalifikują się następujące zdarzenia zgodnie z kryteriami RECIST: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, choroba stabilna. W związku z powyższym w analizie uwzględniono wzrost jakości życia u chorych, którzy znajdują się w stanie PFS, związany z odpowiedzią na leczenie. W analizie przyjęto, że wzrost ten nastąpi wraz z 6 miesiącem I linii leczenia, tj. przejściem chorego do stanu PFS > 6. W abstrakcie *Rugo 2012* [69] podano informacje, że obiektywna odpowiedź na leczenie (definiowana jako proporcja chorych z odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową) jest znacznie wyższa w ramieniu EVE+EXE niż w ramieniu EXE (12,0% vs 1,3%, p-wartość < 0,0001) oraz statystycznie istotna. Biorąc pod uwagę, że w dane w abstrakcie *Rugo 2012* odnoszą się do populacji obejmującej I i II linię leczenia, można spodziewać się że w I linii leczenia proporcja będzie jeszcze korzystniejsza na rzecz EVE+EXE, ponieważ stan chorych jest lepszy, co potwierdza zasadność uwzględnienia wzrostu użyteczności w związku z odpowiedzią na leczenie.

Tabela 44.
Wartości użyteczności odpowiadające stanom uwzględnionym w modelu

Stan	Podstan	Użyteczność (na rok)	Średnia z publikacji
PFS	PFS < 6	■	[3], [7], [10], [11], [31], [38], [39], [43], [44], [45], [47], [49], [50], [57], [84]
	PFS > 6	■	[3], [7], [10], [11], [38], [39], [44], [45], [49], [50], [57]
PROG < 6	HT	■	[3], [7], [10], [11], [31], [38], [39], [43], [44], [45], [47], [49], [50], [57], [84]
	CT	■	[3], [7], [10], [11], [31], [38], [39], [43], [44], [45], [47], [49], [50], [57], [84]
PROG > 6	HT	■	[3], [7], [10], [11], [31], [38], [39], [43], [44], [45], [47], [49], [50], [57], [84]
	CT	■	[3], [7], [10], [11], [31], [38], [39], [43], [44], [45], [47], [49], [50], [57], [84]
TD	n.d.	■	[10], [11], [50], [57]
ZGON	n.d.	0,0000	n.d.

Źródło: opracowanie własne

8.4. Zestawienie kosztów i stanów w modelu

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem w I linii po niepowodzeniu terapii adjuwantowej, w II i kolejnych liniach oraz w terminalnej fazie choroby nowotworowej. Ponadto uwzględniono koszty związane z podaniem leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem. Oszacowanie poszczególnych kategorii kosztowych przedstawiono w rozdziale 7. W poniższych tabelach przedstawiono całkowite koszty odpowiadające poszczególnym stanom w modelu w ujęciu miesięcznym. .

Tabela 45.
Całkowite koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego (PLN) w ujęciu miesięcznym

Ramię	PFS		PROG < 6		PROG > 6		TD
	Choroba stabilna	Odpowiedź na leczenie	HT	CT	HT	CT	
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Źródło: opracowanie własne

Tabela 46.
Całkowite koszty różniące w perspektywie wspólnej (PLN) w ujęciu miesięcznym



Ramię	PFS		PROG < 6		PROG > 6		TD
	Choroba stabilna	Odpowiedź na leczenie	HT	CT	HT	CT	
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Źródło: opracowanie własne

8.5. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Ceny leku Afinitor®	Tabela 3	Obwieszczenie MZ w sprawie leków refundowanych [63]
		Dane od Zamawiającego [29]
Dawkowanie EVE+EXE	Tabela 9	Chpl Afinitor® [16]. Rugo 2012 [69]
Koszt rozliczeniowy punktów i świadczeń na podstawie Informatora o umowach	Tabela 2	Informator o umowach [41]
Koszt jednostkowy leków	Tabela 6	Obwieszczenie MZ w sprawie leków refundowanych [63], dane refundacyjne NFZ [30].
Dawkowanie leków	Tabela 8	Chpl Zomikos® [28], Chpl Xeloda® [27], Medycyna praktyczna [54], Chpl Bonefos® [17], Chpl Pamidronat Medac® [24], Chpl Taxotere® [25], Chpl Doxorubicin Teva® [19], PUO 2013 [42], WHO [74], Chpl Gemcitabine Accord® [20], Chpl Paclitaxel Cabl® [23], Chpl Vinorelbine Strides® [26], Chpl Navelbine® [20], Strona internetowa Cancer Network [72], Strona internetowa Avon NHS [75]
Powierzchnia ciała	1,85 m ²	U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults) [78].

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach hormonoterapii	Tabela 14	Badanie ankietowe (rozdział 15.4)
Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach chemioterapii	Tabela 16	Badanie ankietowe (rozdział 15.4)
Koszt leczenia wspomagającego	Tabela 18	Badanie ankietowe (rozdział 15.4)
Długość terminalnej fazy choroby nowotworowej	2,33	Badanie ankietowe (rozdział 15.4)
Technologie medyczne stosowane w terminalnej fazie choroby	Tabela 19	Badanie ankietowe (rozdział 15.4)
Koszt leczenia żywieniowego	Tabela 21	<i>Informator o umowach [41], Zarządzenia NFZ 73/2013/DSOZ i 81/2014/DSOZ [88, 94].</i>
Koszt teleradioterapii paliatywnej	Tabela 22	<i>Zarządzenie NFZ 81/2014/DSOZ [94].</i>
Koszt leczenia bólu	Tabela 24	<i>Obwieszczenie MZ w sprawie leków refundowanych [63], Badanie ankietowe (rozdział 15.4)</i>
Koszt opieki psychologa	Tabela 26	<i>Zarządzenie NFZ 79/2013/DSOZ [90], badanie ankietowe</i>
Koszt rehabilitacji	Tabela 28	<i>Zarządzenie NFZ 80/2013/DSOZ [92]</i>
Koszt podania leków	Tabela 32	<i>Zarządzenie NFZ 80/2014/DGL [93]</i>
Częstość monitorowania	Tabela 34	<i>NCCN 2014 [60].</i>
Koszt diagnostyki i monitorowania	Tabela 35	<i>Informator o umowach [41], Zarządzenie NFZ 79/2014/DSOZ [91]]</i>
Parametry rozkładu PFS	Tabela 36	<i>Opracowanie własne na podstawie danych z badania BOLERO-2 (publikacja Beck 2014 [6])</i>
HR EVE vs EXE (w ocenie lokalnej)	0,32	<i>Beck 2014 [6]</i>
Odsetki chorych rozpoczynających HT i CT w zależności od stanu	Tabela 37	<i>Badanie ankietowe (rozdział 15.4)</i>
Odsetek chorych przechodzących z HT na CT w zależności od stanu	Tabela 38	<i>Badanie ankietowe (rozdział 15.4=</i>

Parametr	Wartość	Źródło
Estymacja HR dla OS na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego	Tabela 41	<i>Hackshaw 2005 [40], Miksad 2008 [55], Petrelli 2014 [64], Sherill 2008 [70]</i>
Parametry rozkładu OS	Tabela 42	<i>Oszacowanie własne na podstawie Piccart 2014 [65]</i>
Jakość życia w modelu Markova	Tabela 44	<i>Alba 2013 [3], Benedict 2009 [7], Brown 1998 [10], Brown 2001 [11], Das 2013 [31], Elkin 2004 [38], Frias 2010 [39], Jones 2004 [43], Lazzaro 2013 [44], Le 2009 [45], Li 2001 [47], Lloyd 2006 [49], Lopes 2013 [50], Montero 2012 [57] oraz Verma 2005 [84].</i>
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMiT [1], <i>Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTMiT [1], <i>Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>

Źródło: opracowanie własne

8.6. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8.7. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). W niniejszym rozdziale przedstawiono łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych oraz koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej oraz [REDAKTOWANE] Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 48, Tabela 49).

Wyniki analizy kosztów użyteczności [REDAKTOWANE]

W związku z faktem, że prezentacje leku *Afinitor*® uwzględnione we wniosku refundacyjnym charakteryzują się innymi cenami substancji czynnej w przeliczeniu na miligram, wyniki analizy przedstawiono uwzględniając trzy przypadki:

- ⊕ stosowany jest lek *Afinitor*® 5 mg i 10 mg w proporcjach danych udziałem rynkowym tych leków (dalej *sytuacja rynkowa*),
- ⊕ stosowany jest tylko lek *Afinitor*® 5 mg,
- ⊕ stosowany tylko lek *Afinitor*® 10 mg.

Wynikiem analizy podstawowej jest współczynnik inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY, **w przypadku stosowania leków *Afinitor*® 5 mg i 10 mg w proporcjach danych obecnym udziałem rynkowym tych leków**, ponieważ wniosek refundacyjny obejmuje obie

prezentacje. Pozostałe wyniki tożsame są z wartością wskaźników ICUR dla poszczególnych prezentacji leku. Należy zauważyć, że podstawowa i najczęściej stosowana dawka EVE wynosi 10 mg, dlatego też, lek *Afinitor*® 10 mg posiada udział rynkowy (tj. udział w liczbie zrefundowanych miligramów ewerolimusu) wynoszący ok 92%. Funkcjonowanie na rynku leku w dawce 5 mg jest związane z koniecznością obniżenia dawkowania w konsekwencji wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 48.
Wyniki analizy kosztów-efektywności w perspektywie płatnika publicznego

	EVE+EXE			EXE
	Sytuacja rynkowa	Afinitor® 5 mg	Afinitor® 10 mg	
QALY				

Źródło: opracowanie własne

Tabela 49.
Wyniki analizy kosztów-efektywności w perspektywie wspólnej

	EVE+EXE			EXE
	Sytuacja rynkowa	Afinitor® 5 mg	Afinitor® 10 mg	
QALY				

Źródło: opracowanie własne.

Zastosowanie u chorych EVE+EXE wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 1,14 roku życia w pełnym zdrowiu). [REDACTED]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej [REDACTED] jest analogiczne.

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez wyniki generowane w analizie wrażliwości. Pozostałych wyników zdrowotnych (LY, czas życia w remisji) nie ujęto w niniejszym zestawieniu ponieważ mają one jedynie charakter informacyjny i nie mają wpływu na wynik analizy.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W związku z uwagami z Pisma Ministra Zdrowia PLR.4600.2461.3.2015.DD z dnia 21 marca 2016 roku w analizie kosztów-konsekwencji przedstawiono koszty technologii wnioskowanej i komparatora stosowanych w analizowanym wskazaniu. Obliczenia zakresów zmienności dla kosztów leków znajdują się w dokumencie elektronicznym wykonanym w programie MS Excel 2013.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [REDACTED]

Tabela 50.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem

Parametr	EVE		EXE	
	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności (min; max)	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności (min; max)
Wynik zdrowotny QALY	2,91	min = 2,7; max = 3,6	1,77	min = 1,68; max = 2,06
Perspektywa płatnika publicznego				
Perspektywa wspólna				
Perspektywa płatnika publicznego				
Perspektywa wspólna				

--	--	--	--	--

lo: opracowanie własne

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

W analizie testowano zmianę stóp dyskonta kosztów (5%) i wyników zdrowotnych (3,5%) w następujących wariantach:

- ⊗ 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- ⊗ 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- ⊗ 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Horyzont czasowy uwzględniony w analizie podstawowej wynosi 25 lat. W analizie wrażliwości testowano wpływ wydłużenia i skrócenia horyzontu o 5 lat. Ponadto, zgodnie z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2461.3.2015.DD z dnia 21 marca 2016 w analizie wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy równy okresowi obserwacji chorych z badania BOLERO-2 (publikacja Beck 2014 [6]), wynoszący 18 miesięcy. Należy zwrócić jednak uwagę, że horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej definiuje § 3 ust. 3 *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań* [68] jako:

„perspektywę czasową, w której szacowane są wyniki zdrowotne i wydatki związane ze stosowaniem technologii porównywanych w analizie ekonomicznej, umożliwiającą odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami”

Okres obserwacji wynoszący 18 miesięcy, jest zbyt krótki aby spełnić warunki § 3 ust. 3 *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań*, w związku z czym nie stanowi horyzontu właściwego dla analizy ekonomicznej i wynik analizy wrażliwości dla tego scenariusza nie powinien mieć wpływu na wnioskowanie z analizy.

Dawkowanie leków podawanych w ramach schematu EVE+EXE skorygowano w celu uzyskania bardziej realistycznych wartości za pomocą średnich wartości RDI, tj. 0,76 dla

ewerolimusu, 0,98 dla eksemestanu stosowanego w terapii skojarzonej z ewerolimusem przedstawionych w posterze konferencyjnym *Rugo 2012* [69]. W analizie wrażliwości testowano przypadki, w których każda z tych wartości wynosi 1, co jest jednoznaczne z uwzględnieniem pełnych dawek leków.

Zakres zmienności dla powierzchni ciała określono na podstawie amerykańskiego badania *U.S. EPA Analysis of NHANES* [78]. Przyjęto średnią wartość powierzchni ciała dla kobiet z przedziału 50-60 lat (1,89 m²) oraz z przedziału 70-80 lat (1,77 m²).

Zakres zmienności dla wyceny punktu świadczeń rozliczanych na podstawie umów w rodzaju AOS, RHB, PSY, PAL oraz SOK oszacowano na podstawie informatora o umowach. Dla świadczeń tych przyjęto zakres zmienności odpowiadający odległości pomiędzy wartością średnią, uwzględnioną w analizie podstawowej pomniejszoną i powiększoną o jedno odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie losowych umów wybranych z każdego województwa.

Zakres zmienności dla długości terminalnej fazy choroby nowotworowej przyjęto na podstawie najmniejszej i największej wartości wskazanej przez ekspertów klinicystów (rozdział 15.4).

W analizie wrażliwości testowano także zakres zmienności dla częstości wykonywania poszczególnych badań diagnostycznych na podstawie wytycznych *NCCN 2014* [60]: dla hormonoterapii uwzględniono częstość monitorowania raz na 2 lub 3 miesiące; dla chemioterapii uwzględniono częstość monitorowania raz na 2 miesiące lub 4 razy w miesiącu; dla scyntygrafii kości w trakcie hormonoterapii uwzględniono częstość badania raz na cztery miesiące lub raz na pół roku; dla scyntygrafii kości w trakcie chemioterapii uwzględniono częstość badania raz na cztery miesiące lub raz na miesiąc.

Pierwszorzędownym punktem końcowym z badania BOLERO-2 (publikacja *Beck 2014* [6]) był PFS w ocenie lokalnej. W publikacji *Beck 2014* przedstawiono też wyniki dla oceny centralnej (patrz Tabela 40). W analizie wrażliwości testowano wpływ na wynik uwzględnienia wyników w ocenie centralnej. Estymowano parametry funkcji przeżycia całkowitego na podstawie krzywej Kaplana-Meiera z publikacji *Beck 2014* analogiczną metodą do opisaną w rozdziale 8.2.1. Uwzględnienie wyników w ocenie centralnej ma wpływ na długość PFS oraz oszacowania HR OS, o których pisano w rozdziale 8.2.3.1.

W analizie uwzględniono, że w trakcie ostatnich dwóch (dokładnie 2,33) miesięcy życia chore znajdują się w stanie terminalnej choroby nowotworowej (TD). W analizie wrażliwości przetestowano wyniki modelu nie bez uwzględnienia stanu TD.

W analizie podstawowej oszacowano HR OS na podstawie wyników dla PFS z badania BOLERO-2. Podejście takie zastosowano w związku z brakiem danych dla populacji docelowej, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Przeprowadzono przegląd systematyczny badań analizujących związek pomiędzy HR OS i PFS i na jego podstawie zidentyfikowano 5 publikacji zawierające informacje umożliwiające oszacowanie HR OS: *Hackshaw 2005* [40], *Miksad 2008* [55], *Petrelli 2014* [64], *Sherill 2008* [70] oraz *Templeton 2015* [80]. W analizie podstawowej wykorzystano wartość oszacowaną na podstawie publikacji *Miksad 2008*, natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono wszystkie pozostałe oszacowania.

W analizie podstawowej uwzględniono średnią jakość życia wyznaczoną z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W analizie wrażliwości testowano wyniki modelu w przypadku uwzględnienia oszacowań jakości życia z publikacji *Brown 1998* [10], *Brown 2001* [11] lub *Lopes 2013* [50]. Są to publikacje, które zawierają wartości odpowiadające wszystkim stanom modelu.

W analizie uwzględniono odpowiedzi ekspertów dotyczące szerokiego zakresu zagadnień, w tym: leczenia po progresji choroby oraz leczenia paliatywnego w ostatniej fazie choroby nowotworowej. W przypadku niektórych technologii medycznych przeciętne udziały tych technologii wyznaczone na podstawie odsetków wskazanych przez ekspertów były niewielkie (np. docetaksel w chemioterapii w stanie PROG < 6 miał udział 1,67%). W analizie wrażliwości testowano niepewność związaną z wykorzystaniem danych od ekspertów. Uwzględniono tylko, te technologie medyczne, których przeciętny udział wyniósł co najmniej 15%.

W ramach leczenia wspomagającego uwzględniono stosowanie bisfosfonianów zgodnie z wytycznymi *PUO 2013* [41] oraz *NICE 2014* [59]. Eksperci wskazali także stosowanie leków takich jak pegfilgrastym, filgrastym oraz ondasetron. W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowy koszt tych leków stosowany w ramach leczenia wspomagającego, wyznaczony na podstawie udziałów wskazanych przez ekspertów. Dawkowanie leków uwzględniono zgodnie z wartością DDD ze strony *WHO* [74].

Tabela 51.

Dawkowanie dodatkowych leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego

Substancja czynna	Droga podania, długość pojedynczego cyklu	Dawkowanie	Źródło
Pegfilgrastym	Codziennie (DDD)	0,3 mg	WHO [74]
Filgrastym	Codziennie (DDD)	0,35 mg	WHO [74]
Ondasetron	Codziennie (DDD)	16 mg	WHO [74]

Źródło: opracowanie własne

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [63] podstawę limitu finansowania w grupie limitowej 1086.0 Ewerolimus wyznacza lek *Afinitor® 5 mg*. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla scenariusza w którym podstawę limitu wyznacza lek *Afinitor® 10 mg*.

W analizie podstawowej modelowano PFS za pomocą rozkładu log-normalnego, będącego najlepiej dopasowanym do danych rozkładem prawdopodobieństwa. W analizie wrażliwości testowano gorzej dopasowane rozkłady: log-logistyczny (drugi w kolejności) i Weibulla (trzeci).

W analizie podstawowej modelowano OS za pomocą rozkładu log-logistycznego, będącego najlepiej dopasowanym do danych rozkładem prawdopodobieństwa. W analizie wrażliwości testowano gorzej dopasowane rozkłady: log-normalny (drugi w kolejności) i Weibulla (trzeci).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		Wytyczne AOTM [1]
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów		
Horyzont czasowy	min1	1,5 (18 miesięcy)	Dopasowanie do danych z badania BOLERO-2 (publikacja Beck 2014 [6])
	min2	20	Założenie
	max	30	Założenie
RDI dla EVE w ramieniu EVE+EXE	n/d	1	Założenie
RDI dla EXE w ramieniu EVE+EXE	n/d	1	Założenie
Powierzchnia ciała kobiet po menopauzie (m ²)	min	1,77	U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults) [78]
	max	1,89	U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults) [78]
Koszt punktu AOS	min	9,30	Informator o umowach NFZ [41]
	max	10,83	Informator o umowach NFZ [41]
Koszt punktu RHB	min	0,97	Informator o umowach NFZ [41]
	max	1,14	Informator o umowach NFZ [41]
Koszt punktu PSY	min	7,97	Informator o umowach NFZ [41]
	max	9,18	Informator o umowach NFZ [41]
Świadczenia w hospicjum domowym	min	39,38	Informator o umowach NFZ [41]
	max	45,20	Informator o umowach NFZ [41]
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	min	203,35	Informator o umowach NFZ [41]
	max	230,96	Informator o umowach NFZ [41]
Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych	min	9,92	Informator o umowach NFZ [41]
	max	11,71	Informator o umowach NFZ v
Długość trwania fazy terminalnej choroby nowotworowej	min	1	Badanie ankietowe
	max	3	Badanie ankietowe
	min	0,5	NCCN 2014 [60]

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Częstość monitorowania w cyklu (hormonoterapia) poza scyntografią kości	max	0,3	NCCN 2014 [60]
Częstość monitorowania w cyklu (chemioterapia) poza scyntografią kości	min	0,5	NCCN 2014 [60]
	max	4	NCCN 2014 [60]
Częstość monitorowania w cyklu (hormonoterapia) - scyntografia kości	min	0,25	NCCN 2014 [60]
	max	0,17	NCCN 2014 [60]
Częstość monitorowania w cyklu (chemioterapia) - scyntografia kości	n/d	0,25	NCCN 2014 [60]
	max	1	NCCN 2014 [60]
Ocena PFS	n/d	Ocena lokalna	Beck 2014 [6]
	n/d	Ocena centralna	Beck 2014 [6]
Uwzględnienie stanu TD	n/d	nie	Założenie
	n/d	tak	Badanie ankietowe
Estymowany HR dla OS	n/d	0,61	Hackshaw 2005 [40]
	n/d	0,66	Petrelli 2014 [64]
	n/d	0,79	Sherill 2008 [70]
	n/d	0,74	Templeton 2015 [80]
Jakość życia	n/d	Brown 1998	Brown 1998 [10],
	n/d	Brown 2001	Brown 2001 [11]
	n/d	Lopes 2013	Lopes 2013 [50]
Badanie ankietowe (próg tolerancji)	n/d	15%	Założenie
Koszt leczenia wspomagającego	n/d	badanie ankietowe	Badanie ankietowe
	min	20	Założenie
Limit finansowania	n/d	Afinitor® 10 mg	Założenie
Rozkład PFS	min	Rozkład weibulla	Dopasowanie do danych z badania BOLERO-2 (publikacja Beck 2014 [6])
	max	Rozkład log logistyczny	
Rozkład OS	min	Rozkład weibulla	Dopasowanie do danych z badania BOLERO-2 (publikacja Piccart 2014 [65])
	max	Rozkład log-normalny	

Źródło: opracowanie własne

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku [REDACTED]
[REDACTED] zebrano w poniższych tabelach.

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

Źródło: opracowanie własne

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

Źródło: opracowanie własne

Kod	Nazwa	Kategoria		Cena	Wzrost	Waga		Ciepota	
		1	2			1	2	1	2
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
		1	1	1	1	1	1	1	1
3	3	1	1	1	1	1	1	1	1
		1	1	1	1	1	1	1	1
		1	1	1	1	1	1	1	1
		1	1	1	1	1	1	1	1
4	4	1	1	1	1	1	1	1	1
		1	1	1	1	1	1	1	1
		1	1	1	1	1	1	1	1
5	5	1	1	1	1	1	1	1	
6	6	1	1	1	1	1	1	1	
7	7	1	1	1	1	1	1	1	

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

Źródło: opracowanie własne

Lp.	Nazwa leku	Cena		Wzrost	Ciężar ciała	Dawkowanie		Czas trwania	
		Netto	Brutto			Przedmiotowy	Całkowity	Przedmiotowy	Całkowity
1	Afinitor®	1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
		1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
2	Afinitor®	1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
		1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
3	Afinitor®	1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
		1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
		1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
4	Afinitor®	1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
		1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
		1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
5	Afinitor®	1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
		1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
		1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
6	Afinitor®	1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
		1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
7	Afinitor®	1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
8	Afinitor®	1000	1000	165	65	1000	1000	12	12
9	Afinitor®	1000	1000	165	65	1000	1000	12	12

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

Źródło: opracowanie własne

Lp.	Nazwa leku	Jednostka miary	Cena jednostki miary	Cena netto	Cena brutto	Wzrost		Ciężar ciała	
						Wzrost (cm)	Wzrost (m)	Wzrost (kg)	Wzrost (m)
1	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
2	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
3	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
4	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
5	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
6	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
7	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
8	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
9	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
10	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
11	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
12	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
13	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
14	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
15	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
16	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
17	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
18	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
19	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
20	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
21	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
22	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
23	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
24	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
25	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
26	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
27	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
28	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
29	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
30	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
31	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
32	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
33	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
34	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
35	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
36	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
37	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
38	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
39	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
40	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
41	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
42	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
43	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
44	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
45	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
46	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
47	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
48	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
49	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8
50	Afinitor®	mg	100	100	120	150	1,5	75	1,75
						160	1,6	80	1,8

Lp.	Nazwa leku	Kod ATC	Kod NCP	Kod NCP (zawieszka)	Cena jednostkowa (zawieszka)	Cena jednostkowa (tablety)		Cena jednostkowa (tablety)	
						zawieszka	tablety	zawieszka	tablety
1
2
				
				
				
3
				
				
4
5
6
				

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

Źródło: opracowanie własne

Lp.	Nazwa leku	Kod ATC	Kod NCP	Kod NCP (z doposażeniem)	Cena jednostkowa (z doposażeniem)	Cena jednostkowa (bez doposażenia)		Cena jednostkowa (z doposażeniem)		
						z doposażeniem	bez doposażenia	z doposażeniem	bez doposażenia	
1	
2	
				
				
3	
				
				
4	
				
				
5	
				
6	
				

Lp	Nazwa leku	Kod		Jednostka miary	Cena jednostkowa	Cena netto		Cena brutto	
		ATC	AN			z VAT	z VAT	z VAT	z VAT
1	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
2	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
3	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
4	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
5	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
6	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
7	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
8	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
9	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
10	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
11	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
12	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
13	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
14	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
15	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
16	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
17	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
18	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
19	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
20	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
21	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
22	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
23	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
24	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
25	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
26	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
27	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
28	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
29	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
30	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
31	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
32	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
33	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
34	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
35	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
36	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
37	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
38	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
39	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
40	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
41	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
42	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
43	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
44	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
45	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
46	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
47	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
48	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
49	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200
50	ewerolimus	L01AA06	01010101	mg	1000	1000	1200	1200	1200

Lp	Nazwa leku	Jednostka	Mnożnik	Cena jednostkowa	Cena całkowita	Wzrost		Ciężar ciała	
						Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała
1	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
2	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
3	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
4	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
5	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
6	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
7	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
8	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
9	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
10	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
11	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
12	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
13	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
14	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
15	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
16	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
17	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
18	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
19	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
20	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
21	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
22	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
23	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
24	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
25	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
26	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
27	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
28	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
29	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
30	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
31	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
32	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
33	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
34	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
35	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
36	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
37	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
38	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
39	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
40	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
41	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
42	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
43	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
44	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
45	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
46	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
47	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
48	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
49	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60
50	Afinitor®	mg	1	100	100	1,7	1,7	60	60
				100	100	1,7	1,7	60	60

Lp.	Nazwa choroby	Kod choroby	Nazwa leku	Kod leku	Cena		Wartość	
					Netto	Brutto	Netto	Brutto
1
2
				
				
3	
4	
5	
6
				
7
				

Źródło: opracowanie własne

Lp.	Nazwa leku	Kod ATC	Kod NCP	Nazwa substancji czynnej	Dawkowanie	Cena		Wartość	
						Netto	Brutto	Netto	Brutto
1
2
				
3
				
4
				
5
				
6
				
7
				
8
				
9
				
10
				
11
				
12
				
13
				
14
				
15
				
16
				
17
				
18
				
19
				
20
				

Lp	Nazwa leku	Kod ATC	Kod NCP	Kod NCT	Cena		Wartość		
					Netto	Brutto	Netto	Brutto	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zródło: opracowanie własne

Lp	Nazwa leku	Kod ATC	Kod NCP	Kod NCT	Cena		Wartość	
					Netto	Brutto	Netto	Brutto

Źródło: opracowanie własne

Lp.	Nazwa leku	Kod ATC	Kod NCP	Nazwa substancji czynnej	Dawkowanie	Cena		Wartość	
						Netto	Brutto	Netto	Brutto
1
2
					
3
					
4
					
5
					
6
					
7
					
8
					
9
					
10
					

Lp	Nazwa leku	Jednostka	Cena jednostkowa	Cena netto	Cena brutto	Wzrost		Ciężar ciała	
						Wzrost (cm)	Wzrost (m)	Wzrost (kg)	Wzrost (m)
1	Afinitor®	mg	100	100	120	160	1,6	70	1,7
						170	1,7	80	1,8
2	Afinitor®	mg	100	100	120	160	1,6	70	1,7
						170	1,7	80	1,8
3	Afinitor®	mg	100	100	120	160	1,6	70	1,7
						170	1,7	80	1,8
4	Afinitor®	mg	100	100	120	160	1,6	70	1,7
						170	1,7	80	1,8
5	Afinitor®	mg	100	100	120	160	1,6	70	1,7
						170	1,7	80	1,8
6	Afinitor®	mg	100	100	120	160	1,6	70	1,7
						170	1,7	80	1,8
7	Afinitor®	mg	100	100	120	160	1,6	70	1,7
						170	1,7	80	1,8
8	Afinitor®	mg	100	100	120	160	1,6	70	1,7
						170	1,7	80	1,8
9	Afinitor®	mg	100	100	120	160	1,6	70	1,7
						170	1,7	80	1,8
10	Afinitor®	mg	100	100	120	160	1,6	70	1,7
						170	1,7	80	1,8

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

Zródło: opracowanie własne

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

Źródło: opracowanie własne

10.3. Podsumowanie analizy wrażliwości

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry¹²:

- ⊗ 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- ⊗ Horyzont czasowy wynoszący 18 miesięcy,
- ⊗ RDI dla EVE + EXE w ramieniu EVE + EXE,
- ⊗ metoda estymacji HR,
- ⊗ podstawa limitu finansowania.
- ⊗ OS modelowany za pomocą rozkładu Weibulla

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 15%. Wnioskowanie to [REDACTED], a także niezależne od przyjętej ceny jednostkowej leku EVE.

Należy także zauważyć, że w przypadku testowania HR uwzględniono trzy oszacowania, które przedstawiono w rozdziale 8.2.3.1 (patrz

Tabela 41). Metoda zaprezentowana w publikacji *Sherill 2008* [70] prowadzi do najbardziej konserwatywnego oszacowania HR, zbliżonego do oszacowania HR z populacji szerszej, tj. uwzględniającej chore stosujące EVE niezależnie od linii leczenia. Należy jednak zauważyć, że w przedstawionym w publikacji *Sherrill 2008* modelu regresji liniowej w charakterze zmiennej objaśniającej wykorzystano punkty końcowe z badań definiowane jako czas do progresji choroby (ang. time to progression – TTP) oraz PFS, ze względu na fakt, że PFS i TTP są podobnie definiowane¹³. Niehomogeniczność danych wejściowych do modelu z publikacji *Sherill 2008* jest poważnym ograniczeniem metodycznym i zaniża wiarygodność tej analizy. Oszacowania HR uzyskane za pomocą tej publikacji nie mogą być zatem

¹²Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.

¹³ TTP zwykle uwzględnia ściśle progresję choroby, podczas gdy PFS uwzględnia także inne zdarzenia, np. zgony. Często jednak w TTP uwzględniane są także zgony [70]. Oznacza to, że PFS jest mniejszy lub równy TTP.

potraktowane jako wiarygodne odniesienie do HR w populacji docelowej i zostały one przedstawione jedynie w analizie wrażliwości w celach informacyjnych.

Na podstawie przedstawionej analizy wrażliwości wnioskować, że wcześniejsze stosowanie ewerolimusu, prowadzi do lepszych efektów zdrowotnych i jest bardziej opłacalne.

11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [68] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [83]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [81]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011—2013* [61] PKB per capita wyniosło w Polsce 41 985 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **125 955 PLN**.

Ze względu na nieliniowość cen w analizie progowej uwzględniono stosunek ceny zbytu netto leku *Afinitor® 10 mg* do leku *Afinitor® 5 mg*, który wynika z cen ewerolimusu z *Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych* [63]. Oznacza to, że cena leku *Afinitor® 5 mg* jest funkcją ceny leku *Afinitor® 10 mg* a zatem przedstawione ceny progowe stanowią tylko jedno z nieskończonej liczby możliwych rozwiązań.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej 



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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 66.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej [REDACTED]

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

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10. Ponadto w analizie progowej uwzględniono dodatkowy parametr udział w rynku leku *Afinitor*® 5 mg, który może przyjmować wartość 0 lub 1. W analizie wrażliwości testowanie tego parametru nie było konieczne ponieważ, przedstawiono wyniki analizy wrażliwości odrębnie dla sytuacji rynkowej, dla sytuacji, w której na rynku jest tylko lek *Afinitor*® 5 mg, oraz sytuacji, w której na rynku jest tylko lek *Afinitor*® 10 mg.

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

Źródło: opracowanie własne

12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

W celu bardziej realistycznej (odpowiadającej praktyce klinicznej) kalkulacji wydatków płatnika, schemat dawkowania podany w *Chpl Afinitor®* skorygowano o rzeczywiste zużycie planowanych dawek leków, wykorzystując dane dotyczące względnej intensywności dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) ewerolimusu i eksemestanu raportowane w badaniu *BOLERO-2*.

W ramach leczenia wspomagającego uwzględniono wyłącznie koszt leków stosowanych w zapobieganiu powikłaniom kostnym. W ramach leczenia bólu uwzględniono wyłącznie koszt morfiny i fentanylu. Nie brano pod uwagę kosztu podania tych leków oraz kosztu monitorowania związanego z tymi lekami, ponieważ przyjęto, że mogą być one uwzględnione w kosztach związanym z leczeniem przyczynowym lub inną formą ryczałtu związanego z leczeniem paliatywnym.

Przyjęto, że uwzględnione w modelu druga i trzecia linia leczenia nie będą miały wpływu na PFS i OS prezentowany w *Analizie klinicznej* (jedynie dane z badań klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej* posłużyły do modelowania wyników zdrowotnych w modelu). Dzięki temu, wyniki modelu są bardziej elastyczne (możliwa jest łatwa modyfikacja kolejnych linii leczenia) oraz nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z syntezą wyników zdrowotnych dla poszczególnych linii leczenia.

W niniejszej analizie przyjęto, że stały miesięczny koszt leczenia po progresji w kolejnych liniach terapii hormonalnej oraz chemioterapii. Koszt ten oszacowano na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ekspertów-klinicystów na pytanie o terapie stosowane w drugiej linii leczenia. Założenie to wynika z braku standardowego postępowania terapeutycznego w analizowanej populacji.

Przyjęto założenie, że HR dla OS można oszacować na podstawie danych dotyczących PFS z badania BOLERO-2. Oszacowanie HR dla OS wykonano za pomocą metod z publikacji badań do oceny związku pomiędzy OS i PFS w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Należy zauważyć, że populacja uwzględniona w przeglądzie jest szersza od populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym, co może wiązać się z wzrostem niepewności wyników. Do ryzyka związanego z uwzględnieniem oszacowanych parametrów odniesiono się w analizie wrażliwości.

Długość terminalnej fazy choroby nowotworowej oszacowano na podstawie danych otrzymanych od ekspertów klinicystów. Na podstawie opinii ekspertów oszacowano także długość hormonoterapii po progresji choroby.

W analizie wykorzystano estymowany HR dla OS na podstawie HR dla PFS. Wynika to z braku danych dla populacji docelowej. Metodę oszacowania HR oparto na rekomendacjach opracowanych przez Zespół Wspomagania Decyzji¹⁴ NICE (*Davis 2012 [32]*).

Wartość punktową rocznego ryczałtu we wnioskowanym *Programie lekowym* z udziałem leku Afinitor® przyjęto na poziomie ryczałtu dla obowiązującego obecnie programu lekowego „Leczenie raka piersi” z zastosowaniem substancji czynnych: trastuzumab, lapatynib i kapecytabina, zakładając podobny zakres badań przy kwalifikacji do programu (założenie to ma charakter konserwatywny).

W ramach przeglądu systematycznego do jakości życia odnaleziono łącznie 22 badania, w których przedstawiono jakość życia odpowiadającą stanom zdrowia uwzględnionym w niniejszej analizie. W związku z tym, że przy tak dużej liczbie publikacji nie możliwe jest wyłonienie badania, które byłoby jednoznacznie lepsze od pozostałych (w kryteriach takich jak zgodność populacji w badaniu z populacją docelową, metodyka analizy, liczebność próby użytej do oszacowania populacji), dane dotyczące jakości życia oszacowano poprzez uśrednienie wartości z publikacji wykorzystujących metodę loterii (ang. *Standard Gamble*). Wybrano badania wykorzystujące tę metodę, która była stosowana najczęściej w odnalezionych publikacjach.

¹⁴ ang. *Decision Support Unit*

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W analizie wykazano, [REDACTED] koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu EVE+EXE zamiast EXE są nieznacznie wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 125 955 PLN). Biorąc pod uwagę ograniczenia QALY w wyrażeniu korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania terapii onkologicznych, szczególnie w odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej oraz sposób podejścia do ich oceny efektywności kosztowej przez NICE, PBAC, CADTH nie uwzględniający sztywnego progu opłacalności na poziomie 3XPKB – należy stwierdzić, że zastosowanie EVE+EXE zamiast EXE jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego jakością oraz opcją efektywną kosztowo [14].

Finansowanie ewerolimusu u pacjentów w omawianym wskazaniu w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu raka piersi. Ponadto, finansowanie EVE w skojarzeniu z EXE wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia. (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [67]).

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono trzy publikacje *Xie 2015* [86], *Diaby 2014* [35], *Xie 2013* [85].

W publikacji *Xie 2015* porównano efektywność kosztową schematu EVE+EXE z lekami hormonalnymi stosowanymi w monoterapii: eksemestanem, fulwestranem i tamoksyfenem w leczeniu zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. W tym celu

wykonano model markowa w 10-letnim horyzoncie czasowym, uwzględniający trzy stany: odpowiedź na leczenie/choroba stabilna, progresja choroby i zgon. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami oszacowano na podstawie danych z badania BOLERO-2. Do oszacowania jakości życia posłużono się użytecznościami oszacowanymi za pomocą metody SG analogicznie jak w niniejszej analizie. Ponadto jakość życia została dodatkowo skorygowana o odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (uwzględniono większą jakość życia), w związku z czym użyteczności przyjęte w stanie przed progresją choroby były różne w ramionach odpowiadających poszczególnym terapią. W niniejszej analizie również uwzględniono wzrost jakości życia, jednak przyjęto, że wynika on z długości czasu bez progresji choroby. Ponadto w analizie przedstawionej w publikacji *Xie 2015* uwzględniono spadek użyteczności związany z działaniami niepożądanymi oraz korektę użyteczności oszacowanych za pomocą metody SG tak by odzwierciedlały jakość życia w skali EQ-5D. Należy także zauważyć, że w scenariuszu bazowym uwzględniono wyniki dotyczące skuteczności w ocenie centralnej, która nie była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu. Wyniki analizy *Xie 2015* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69.
Wyniki analizy *Xie 2015*

Autor badania i rok publikacji	Horyzont	Metodyka	Komparator	Wynik zdrowotny (QALY)	Koszt całkowity (USD)	ICUR (USD/QALY)
<i>Xie 2015</i>	Dożywotni	Model Markowa	EVE+EXE	1,99	258 648	n.d.
			EXE	1,60	203 424	138 740*
			FULV	1,82	232 457	157 749*
			TAM	1,69	224 018	115 624*

* wartości przedstawione w publikacji najprawdopodobniej zostały zaokrąglone w związku z czym istnieją pewne różnice pomiędzy wynikami przedstawionymi w tabeli a wynikami uzyskanymi przez podstawienie wyników QALY i kosztów do wzoru na ICUR. Rozbieżności te jednak są niewielkie i zgodne co do rzędu wielkości.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Xie 2015* [86]

W publikacji *Diaby 2014*, przedstawiono analizę kosztów-efektywności, przeprowadzoną na podstawie wyników badania BOLERO-2. W analizie uwzględniono tylko czas przeżycia do progresji choroby, ze względu na fakt, że różnica median długości życia wśród chorych z obu grup (w których stosowano ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem i eksemestan w monoterapii) była nieistotna statystycznie.

Analizę wykonano przy pomocy modelu Markowa uwzględniającego 3 stany: chory stabilny bez zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*), chory stabilny, u którego wystąpiły zdarzenia niepożądane, chory z progresją choroby. Pacjenci, po progresji choroby byli usuwani z modelu. Horyzont czasowy analizy wynosi 120 tygodni. W obliczeniach wzięto pod uwagę koszty konsultacji lekarskiej, leków, leczenia powikłań (stopnia 3 i 4), dodatkowych badań. Jako miarę efektywności przyjęto współczynnik ICER¹⁵:

$$ICER = \frac{Koszt(ewerolimus+eksemestran) - Koszt(eksemestran)}{QAPFW(ewerolimus+eksemestran) - QAPFW(eksemestran)}$$

gdzie QAPFW oznacza czas przeżycia bez progresji choroby skorygowany jakością życia (ang. *Quality Adjusted Progression Free Weeks*) w tygodniach. Według powyższej formuły wartość ICER stanowi dodatkowy koszt, uzyskania jednego tygodnia życia w stanie bez progresji choroby wynikający z zastosowania ewerolimusu. Ponadto w publikacji przedstawiono wartości analogicznych współczynników odpowiadające kosztowi uzyskania jednego roku życia w stanie bez progresji choroby.

Tabela 70.

Wyniki innych analiz ekonomicznych w porównaniu EVE+EXE z komparatorami

Autor badania i rok publikacji	Horyzont	Metodyka	Wynik zdrowotny (QAPFW)	Koszt inkrementalny (USD)	ICER w przeliczeniu na rok w PFS (USD/QAPFW)
<i>Diaby 2014*</i>	Do progresji choroby	Model Markowa	11,88	60 573,16	265 498,5

* dane w dolarach z 2013 roku

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Diaby 2014* [35]

Publikacja *Xie 2013* jest analizą wpływu na budżet, w której oszacowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych w pierwszym roku finansowania leczenia ewerolimusem kobiet po menopauzie, HR+, HER2-, z zaawansowanym rakiem piersi, przyjmujące wcześniej inhibitory aromatazy (np. letrozol lub anastrozol). Autorzy podają całkowity koszt wprowadzenia terapii ewerolimusem (przy założeniu, że opieką zdrowotną objętych jest 1 000 000 ludzi) oraz koszt w przeliczeniu na miesiąc na jednego objętego opieką zdrowotną (PMPM). Wyniki analizy przedstawiono w celach informacyjnych pomimo, że nie jest ona analizą ekonomiczną.

¹⁵ ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności

Populację docelową ewerolimusu podzielono na dwie grupy: (1) kandydaci do objęcia terapią od razu po stwierdzeniu nieskuteczności letrozolu lub anastrozolu, (2) kandydaci otrzymujący wcześniej inną terapię. Liczebność pierwszej grupy oszacowano na 72 chorych natomiast liczebność drugiej grupy na 159 chorych.

Tabela 41.
Wyniki odnalezionej analizy finansowej

Autor badania i rok publikacji	Horyzont	Metodyka	Całkowite roczne koszty na leczenie bez refundacji ewerolimusu (USD)	Całkowite roczne koszty w przypadku refundacji ewerolimusu (USD)	Wynik analizy (USD)
<i>Xie 2013*</i>	1 rok	analiza wpływu na budżet	12 050 083	12 572 419	522 336

* dane w dolarach z 2011 roku

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Xie 2013* [85]

Wyniki publikacji *Xie 2015* i *Diaby 2014* trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce (horyzont czasowy, uwzględnione w modelu stany oraz podejście do modelowania). Publikacja *Xie 2013* jest natomiast analizą wpływu na budżet.

Modelowanie przeżycia całkowitego na podstawie punktu końcowego PFS

W niniejszej analizie podjęto próbę odtworzenia wpływu schematu EVE+EXE stosowanego w I linii leczenia na czas przeżycia całkowitego w analizowanej populacji. W publikacji *Piccart 2014* [65] przedstawiono wskaźnik HR dla populacji szerszej, obejmującej chorych stosujących schemat EVE+EXE **w ramach I linii lub w ramach II linii leczenia**, wynoszący 0,89 (95% CI: 0,73-1,10). Wartość wskaźnika mniejsza od 1 wskazuje jednak na tendencję do obniżenia ryzyka zgonu w populacji chorych stosujących ewerolimus. Dodatkowe uzasadnienie modelowania OS wśród chorych w ramieniu EVE+EXE stanowią różnice w PFS pomiędzy chorymi w I linii leczenia a chorymi niezależnie od linii leczenia (patrz rozdział 8.2.2, Tabela 40). W ocenie lokalnej (centralnej) mediana PFS wyniosła 11,5 (15,24) dla I linii leczenia oraz 7,8 (3,2) niezależnie od linii leczenia. Pokazuje to, że włączenie drugiej linii leczenia znacznie pogarsza obserwowane mediany, należy zatem przypuszczać, że chore w drugiej linii leczenia są w gorszym stanie zdrowia, co może mieć znaczenie także w przypadku przeżycia całkowitego.

Powyższy problem starano się rozwiązać, poprzez przyjęcie założenia o istnieniu związku pomiędzy obserwowanym PFS a OS w analizowanej populacji. Odnaleziono dokument opracowany przez Zespół Wspomagania Decyzji NICE (*Davis 2012 [32]*) zawierający rekomendacje do oceny analiz ekonomicznych wykorzystujących takie założenie. W dokumencie tym wskazano trzy często stosowane metody pozwalające na uwzględnienie wpływu PFS na OS:

- ⊗ inkrementalny OS jest równy inkrementalnemu PFS,
- ⊗ inkrementalny OS jest proporcjonalny do inkrementalnego PFS,
- ⊗ krzywe OS i PFS są modelowane niezależnie dla interwencji i komparatora.

Pierwsza metoda jest nierealistyczna ponieważ progresja choroby i zgon to wykluczające się zdarzenia.

W drugiej metodzie, przyjmuje się arbitralnie założenie, że inkrementalny wzrost OS stanowi frakcję wzrostu PFS. Założenie to, może zostać poparte dowodami w postaci korelacji pomiędzy OS i PFS w analizowanej populacji oraz przeprowadzoną analizą regresji.

Trzecia metoda pozwala na uniknięcie formalnych założeń o związku pomiędzy OS i PFS, jednak może prowadzić do problemów takich jak uzyskanie przecinających się krzywych OS i PFS. Należy także zwrócić uwagę, na ograniczenia w dostępności danych klinicznych dla chorych leczonych poszczególnymi lekami w różnych liniach leczenia, co uniemożliwia przeprowadzenie takiej analizy.

Metoda zastosowana w niniejszej analizie należy do drugiej grupy. Krzywą OS dla grupy kontrolnej modelowano w oparciu o wyniki badania *BOLERO-2 (Piccart 2014)*. Różnice w medianie PFS, o których pisano powyżej, dla grupy kontrolnej są znacznie mniejsze niż w przypadku grupy badanej. Przy założeniu istnienia związku pomiędzy PFS i OS, można użyć tych danych jako wzorca dla funkcji przeżycia całkowitego uwzględnionej w analizie a następnie modelować współczynnik HR obrazujący różnicę w przeżyciu pomiędzy grupą badaną oraz grupą kontrolną. To rozwiązanie prowadzi do wniosku, że inkrementalny OS jest proporcjonalny do inkrementalnego PFS.

Zgodnie z rekomendacjami *Davis 2012* analizy ekonomiczne wykorzystujące założenie o związku pomiędzy PFS i OS powinny zawierać przegląd systematyczny publikacji badających

związek pomiędzy PFS i OS w określonych warunkach, precyzyjnie opisaną metodę kwantyfikacji dodatkowych korzyści w przeżyciu całkowitym oraz rozbudowaną analizę wrażliwości.

W ramach przeglądu systematycznego publikacji do oceny związku pomiędzy PFS i OS przedstawionego w rozdziale 15.3 odnaleziono 9 artykułów spełniających kryteria włączenia: *Beauchemin 2014* [5], *Bowater 2008* [9], *Burzykowski 2008* [13], *Hackshaw 2005* [40], *Matsubara 2011* [53], *Miksd 2008* [55], *Petrelli 2014* [64], *Sherill 2008* [70] oraz *Templeton 2015* [80].

Tabela 41.
Publikacje odnalezione w ramach przeglądu badań do oceny związku pomiędzy PFS i OS

Publikacja	Populacja	Technologie medyczne	Metodyka	Istotne wnioski
<i>Beauchemin 2014</i>	Przerzutowy rak piersi	Terapie stosowane w leczeniu przerzutowego raka piersi albo najlepsze leczenie wspomagające	Włączono 144 badania. Punkty końcowe: PFS, TTP ¹⁶ .	Wzrost inkrementalnego PFS o 1 miesiąc poprawia inkrementalny OS przeciętnie o 1,73 (95% CI: 1,307-2,198) miesięcy. Korelacja pomiędzy inkrementalnym OS a inkrementalnym PFS wynosiła 0,427 (P-value < 0,01)
<i>Bowater 2008*</i>	Przerzutowy rak piersi	chemioterapia	Włączono 34 badania randomizowane. Punkty końcowe: procentowa zmiana PFS.	Korelacja pomiędzy zmianą PFS a zmianą PPS wyrażonymi w procentach nie są istotne statystycznie
<i>Burzykowski 2008</i>	Przerzutowy rak piersi, pierwsza linia leczenia	Antracykliny i taksany stosowane w skojarzeniu lub monoterapii	Punkty końcowe: PFS, TTP	Korelacja pomiędzy HR PFS a HR OS wynosi 0,48 i nie jest istotna statystycznie (95% CI: -0,46-1,40)
<i>Hackshaw 2005</i>	Zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, I linia leczenia	Wielolekowa chemioterapia oparta na antracyklinach	42 badania randomizowane	Odnaleziono statystycznie istotną relację pomiędzy HR OS a stosunkiem median PFS w obu

¹⁶ ang. *time-to-progression* – czas do progresji choroby. Różnica pomiędzy PFS a TTP polega na tym, że zgony są rejestrowane jako zajście zdarzenia w ramach PFS, podczas gdy w ramach TTP nie są one uwzględniane [70].

Publikacja	Populacja	Technologie medyczne	Metodyka	Istotne wnioski
				ramionach (p-value < 0,001)
<i>Matsubara 2011</i>	Przerzutowy rak piersi oporny na leczenie antracyklinami i taksanami. Odsetek chorych po menopauzie 66,7%, odsetek chorych w stadium IIIB – 3,3%, w stadium IV – 26,7%, z HER2-dodatnim	Trastuzumab, kapecytabina	Próba licząca 100 chorych, uczestniczących w badaniu klinicznym II fazy. Punkty końcowe: PFS, PPS, odpowiedź na leczenie	Związek pomiędzy medianą PFS i OS nie był istotny, HR wynosi 0.93 (95% CI: 0,81-1,07)
<i>Miksad 2008</i>	Co najmniej 80% chorych na zaawansowanego raka piersi	Antracykliny i taksany	Włączono 17 badań randomizowanych uwzględniających punkty końcowe: PFS	Wpływ HR PFS na HR OS jest statystycznie istotny (w podgrupie antracyklin p-value = 0.0019, w podgrupie taksanów p-value = 0.012).
<i>Petrelli 2014</i>	Przerzutowy rak piersi, I linia leczenia celowanego	Antracykliny, taksany, trastuzumab, temsirolimus, iniparib, bewacyzumab, letrozole i inne.	Włączono 20 badań randomizowanych III fazy, uwzględniających punkty końcowe: PFS i TTP.	Korelacja pomiędzy HR PFS/TTP a OS wynosi 0,73 (95% CI: 0,719-0,738, p-value < 0,00001). Korelacja w podgrupie chorych z HER2 ujemnym 0,67.
<i>Sherill 2008</i>	Wyłącznie przerzutowy rak piersi	Antracykliny, chemioterapia, hormonoterapia, taksany, leki biologiczne, placebo	Włączono 67 systematycznie odnalezionych badań randomizowanych, uwzględniających punkty końcowe: TTP i PFS	W grupie 67 badań korelacja pomiędzy medianą TTP/PFS a OS wynosi 0,38, natomiast nachylenie krzywej regresji dla HR PFS i HR OS wynosi 0,32 i jest istotne statystycznie. W podgrupie 12 badań uwzględniających wyłącznie leczenie hormonalne nachylenie wynosi 0,58, co wskazuje na silniejszy związek pomiędzy efektami leczenia.
<i>Templeton 2015</i>	Przerzutowy rak piersi (prawdopodobnie uwzględniano także badania z populacją mieszaną tj. zaawansowanym i	b.d.	Włączono 34 badania uwzględniające punkty końcowe: TTP, PFS	Współczynnik korelacji Pearsona pomiędzy HR dla OS a HR dla PFS/TTP wynoszącą 0,52 (p-value = 0,003), co

Publikacja	Populacja	Technologie medyczne	Metodyka	Istotne wnioski
	przerzutowym rakiem piersi)			wskazuje na istnienie umiarkowanego istotnego statystycznie związku pomiędzy punktami końcowymi.

* w publikacji *Bowater 2008* analizowano wyłącznie związek pomiędzy PFS a PPS, jednak dla celów informacyjnych zdecydowano się przedstawić również wyniki tej analizy

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że w większości publikacji wykazano istnienie statystycznie istotnego związku pomiędzy PFS i OS, co stanowi argument za słusznością założeń i obranego sposobu modelowania. W 5 publikacjach zawarto informacje wystarczające do oszacowania HR dla OS w populacji docelowej na podstawie danych z badania BOLERO-2.

Wybraną metodę oszacowania dodatkowych korzyści w przeżyciu całkowitym oraz wartości estymowanych HR przedstawiono w rozdziale 8.2.3. Wpływ przyjętych założeń na wynik omówiono w rozdziale 10.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

W przypadku porównania EVE+EXE vs. EXE

[redacted]

[redacted]

[redacted] HR estymowany przy pomocy publikacji *Hackshaw 2005* [40] skutkuje spadkiem wartości ICUR o ok. 8%. Z kolei modelowanie przy pomocy publikacji *Sherill 2008* powoduje wzrost wartości ICUR o ok. 42%.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej należy rozważyć odmienne podejście do oceny efektywności kosztowej leków, które dopuściłoby na odejście od sztywnego progu opłacalności na poziomie 3xPKB. W innym przypadku dostęp chorych do

skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

Rak piersi uznany jest za najczęściej występujący nowotwór złośliwy u kobiet i obecnie stanowi rugą nowotworową przyczynę zgonu w Polsce. Głównym celem leczenia nowotworów w zaawansowanym stadium jest uzyskanie lub utrzymanie dobrej jakości życia, zapobieganie wystąpieniu lub zmniejszenie nasilenia objawów oraz wydłużenie czasu przeżycia. Paliatywny charakter leczenia uzasadnia wybór hormonoterapii jako najważniejsze postępowanie u chorych z ekspresją receptorów hormonalnych, bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych. W ramach leczenia kobiet po menopauzie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, bez objawowego zajęcia narządów mięszowych, w przypadku wystąpienia nawrotu po zastosowaniu niesteroidowego inhibitora aromatazy (letrozol lub anastrozol) w ramach uzupełniającej terapii, rozważane jest wdrożenie I linii leczenia systemowego m.in. ewerolimusem skojarzonym z eksemestanem, którego finansowanie może stanowić istotną praktykę kliniczną w Polsce, wpływającą na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz poprawę jakości życia chorych.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** kobiety po menopauzie chore na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu;¹⁷
- ⊕ **metodyka:** lata życia skorygowane o jakość, jakość życia badana przy użyciu formularza EQ-5D¹⁸.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

¹⁷

¹⁸ Z uwagi na dużą liczbę publikacji dotyczących raka piersi w pierwszym etapie przeglądu do jakości życia przyjęto, że włączone zostaną jedynie badania wykorzystujące kwestionariusz EQ-5D, preferowany przez NICE. Strategię wyszukiwania zaprojektowano tak, aby odnaleźć badania wykorzystujące tą metodę.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2015.

Źródło: opracowanie własne

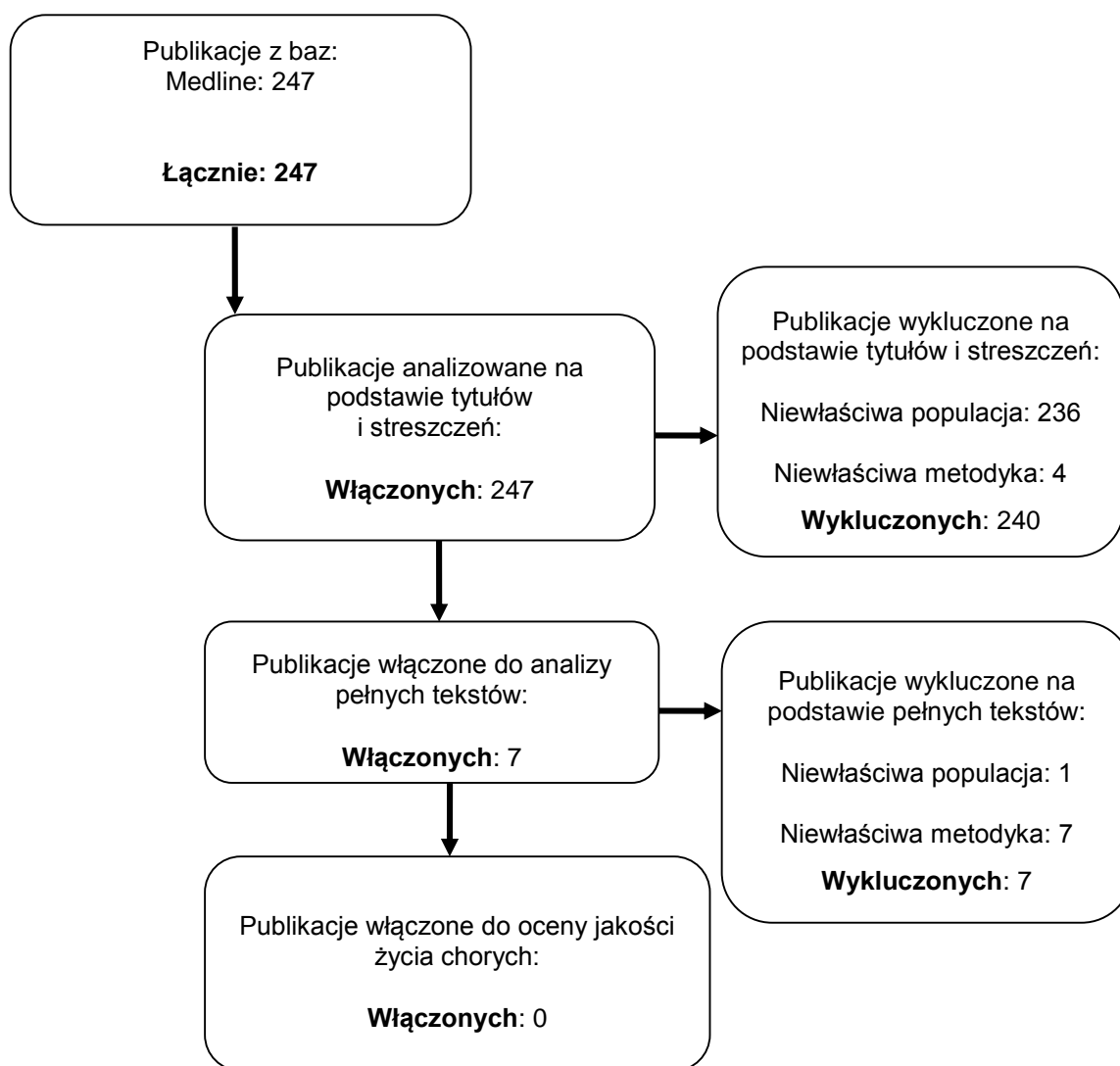
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (AK, MD). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (DŁ) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 4.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [66]

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 240 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 7 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów okazało się, że żadna publikacja nie spełnia przyjętych na początku kryteriów.

15.1.4. Powtórna selekcja badań

W związku z brakiem odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia w pierwszym etapie przeglądu systematycznego, uznano za konieczne rozszerzenie kryteriów włączenia związanych zarówno z populacją jak i metodyką analizy. Kryteria, według których przeprowadzono powtórny selekcję przedstawiono poniżej:

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** kobiety chore na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi,
- ⊕ **metodyka:** lata życia skorygowane o jakość, jakość życia badana przy użyciu jednej z następujących metod: formularz EQ-5D, TTO (ang. *Time-Trade-Off*), SG (ang. *Standard Gamble*).

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Badanie formularzem EQ-5D składa się z dwóch części: opisowej i wizualnej. W wizualnej badani oceniają swój stan zdrowia w 5 obszarach: mobilność, samodzielność, czynności życia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdym obszarze mają do wyboru odpowiedzi: brak problemów, trochę problemów, duże problemy. W części wizualnej badani oceniają swój stan zdrowia poprzez zaznaczenie krzyżyka w odpowiednim miejscu pomiędzy najlepszym możliwym stanem zdrowia, a najgorszym możliwym stanem zdrowia.

W badaniu metodą TTO, ankietowany musi odpowiedzieć na pytanie na ile lat życia w pełnym zdrowiu zamieniłby 10 lat życia w swoim obecnym stanie zdrowia.

Metoda SG polega na przedstawieniu ankietowanemu wyboru: mając określony z góry czas życia może:

- ⊕ pozostać w swoim obecnym stanie zdrowia lub
- ⊕ zagrać w grę w której może odzyskać pełne zdrowie, albo umrzeć od razu.

Zadanie polega na ustaleniu prawdopodobieństwa wygranej, przy której ankietowany zdecyduje się zaryzykować.

W związku z opisanymi powyżej zmianami wprowadzono następujące zmiany do strategii wyszukiwania:

Tabela 72.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 02.07.2015.

Źródło: opracowanie własne

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (AK, MD). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (DŁ) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Dodatkowo, przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania tej bazy zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 73.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

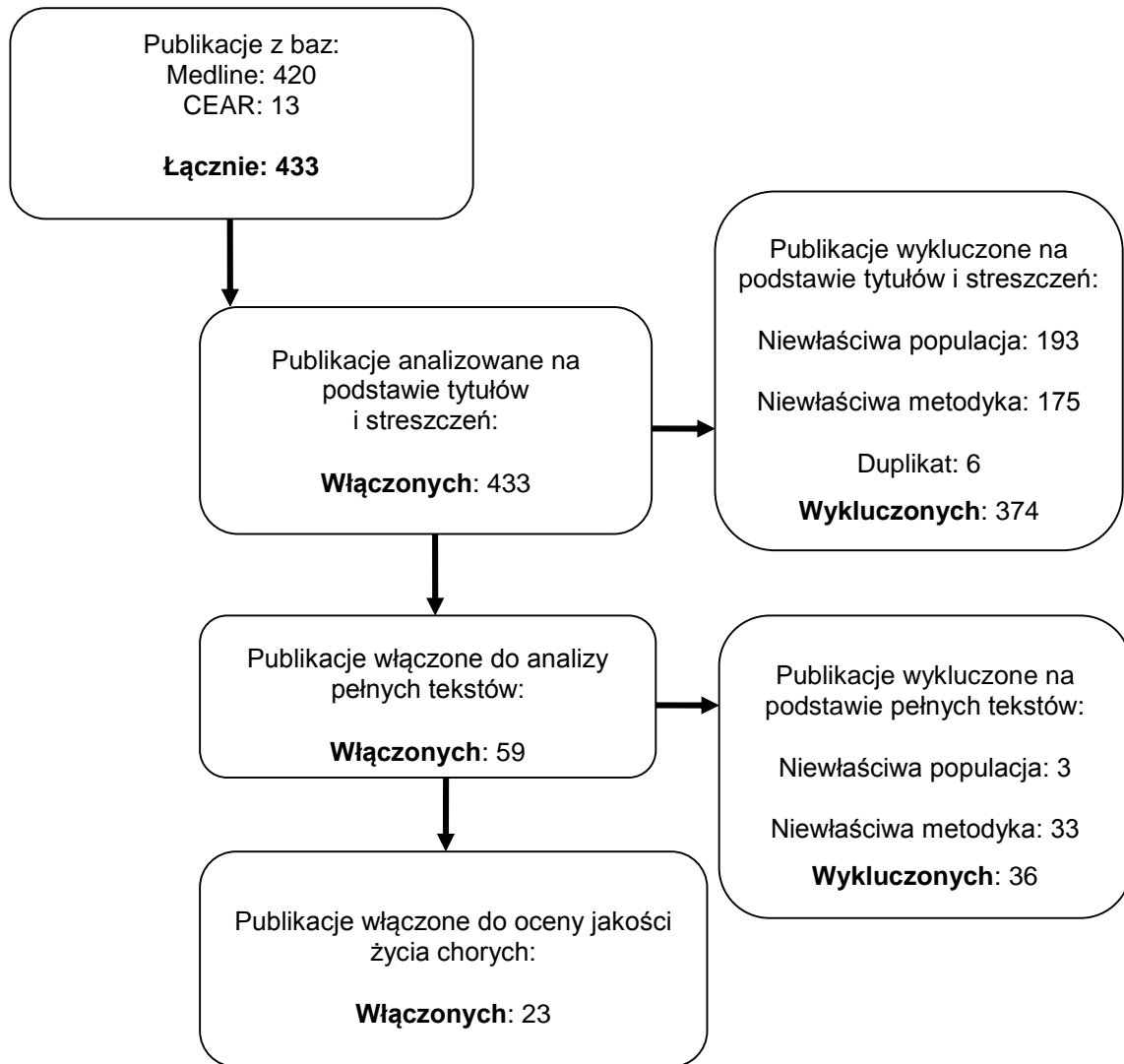
Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 03.07.2015

Źródło: opracowanie własne

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 5.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [66]

15.1.5. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 232 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 23 publikacji: *Alba 2013* [3], *Benedict 2009* [7], *Brown 1998* [10], *Brown 2001* [11], *Das 2013* [31], *Dedes 2009* [33], *Delea 2012* [34], *Dranitsaris 2000* [36], *Elkin 2004* [38], *Frias 2010* [39], *Jones 2004* [43], *Lazzaro 2013* [44], *Le 2009* [45], *Li 2001* [47], *Lidgren 2008* [48], *Lloyd 2006* [49], *Lopes 2013* [50], *Machado 2012* [51], *Marchetti 2004* [52], *Montero 2012* [57], *Sherrill 2008* [71], *Verma 2005* [84] oraz *Xie 2015* [86].

Wszystkie odnalezione publikacje są to analizy ekonomiczne, w których podano wartości parametrów opisujących jakość życia chorej na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w stanach PFS lub PROG. Dane te pochodzą różnych źródeł: najczęściej z innych publikacji, w tym analiz ekonomicznych, rzadziej z własnych badań jakości życia przeprowadzonych przez autorów publikacji. W związku z powyższym istotną trudnością okazała się weryfikacja metodyki na podstawie której oceniono jakość życia w publikacjach zarówno włączonych jak i tych, które wykluczono. W przypadku gdy autorzy nie podali w pełnym tekście informacji na temat metody zastosowanej do oceny jakości życia sprawdzano pozycje bibliograficzne wymienione w publikacji, tak by na ich podstawie sklasyfikować którą z następujących metod stosowano: formularz EQ-5D, TTO, czy SG¹⁹.

Poniżej przedstawiono zestawienie wartości wybranych z powyższych publikacji. Uwzględniono w nim, jedynie wartości odpowiadające stanom opisanym jako *choroba stabilna*, *brak progresji choroby*, *odpowiedź na leczenie*, *progresja choroby*. W niektórych publikacjach podano kilka wartości odpowiadających dla danego stanu. W takim przypadku w tabeli podano średnią arytmetyczną z tych wartości. W zestawieniu nie ujęto szeregu innych wartości opisujących jakość życia, np. związanych z niektórymi specyficznymi działaniami

¹⁹ Publikacje, w przypadku których zarówno w pełnym tekście nie podano metodyki jak i nie możliwe było określenie jej na podstawie pozycji bibliograficznych nie zostały włączone do analizy.

niepożądanymi technologii medycznych ocenianych w tych publikacjach, ponieważ nie są one porównywalne.

Tabela 74.
Użyteczności w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

Metoda	Nazwa publikacji	Choroba stabilna, brak progresji choroby	Odpowiedź na leczenie	Progresja choroby	Terminalna faza choroby nowotworowej
EQ-5D	<i>Delea 2012</i> [34]	0,694	b.d.	0,472	b.d.
EQ-5D	<i>Lidgren 2008</i> [48]	0,685	b.d.	0,49	b.d.
EQ-5D	<i>Machado 2012</i> [51]	0,694	b.d.	0,472	b.d.
EQ-5D	<i>Sherrill 2008b</i> [71]	0,66	b.d.	0,41	0,35
SG	<i>Alba 2013</i> [3]	0,65	0,81	0,45	b.d.
SG	<i>Benedict 2009</i> [7]	0,72	0,79 (wzrost użyteczności o 0,07)	0,45	0,23
SG	<i>Brown 1998</i> [10]	0,7	0,84	0,49	0,13
SG	<i>Brown 2001</i> [11]	0,62	0,84	0,33	b.d.
SG	<i>Das 2013</i> [31]	0,7733	b.d.	0,4964	b.d.
SG	<i>Elkin 2004</i> [38]	0,70	0,84	0,49	b.d.
SG	<i>Frias 2010</i> [39]	0,62	0,84	0,45	b.d.
SG	<i>Jones 2004</i> [43]	0,62	0,84	0,48 ²⁰	b.d.
SG	<i>Lazzaro 2013</i> [44]	0,65	0,81	0,45	b.d.

²⁰ Średnia z wartości wskazanych w publikacji: 0,39; 0,41, 0,65

Metoda	Nazwa publikacji	Choroba stabilna, brak progresji choroby	Odpowiedź na leczenie	Progresja choroby	Terminalna faza choroby nowotworowej
SG	<i>Le 2009</i> [45]	0,70	0,84	0,5	b.d.
SG	<i>Li 2001</i> [47]	0,73	b.d.	0,39	b.d.
SG	<i>Lloyd 2006</i> [49]	0,72	0,79 (wzrost użyteczności o 0,075) ⁰	0,45 (obniżka użyteczności o 0,27) ⁰	b.d.
SG	<i>Lopes 2013</i> [50]	0,715	0,79 (wzrost użyteczności o 0,075)	0,443	0,190
SG	<i>Montero 2012</i> [57]	0,715	0,79 (wzrost użyteczności o 0,075)	0,443	0,19
SG	<i>Verma 2005</i> [84]	0,73 ²¹	b.d.	0,48 ²²	b.d.
SG	<i>Xie 2015</i> [86]	0,748 ²³	0,869 (wzrost użyteczności o 0,121)	0,482	b.d.
TTO	<i>Dedes 2009</i> [33]	0,61	b.d.	0,26	b.d.
TTO	<i>Dranitsaris 200</i> [36]	0,8	0,66 ²⁴	0,45	b.d.
TTO	<i>Marchetti 2004</i> [52]	0,8	b.d.	0,45	0,19

Zródło: opracowanie własne

²¹ Średnia z wartości wskazanych w publikacji: 0,81; 0,75; 0,62

²² Średnia z wartości wskazanych w publikacji: 0,39; 0,41; 0,65

²³ W publikacji podano wartości odpowiadające stanowi stabilny/odpowiedź na leczenie oszacowane jako średnia ważona użyteczności w stanie stabilnym i odpowiedź na leczenie w ramieniu EVE+EXE i EXE wynoszące odpowiednio 0,756 oraz 0,748. Jako wagi wykorzystano odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie z publikacji *Beselga 2012*, wynoszące odpowiednio 7% i 0,4% (w ocenie centralnej) [4]. Na tej podstawie można wyznaczyć wartości odpowiadające poszczególnym stanom wykonując następujące obliczenia: wzrost użyteczności w związku z odpowiedzią na leczenie = $(0,756 - 0,748) / (7\% - 0,4\%)$; użyteczność w stanie choroba stabilna = użyteczność w ramieniu EVE+EXE - 7% * wzrost użyteczności w związku z odpowiedzią na leczenie. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli.

²⁴ Średnia z wartości wskazanych w publikacji: 0,64; 0,67; 0,67

Powyższe zestawienie pokazuje, że najpopularniejszą wśród włączonych publikacji metodą pomiaru jakości życia była SG (15 publikacji), następnie kwestionariusz EQ-5D (4 publikacje) i metoda TTO (3 publikacje). Użyteczności w poszczególnych publikacjach są zbliżone, co wynika z tego, że wiele z nich korzystało z tych samych źródeł. Użyteczności dla stanu *choroba stabilna* znajdują się w przedziale od 0,61 do 0,80, natomiast dla stanu *progresja choroby* leżą w przedziale od 0,26 do 0,50. Wartości dla stanu *terminalna faza choroby nowotworowej* znajdują się w przedziale od 0,13 do 0,35.

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na kobiety po menopauzie chore na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy;
- ⊕ **interwencja:** podawanie ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestranem;
- ⊕ **komparatory:** podawanie eksemestranu w monoterapii;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, minimalizacji kosztów lub inne analizy kosztowe lub finansowe, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 75.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2015

Źródło: opracowanie własne

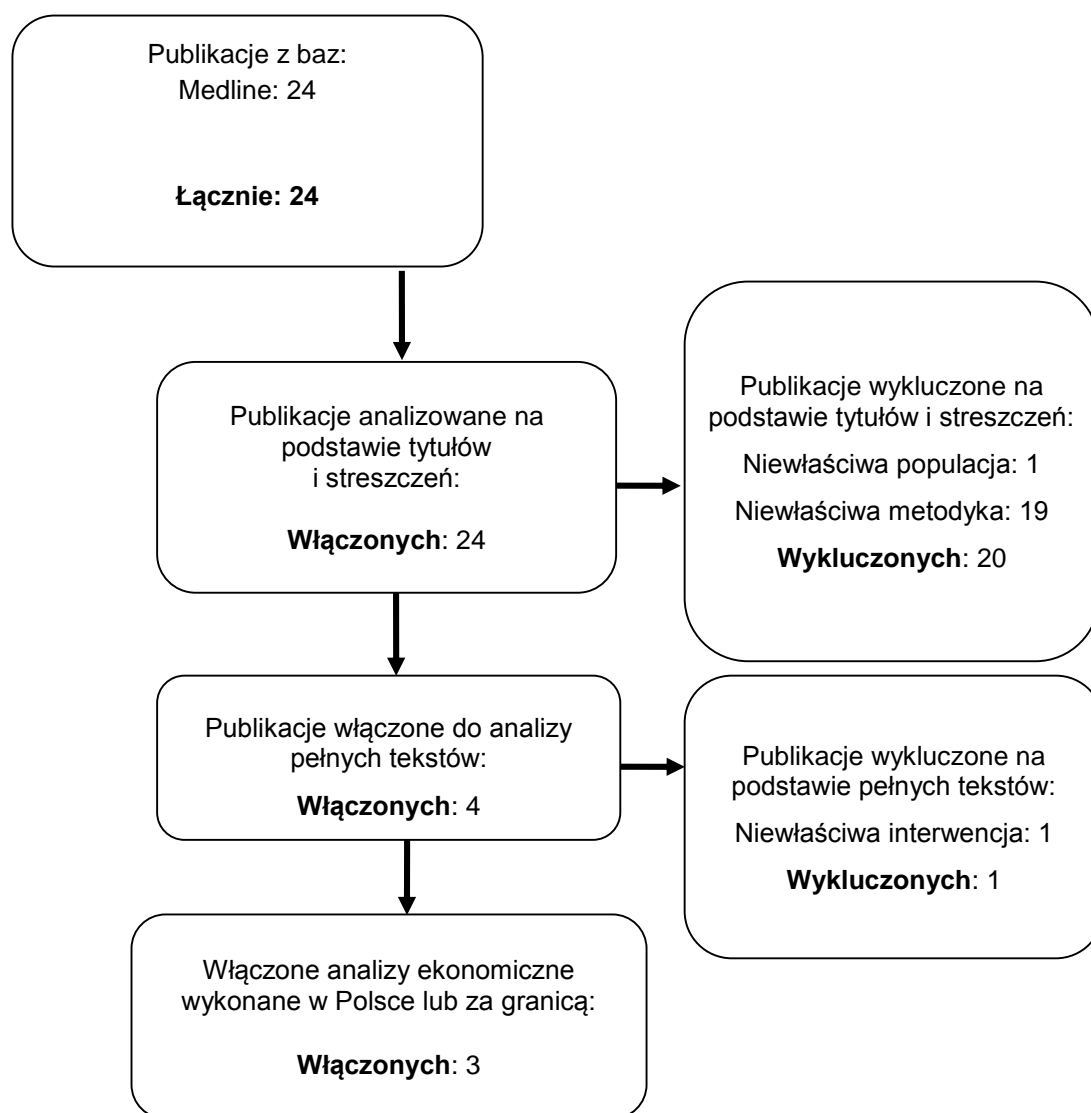
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (AK, MD). W

przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (DŁ) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 6.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [66]

15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 24 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Xie 2015* [86], *Lewis 2015* [46], *Diaby 2014* [35], *Xie 2013* [85].

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 4 inne analizy ekonomiczne: *Xie 2015* [86], *Lewis 2015* [46], *Diaby 2014* [35], *Xie 2013* [85].

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny związku pomiędzy PFS a OS

W niniejszej analizie zaistniała potrzeba modelowania OS na podstawie PFS z badania BOLERO-2.

15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** kobiety chore na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi;
-

- ⊕ **metodyka:** badania, w których analizowano związek pomiędzy przeżyciem wolnym od progresji choroby a czasem przeżycia całkowitego, za pomocą metod statystycznych umożliwiających przedstawienie go w postaci liczbowej

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.3.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 76.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 02.07. 2015

Źródło: opracowanie własne

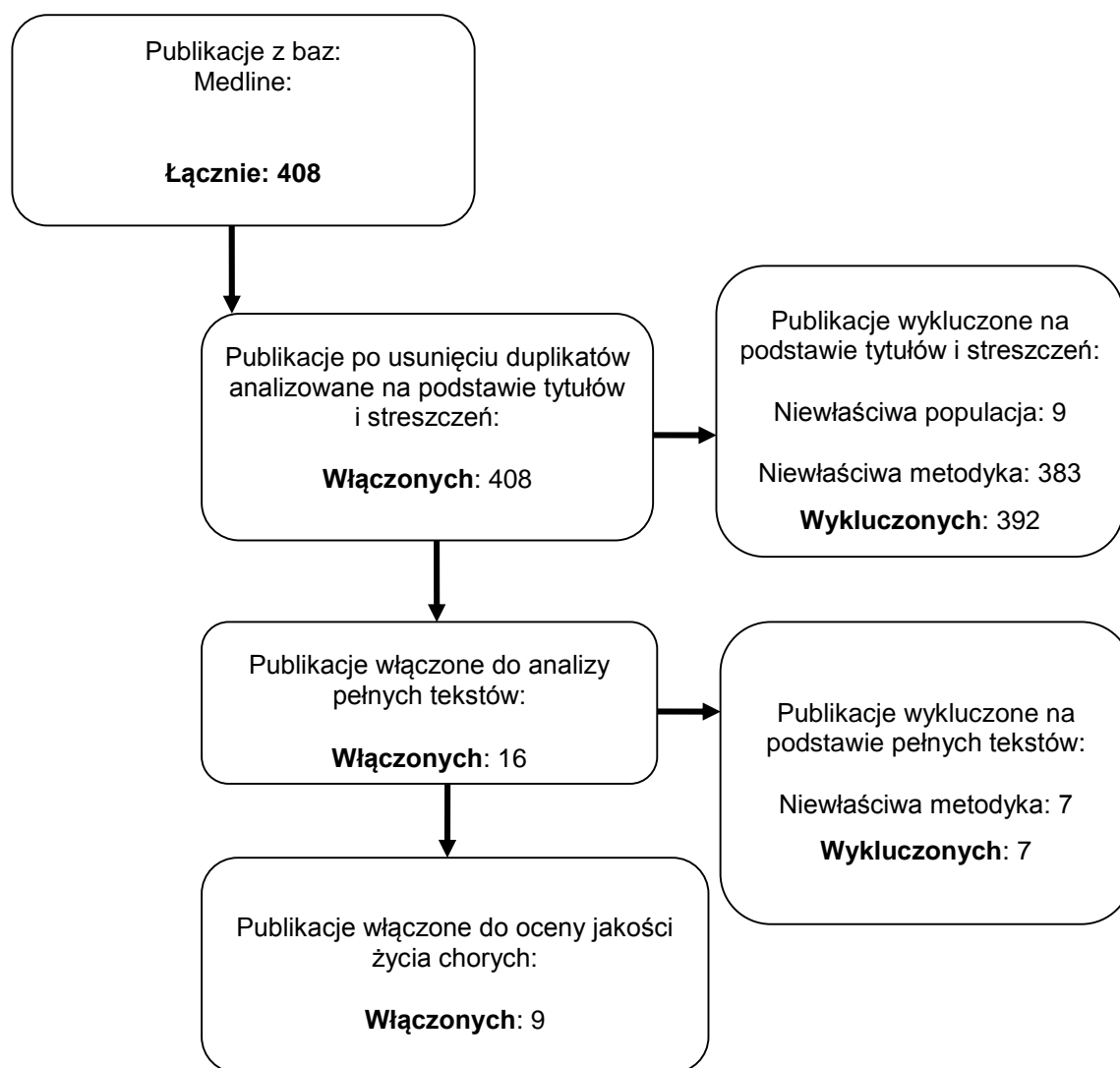
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających przedstawienie w postaci liczbowej związku pomiędzy PFS a OS w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

15.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań oceniających związek pomiędzy PFS i OS zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań oceniających związek pomiędzy PFS i OS



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [66]

15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 386 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 16 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji do oceny związku pomiędzy PFS i OS.

15.3.5. Metodyka włączonych badań oceniających związek pomiędzy PFS i OS

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 8 publikacji do oceny związku pomiędzy PFS i OS: *Beauchemin 2014* [5], *Bowater 2008* [9], *Burzykowski 2008* [13], *Hackshaw 2005* [40], *Matsubara 2011* [53], *Miksad 2008* [55], *Petrelli 2014* [64], *Sherill 2008* [70] oraz *Templeton 2015* [80].

Wyniki wskazanych powyżej analiz przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

15.4. Wyniki badania ankietowego

ANKIETA

LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI

Zwracamy się z prośbą o udzielenie istotnych informacji, dotyczących populacji oraz sposobu leczenia chorych na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych (ER-dodatnich), bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu *HER2* (HER2-ujemnych), kobiet po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych (ang. *visceral crisis*)²⁵, u których doszło do

²⁵objawowe zajęcie narządów mięsaszowych (ang. *visceral crisis*) definiowane jako poważne pogorszenie funkcji narządów mięsaszowych oraz gwałtowny postęp choroby.

nawrotu choroby w trakcie lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii (populacja docelowa).

Wyniki ankiety zostaną uwzględnione w raporcie oceny technologii medycznej dla leku Afinitor®, którego substancją czynną jest ewerolimus, stosowanego w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których stwierdzono nawrót podczas lub po terapii adjuwantowej, w populacji opisanej powyżej. Ewerolimus w analizowanym wskazaniu stosowany jest w ramach terapii skojarzonej z eksemestanem.

Zgodnie z ustaleniami pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a Europejską Agencją Leków, określenie **brak objawowego zajęcia narządów mięszowych** w analizowanym wskazaniu u chorych na hormonozależnego raka piersi dotyczy populacji kobiet, u których **chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną**.

Jednocześnie chcielibyśmy podkreślić, iż Państwa ocena nie będzie publicznie wykorzystana w celu bezpośredniej konfrontacji z opiniami innych specjalistów z danej dziedziny.

15.4.1. Ekspert nr 1

1. Odsetek nowych chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) i brak nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-ujemnego).....70%.....
2. Prosimy o podanie odsetka chorych we wskazanej populacji docelowej (uznając ją za 100%), które stosowałyby ewerolimus z przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji.

Rok	I rok	II rok	III rok
██████████	████	████	████

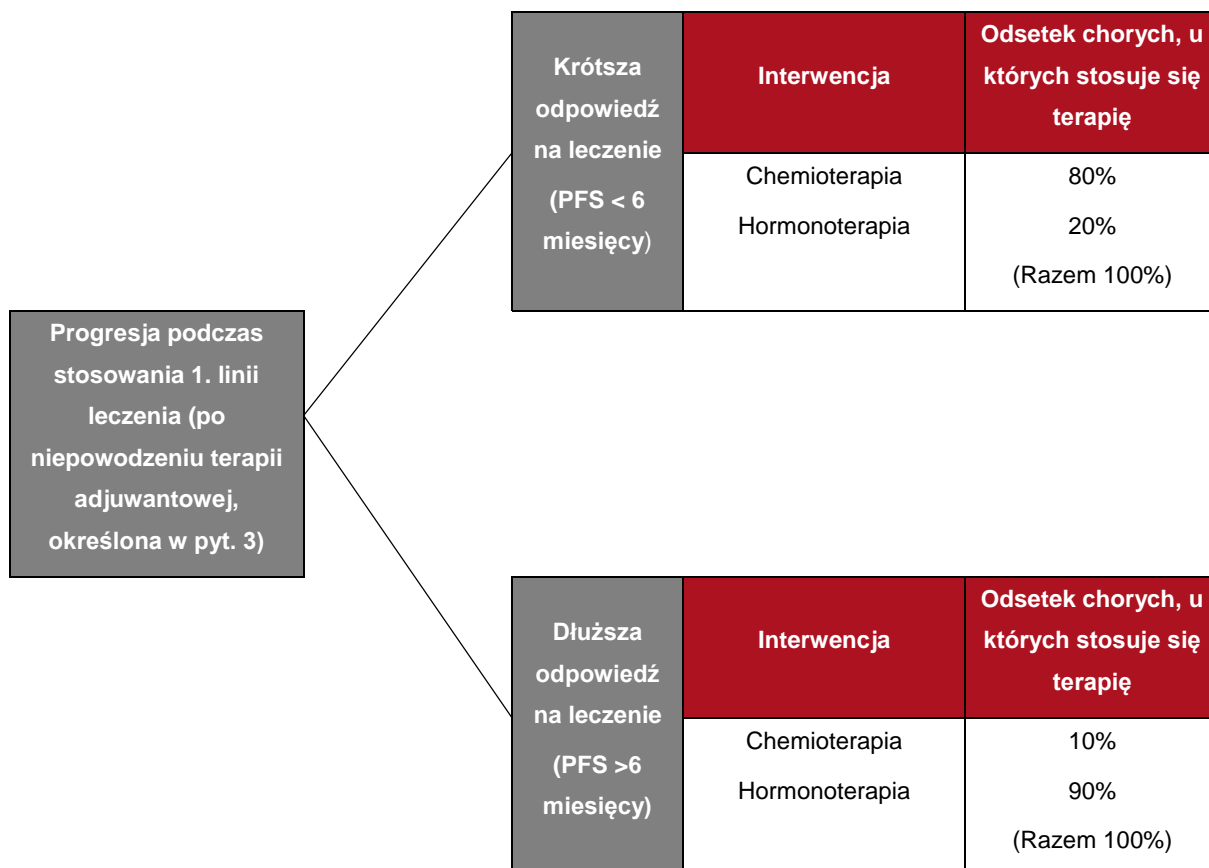
3. Jakie terapie stosują Państwo **obecnie w 1. linii leczenia** chorych na zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatni), bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji *HER2* (HER2-ujemny), po menopauzie, **bez objawowego zajęcia narządów mięszowych** (gdy chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną), u których doszło do nawrotu choroby

podczas lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

Interwencja	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Czy ewerolimus stosowany w skojarzeniu z eksemestanem byłby <u>alternatywa</u> , gdyby był refundowany?	Podanie leku: porada ambulatoryjna / hospitalizacja
Eksemestan	30%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
Fulwestrant	30%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
Tamoksyfen	30%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
Inny niesteroidowy inhibitor aromatazy	0%	Tak/Nie	
Chemioterapia	10%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
RAZEM	100%		

4. a) Jakie leczenie stosują Państwo po progresji choroby, która nastąpiła podczas terapii wymienionych przez Panią/Pana w poprzednim pytaniu? W poniższym diagramie prosimy o wskazanie terapii stosowanych w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w przypadku, gdy uzyskano dłuższą odpowiedź na leczenie (czas wolny od progresji choroby, dalej PFS, wyniósł co najmniej 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia) oraz w przypadku, gdy uzyskano krótką odpowiedź na leczenie (PFS wyniósł mniej niż 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia)²⁶.

²⁶Cardoso F, Costa A, Norton L i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Ann Oncol 2014; 25: 1871-1888.



b) KRÓTSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS < 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1.linii (PFS < 6 miesięcy) oraz uzupełnienie tabeli.

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie
Chemioterapia	Doksorubicyna.....	35%	5 m-cy, 20-30 mg/tydzień i.v.
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	30%	5 m-cy, 80 mg/m ² /tydzień
	Docetaksel.....	0%
	Kapecytabina.....	30%	5 m-cy, 2 500 mg/m ² / przez 14 dni co 21 dni
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	5%	60-80 mg/m ² /tydzień
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	0%
	Schematy wielolekowe ogółem ²⁷	0%	n.d.
Inne (jakie?)%	
		(Razem 100%)	
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	10%	4 m-ce, 20 mg/dobę
	Fulwestrant.....	50%	4 m-ce, 500 mg i.m. (1, 14., 28. dzień, następnie co 4 tyg.)
	Eksemestan.....	40%	4 m-ce, 25 mg/dobę
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
		(Razem 100%)	

²⁷ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku **uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS < 6 miesięcy)**.

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące **schematy wielolekowe**, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat chemioterapii wśród chorych leczonych schematami <u>wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²		
inny	Docetaxel 75 mg/m ² + CTX 800 mg/m ²		
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * – inny schemat złożony z leków doustnych

c) DŁUŻSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS > 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dawka dobową, średnia czas terapii w miesiącach
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	60%	5 m-cy, 20-30 mg/tydzień i.v.
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	30%	5 m-cy, 80 mg/m ² /tydzień
	Docetaksel.....	0%
	Kapecytabina.....	10%	5 m-cy, 2 500 mg/m ² /przez 14 dni co 21 dni
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	0%
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	0%
	Schematy wielolekowe ogółem ²⁸	0%	n.d.
Inne (jakie?)%	
	(Razem 100%)		
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	0%
	Fulwestrant.....	60%	7 m-cy, 500 mg i.m. (1, 14., 28. dzień, następnie co 4 tyg.)
	Eksemestan.....	40%	7 m-cy, 25 mg/dobę
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
	(Razem 100%)		

²⁸ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku **uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)**.

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące **schematy wielolekowe**, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat wśród chorych leczonych schematami wielolekowymi
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² + kapecytabina 1650 mg/m ²		
inny	Docetaxel 75mg/m ² + CTX 800 mg/m ²		
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * - inny schemat złożony z leków doustnych

5. Prosimy o wskazanie technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji w ramach leczenia wspomagającego w okresie dożywotnym (1. i kolejne linie leczenia). W przypadku, gdy udzielenie takich odpowiedzi byłoby niemożliwe, prosimy o zaznaczenie do jakiego okresu odnoszą się Pani/Pana odpowiedzi. Odsetki nie muszą sumować się do 100%.

Leczenie/procedury wspomagające	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Kwas zoledronowy	4 mg co 4-5 tyg / 36 m-cy, i.v.	40%
Kwas pamidronowy	0	0%
Kwas klodronowy	1,6 g/dobę / 36 m-cy	2%
Pegfilgrastym	0%
Filgrastym	0%
Teleradioterapia paliatywna	5 frakcji – 5 dni (hospitalizacja)	30%
Ondansetron	8 mg, tabl, w trakcie chemioterapii, 24 m-cy	70%

Okres:.....3-4 lata.....

6. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia nasilenia), wywołanych przez terapie onkologiczne stosowane obecnie w ramach 1. i 2. linii leczenia (wymienione w punktach 3., 4b. i 4c.) u chorych, które w niniejszej ankiecie stanowią populację docelową.

Działanie niepożądane	Leki stosowane w ramach leczenia działań niepożądanych (najczęściej stosowane leki objawowe wraz z odsetkami chorych, które je stosują; możliwość podania kilku terapii objawowych w każdym z działań niepożądanych)	Dawkowanie leku objawowego	Czas leczenia objawowego	Liczba wizyt lekarskich z powodu leczenia jednego epizodu działania niepożądanego
Niedokrwistość	Koncentrat krwinek czerwonych Steroidy – Encorton® Tardyferon® (żelazo)	2 jednostki 5-20 mg/dobę 2 tabl./dobę	2 dni Codziennie Codziennie	Hospitalizacja 2 wizyty 3 wizyty
Małopłytkowość	Steroidy – Encorton®	5-20 mg/dobę	Codziennie	2 wizyty
Neutropenia	Steroidy – Encorton®	5-20 mg/dobę	Codziennie	2 wizyty
Gorączka neutropeniczna	Czynnik wzrostu granulocytów (Filgrastyn®) Antybiotyki	5 dni po 1 amp s.c. Różne	5 dni 7-10 dni	Hospitalizacja 5-7 dni Hospitalizacja 5-7 dni
Nudności	Ondansetron® Metoclopramid® Dexaven®	8 mg 1 ampulka i.v. 8 mg	1-2 dni 1-2 dni 1-2 dni	2 wizyty 2 wizyty 2 wizyty
Wymioty	Ondansetron® Płyn i.v. Metoclopramid®	8 mg 1000-2000 ml i.v. 1 ampulka i.v.	1-2 dni 1 dzień 1-2 dni	2 wizyty 2 wizyty 2 wizyty
Biegunka	Loperamid® Płyn i.v.	8-10 mg 2000 ml i.v.	5 dni 1 dzień	2 wizyty 2 wizyty

1. Ile czasu trwa leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej w analizowanej populacji? (liczba miesięcy)3
2. W jakich warunkach odbywa się leczenie terminalnej fazy choroby? Prosimy wskazać odsetek, który odnosi się do czasu trwania terminalnej fazy choroby, **np. w oddziale stacjonarnym: 0% - brak hospitalizacji, 100% chory przebywa cały czas w szpitalu.**
 - ⊗ w domu pod opieką hospicjum domowego50%,
 - ⊗ w hospicjum stacjonarnym30%,
 - ⊗ w oddziale szpitalnym10%,
 - ⊗ w domu pomocy społecznej10%

(Odsetki powinny sumować się do 100%)

3. Jakie technologie medyczne stosowane są w leczeniu chorych w terminalnej fazie choroby? Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie oraz uzupełnienie poniższej tabeli

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Leczenie żywieniowe30%	Czas leczenia	1 miesiąc
Radioterapia paliatywna10%	Dawka Gy / liczba hospitalizacji związanych z radioterapią	80 Gy/ ambulatorium
Leczenie przeciwbólowe99%	Substancje / dawkowanie	MST - 2x 60 mg, fentanyl plastry 50 ug/h (1 plaster co 3 dni), oxycodon 2 x 40 mg
Opieka psychologa20%	Częstość wizyt (na miesiąc)	1 wizyta / miesiąc
Rehabilitacja20%	Rodzaj zabiegów / częstość zabiegów (na miesiąc)	Ćwiczenia bierne / 2 x tyg.
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy

(odsetki nie muszą sumować się do 100%)

15.4.2. Ekspert nr 2

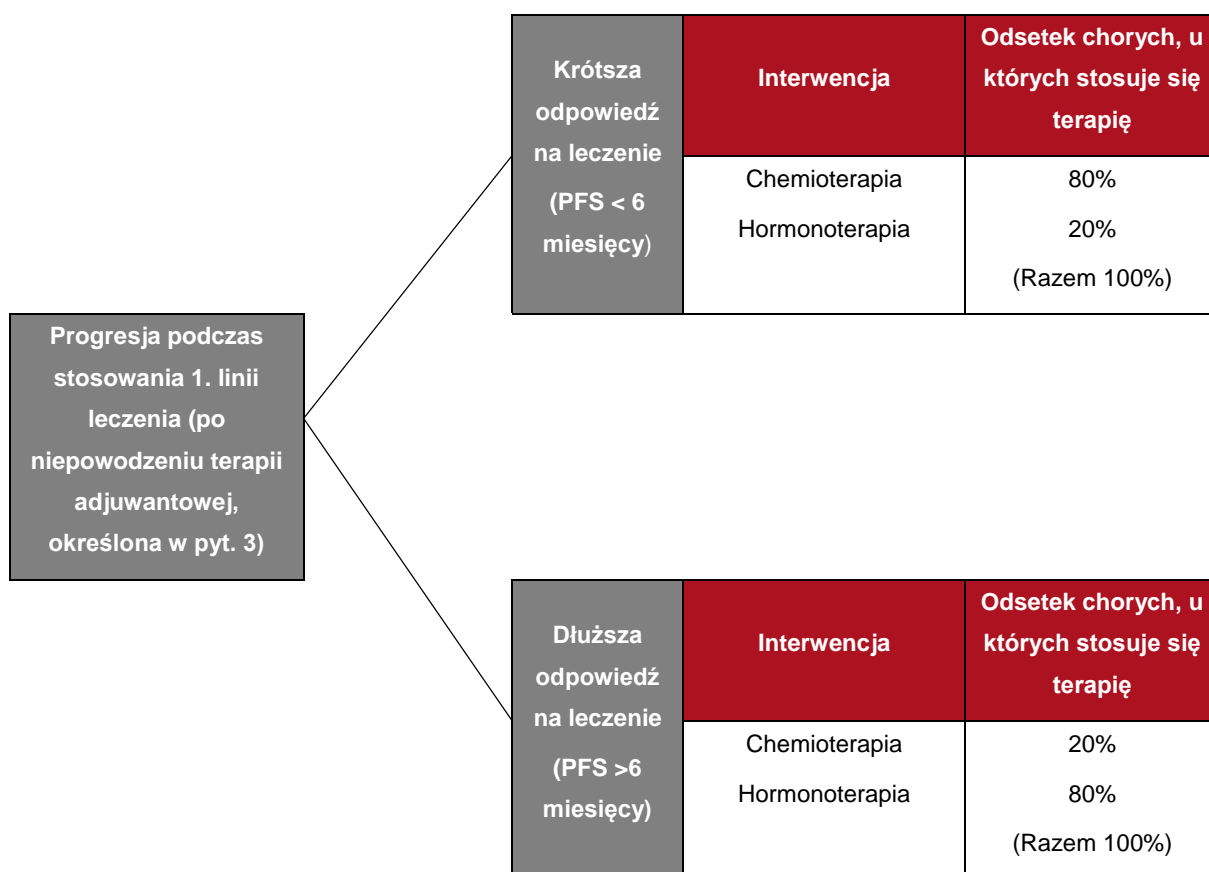
1. Odsetek nowych chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) i brak nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-ujemnego).....65%.....
2. Prosimy o podanie odsetka chorych we wskazanej populacji docelowej (uznając ją za 100%), które stosowałyby ewerolimus z przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji.

Rok	I rok	II rok	III rok
██████████	████	████	████

3. Jakie terapie stosują Państwo **obecnie w 1. linii leczenia** chorych na zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatni), bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji *HER2* (HER2-ujemny), po menopauzie, **bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych** (gdy chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną), u których doszło do nawrotu choroby podczas lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

Interwencja	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Czy ewerolimus stosowany w skojarzeniu z eksemestanem byłby <u>alternatywa</u> , gdyby był refundowany?	Podanie leku: porada ambulatoryjna / hospitalizacja
Eksemestan	30%	Tak/Nie	
Fulwestrant	20%	Tak/Nie	
Tamoksyfen	50%	Tak/Nie	
Inny niesteroidowy inhibitor aromatazy	0%	Tak/Nie	
RAZEM	100%		

4. a) Jakie leczenie stosują Państwo po progresji choroby, która nastąpiła podczas terapii wymienionych przez Panią/Pana w poprzednim pytaniu? W poniższym diagramie prosimy o wskazanie terapii stosowanych w analizowanej populacji **w 2. linii leczenia** w przypadku, gdy uzyskano dłuższą odpowiedź na leczenie (czas wolny od progresji choroby, dalej PFS, wyniósł co najmniej 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia) oraz w przypadku, gdy uzyskano krótką odpowiedź na leczenie (PFS wyniósł mniej niż 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia)²⁹.



²⁹Cardoso F, Costa A, Norton L i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Ann Oncol 2014; 25: 1871-1888.

b) KRÓTSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS < 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1.linii (PFS < 6 miesięcy) oraz uzupełnienie tabeli.

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	5%6.....
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	60%6.....
	Docetaksel.....	5%6.....
	Kapecytabina.....	10%8.....
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	10%8.....
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	0%
	Schematy wielolekowe ogółem ³⁰	10%	n.d.
Inne (jakie?)%	
	(Razem 100%)		
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	10%3.....
	Fulwestrant.....	70%3.....
	Eksemestan.....	20%3.....
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
	(Razem 100%)		

³⁰ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku **uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS < 6 miesięcy)**.

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące **schematy wielolekowe**, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat chemioterapii wśród chorych leczonych schematami wielolekowymi
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²	6	40%
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	6	40%
inny	Docetaxel 75 mg/m ² + CTX 800 mg/m ²	6	20%
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * – inny schemat złożony z leków doustnych

c) DŁUŻSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS > 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dawka dobową, średnia czas terapii w miesiącach
Chemioterapia	Doksorubicyna	5%6.....
	Epirubicyna%
	Paklitaksel	60%6.....
	Docetaksel%
	Kapecytabina	15%8.....
	Winorelbina (postać dożylna)%
	Winorelbina (postać doustna)	10%8.....
	Pochodne platyny%
	Gemcytabina	10%	n.d.
	Schematy wielolekowe ogółem ³¹%
Inne (jakie?)	(Razem 100%)		
Hormonoterapia	Tamoksyfen	20%5.....
	Fulwestrant	50%6.....
	Eksemestan	30%6.....
	Octan megestrolu%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
	(Razem 100%)		

³¹ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku **uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)**.

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące **schematy wielolekowe**, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat wśród chorych leczonych schematami wielolekowymi
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		30%
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² + kapecytabina 1650 mg/m ²		30%
inny	Docetaxel 75mg/m ² + CTX 800 mg/m ²		40%
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * - inny schemat złożony z leków doustnych

5. Prosimy o wskazanie technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji w ramach leczenia wspomagającego w okresie dożywotnim (1. i kolejne linie leczenia). W przypadku, gdy udzielenie takich odpowiedzi byłoby niemożliwe, prosimy o zaznaczenie do jakiego okresu odnoszą się Pani/Pana odpowiedzi. Odsetki nie muszą sumować się do 100%.

Leczenie/procedury wspomagające	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Kwas zoledronowy	4 mg co 4 tyg / 36 m-cy	60%
Kwas pamidronowy	90 mg co 4 tyg / 36 m-cy	10%
Kwas klodronowy	800 mg/dobę /36 m-cy	10%
Pegfilgrastym	0%
Filgrastym	0%
Teleradioterapia paliatywna	1/2 m-ca	70%
Denosumab	120 mg sc co 4 tyg...36 m-cy	20%

Okres:.....

6. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia nasilenia), wywołanych przez terapie onkologiczne stosowane obecnie w ramach 1. i 2. linii leczenia (wymienione w punktach 3., 4b. i 4c.) u chorych, które w niniejszej ankiecie stanowią populację docelową.

Działanie niepożądane	Leki stosowane w ramach <u>leczenia działań niepożądanych</u> (najczęściej stosowane leki objawowe wraz z odsetkami chorych, które je stosują; możliwość podania kilku terapii objawowych w każdym z działań niepożądanych)	Dawkowanie leku objawowego	Czas leczenia objawowego	Liczba wizyt lekarskich z powodu leczenia jednego epizodu działania niepożądanego
Niedokrwistość	Przetoczenie KKCZ Preparat żelaza doustnie	1 tab/ dziennie	2-3 m-ce	2
Małopłytkowość	0			
Neutropenia	10% antybiotyk np. Ciprofloxacyn	1.0/dobę	10 dni	1
Gorączka neutropeniczna	2% -GCSF Sc 7 -10 dni 5% -antybiotyk 10 dni	1 amp Jw.	10 dni	2
Nudności	30% setronon 30% dexamethason 30% Torecan czopki	16 mg /dobę 125/80/80 8 mg/dobę	5 dni	1
Wymioty	30%Setronon 16 mg /dobę 2%Emend 125/80/80 30%Dexamethason 8 mg/dobę 30%Torecan czopki	16 mg /dobę 125/80/80 8 mg/dobę	5 dni	1
Biegunka	5% reasec	4 tabk/dobę	5 dni	1

4. Ile czasu trwa leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej w analizowanej populacji? (liczba miesięcy)2
5. W jakich warunkach odbywa się leczenie terminalnej fazy choroby? Prosimy wskazać odsetek, który odnosi się do czasu trwania terminalnej fazy choroby, **np. w oddziale stacjonarnym: 0% - brak hospitalizacji, 100% chory przebywa cały czas w szpitalu.**
- ⊗ w domu pod opieką hospicjum domowego70%,
 - ⊗ w hospicjum stacjonarnym5%,
 - ⊗ w oddziale szpitalnym20%,
 - ⊗ w domu pomocy społeczne5%

(Odsetki powinny sumować się do 100%)

6. Jakie technologie medyczne stosowane są w leczeniu chorych w terminalnej fazie choroby? Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie oraz uzupełnienie poniższej tabeli

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Leczenie żywieniowe0.....%	Czas leczenia
Radioterapia paliatywna0.....%	Dawka Gy / liczba hospitalizacji związanych z radioterapią /
Leczenie przeciwbólowe80.....%	Substancje / dawkowanie	morfina 200mg/dobę, fentanyl 100 ug/dobę, NLPZ 200 mg/dobę
Opieka psychologa0.....%	Częstość wizyt (na miesiąc) /
Rehabilitacja0.....%	Rodzaj zabiegów / częstość zabiegów (na miesiąc) /
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy

(odsetki nie muszą sumować się do 100%)

15.4.3. Ekspert nr 3

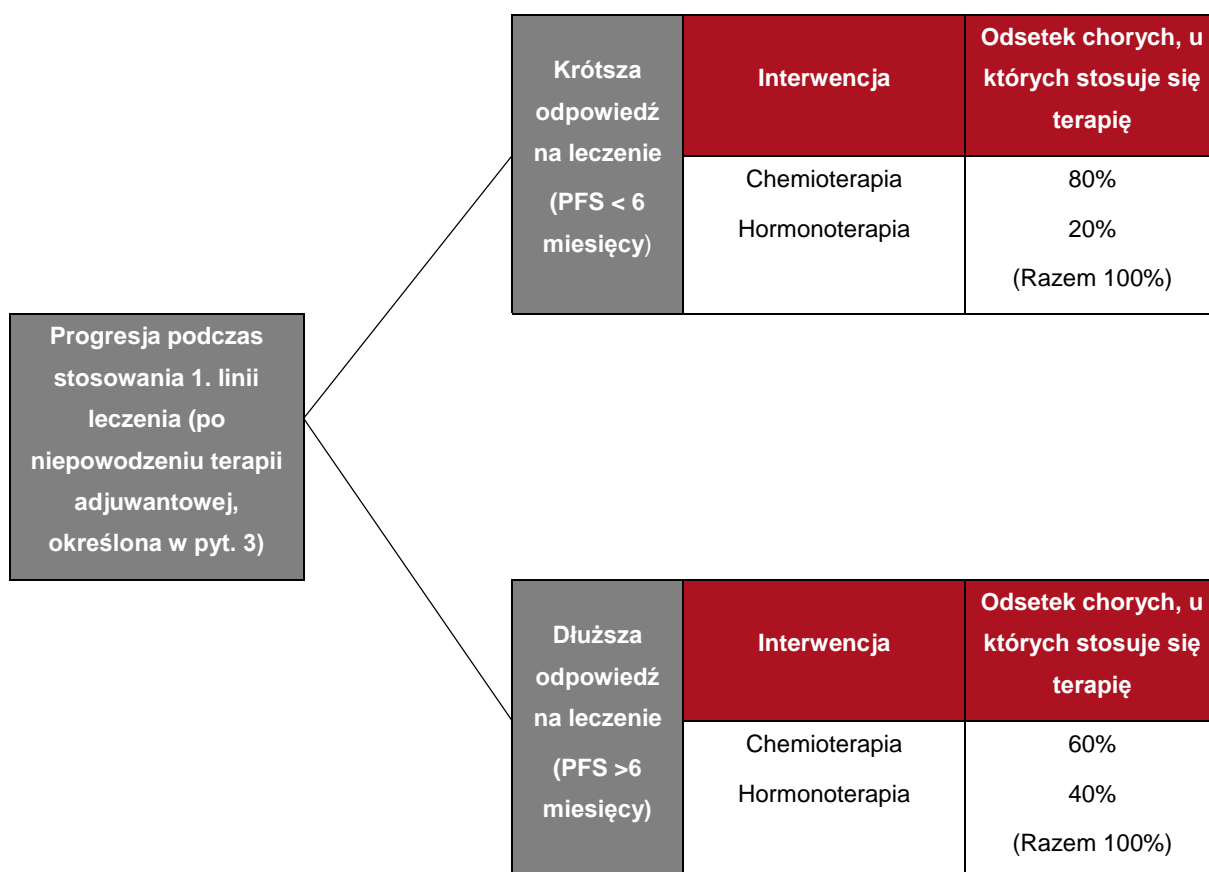
1. Odsetek nowych chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) i brak nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-ujemnego).....60%.....
2. Prosimy o podanie odsetka chorych we wskazanej populacji docelowej (uznając ją za 100%), które stosowałyby ewerolimus z przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji.

Rok	I rok	II rok	III rok
██████████	████	████	████

3. Jakie terapie stosują Państwo **obecnie w 1. linii leczenia** chorych na zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatni), bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji *HER2* (HER2-ujemny), po menopauzie, **bez objawowego zajęcia narządów mięsnych** (gdy chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną), u których doszło do nawrotu choroby podczas lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

Interwencja	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Czy ewerolimus stosowany w skojarzeniu z eksemestanem byłby <u>alternatywa</u> , gdyby był refundowany?	Podanie leku: porada ambulatoryjna / hospitalizacja
Eksemestan	30%	Tak/Nie	Porada ambulatoryjna (ambulatoryjna opieka specjalistyczna)
Fulwestrant	40%	Tak/Nie	Z apteki szpitalnej (porada za 2 punkty podanie ambulatoryjne)
Tamoksyfen	30%	Tak/Nie	Porada ambulatoryjna (ambulatoryjna opieka specjalistyczna)
Inny niesteroidowy inhibitor aromatazy	0%	Tak/Nie	
RAZEM	100%		

4. a) Jakie leczenie stosują Państwo po progresji choroby, która nastąpiła podczas terapii wymienionych przez Panią/Pana w poprzednim pytaniu? W poniższym diagramie prosimy o wskazanie terapii stosowanych w analizowanej populacji **w 2. linii leczenia** w przypadku, gdy uzyskano dłuższą odpowiedź na leczenie (czas wolny od progresji choroby, dalej PFS, wyniósł co najmniej 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia) oraz w przypadku, gdy uzyskano krótką odpowiedź na leczenie (PFS wyniósł mniej niż 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia)³².



³²Cardoso F, Costa A, Norton L i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Ann Oncol 2014; 25: 1871-1888.

b) KRÓTSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS < 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1.linii (PFS < 6 miesięcy) oraz uzupełnienie tabeli.

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	0%
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	10%	4-6/80 mg/m ²
	Docetaksel.....	0%
	Kapecytabina.....	60%	6-8/ 2500
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	20%	4-5/80 mg/m ²
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	10%	4-5/1250 mg
	Schematy wielolekowe ogółem ³³	0%	n.d.
Inne (jakie?) dokсорubicyna +CTX.	10%	5 m-cy	
		(Razem 100%)	
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	10%	20 mg/5 m-cy
	Fulwestrant.....	70%	500/10 m-cy
	Eksemestan.....	20%	25 mg/4-8 m-cy
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
		(Razem 100%)	

³³ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku **uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS < 6 miesięcy)**.

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące **schematy wielolekowe**, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat chemioterapii wśród chorych leczonych schematami wielolekowymi
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²	5 m-cy	10%
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	5-6 m-cy	60%
inny	Gemcytabina 1250 mg		30%
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotretsat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * – inny schemat złożony z leków doustnych

c) **DŁUŻSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS > 6 miesięcy)**

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dawka dobową, średnia czas terapii w miesiącach
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	0%
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	10%	6 m-cy 80 mg/m ² co tydzień (dawka jest na m ² – średnio u chorych z rakiem piersi 1,5-1,8)
	Docetaksel.....	0%
	Kapecytabina.....	20%	4-6 m-cy 2 500 mg/m ²
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	30%	p.o. 60 mg/m ²
	Pochodne platyny	10%	cisplatyna 25-50 mg/m ²
	Gemcytabina.....	30%	1250 mg/m ²
	Schematy wielolekowe ogółem ³⁴	0%	n.d.
Inne (jakie?)	
		(Razem 100%)	
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	5%	5 m-cy, 20 mg/dobę
	Fulwestrant.....	70%	6-7 m-cy/500 mg/mc
	Eksemestan.....	20%	5 m-cy/25 mg/dobę
	Octan megestrolu.....	5%	3 m-ce/ 20 ml
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
		(Razem 100%)	

³⁴ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku **uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)**.

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące **schematy wielolekowe**, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat wśród chorych leczonych schematami wielolekowymi
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²	4 m-ce	10%
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²	4 m-ce	15%
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²	6 m-cy	5%
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	4-6 m-cy	70%
inny			
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * - inny schemat złożony z leków doustnych

5. Prosimy o wskazanie technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji w ramach leczenia wspomagającego w okresie dożywnym (1. i kolejne linie leczenia). W przypadku, gdy udzielenie takich odpowiedzi byłoby niemożliwe, prosimy o zaznaczenie do jakiego okresu odnoszą się Pani/Pana odpowiedzi. Odsetki nie muszą sumować się do 100%.

Leczenie/procedury wspomagające	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Kwas zoledronowy	15 m-cy	50%
Kwas pamidronowy	20 m-cy – 90 mg	70%
Kwas klodronowy	4 m-ce	20%
Pegfilgrastym	5 m-cy	30-4%
Filgrastym	5 dni	30%
Teleradioterapia paliatywna	5 dni	70%
.....	%

Okres:.....

7. Ile czasu trwa leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej w analizowanej populacji? (liczba miesięcy)od 1-3 mc.....
8. W jakich warunkach odbywa się leczenie terminalnej fazy choroby? Prosimy wskazać odsetek, który odnosi się do czasu trwania terminalnej fazy choroby, **np. w oddziale stacjonarnym: 0% - brak hospitalizacji, 100% chory przebywa cały czas w szpitalu.**
- ⊗ w domu pod opieką hospicjum domowego40%,
 - ⊗ w hospicjum stacjonarnym30%,
 - ⊗ w oddziale szpitalnym20-30%,
 - ⊗ w domu pomocy społecznej2%

(Odsetki powinny sumować się do 100%)

9. Jakie technologie medyczne stosowane są w leczeniu chorych w terminalnej fazie choroby? Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie oraz uzupełnienie poniższej tabeli

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Leczenie żywieniowe	...30.....%	Czas leczenia	...3 mc.....
Radioterapia paliatywna	80.....%	Dawka Gy / liczba hospitalizacji związanych z radioterapią	Zależy czy jest to napromieniowany kregosłup czy mózgowie ok 8Gy...-10 Gy dawka całkowita / od 1 do 5 dni
Leczenie przeciwbólowe	80-100%	Substancje / dawkowanieleki z drabiny analgentyzycznej.....
Opieka psychologa	...30-60.....%	Częstość wizyt (na miesiąc)	Nie wiem..... /
Rehabilitacja50.%	Rodzaj zabiegów / częstość zabiegów (na miesiąc)	Masaze limfatyczne..... /
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy

(odsetki nie muszą sumować się do 100%)

6. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia nasilenia), wywołanych przez terapie onkologiczne stosowane obecnie w ramach 1. i 2. linii leczenia (wymienione w punktach 3., 4b. i 4c.) u chorych, które w niniejszej ankiecie stanowią populację docelową.

Działanie niepożądane	Leki stosowane w ramach <u>leczenia działań niepożądanych</u> (najczęściej stosowane leki objawowe wraz z odsetkami chorych, które je stosują; możliwość podania kilku terapii objawowych w każdym z działań niepożądanych)	Dawkowanie leku objawowego	Czas leczenia objawowego	Liczba wizyt lekarskich z powodu leczenia jednego epizodu działania niepożądanego
Niedokrwistość	Przetaczanie masy erytrocytarnej Erytropoetyna			
Małopłytkowość	Przetaczanie masy płytkowej w przypadku głębokiej trombopenii			
Neutropenia	Hemopoetyczne czynniki wzrostu			2-3 wizyt
Gorączka neutropeniczna	Różne antybiotyki – 100% Hemopoetyczne czynniki wzrostu 60-80% Niesterydowe leki przeciwzapalne 8-100%	7-14 dni		Hospitalizacja
Nudności	Profilaktyka nudności i wymiotów dotyczy 80-100% chorych: Ondansestron®	8-32 mg/do bę	1-5 dni przed i po chemioterapii	
Wymioty	Profilaktyka nudności i wymiotów dotyczy 80-100% chorych: Ondansestron®	8-32 mg/do bę	1-5 dni przed i po chemioterapii	
Biegunka	Loperamid®		5-10 dni	2-3 wizyt

15.5. Ceny leków uwzględnionych w analizie

Pełny spis leków, zawierający nazwy prezentacji, zawartość opakowań, kody EAN i ceny znajduje się w dokumencie elektronicznym wykonany w programie MS Excel 2013. Wszystkie ceny leków pochodzą z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [63].

15.6. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych* [63] lek Afinitor® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1086.0, *Ewerolimus*.

Objęcie refundacją EVE w analizowanym wskazaniu może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 1086.0, ze względu na spełnienie warunków z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*, posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej [83]. Nie zachodzą okoliczności z art. 15 ust. 3. Dla wnioskowanej substancji istnieje już grupa limitowa (choć obecnie lek jest refundowany w innym wskazaniu).

Podstawą limitu będzie lek Afinitor®, 5 mg.

15.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 77.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii 	TAK, rozdział

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.3.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 0.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 8.3.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 10.3.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

16. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	23
Tabela 2. Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach	24
Tabela 3. Cena leku Afinitor® (ewerolimus) bez uwzględnienia RSS (PLN).....	25
Tabela 4. Cena leku Afinitor® (ewerolimus) [REDACTED] [REDACTED]	26
Tabela 5. Koszt za miligram ewerolimusu (PLN) w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej	27
Tabela 6. Koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie (PLN)	28
Tabela 7. Dawkowanie technologii medycznych stosowanych w ramach monoterapii.....	29
Tabela 8. Dawkowanie technologii medycznych stosowanych w ramach schematów wielolekowych chemioterapii uwzględnionych w analizie.....	31
Tabela 9. Dawkowanie schematu EVE+EXE	34
Tabela 10. Koszt EVE+EXE w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN).....	34
Tabela 11. Dawkowanie EXE uwzględnione w analizie	35
Tabela 12. Koszt EXE w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	36
Tabela 13. Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach hormonoterapii	36
Tabela 14. Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach hormonoterapii uwzględnione w analizie.....	37

Tabela 15. Miesięczny koszt II i kolejnych linii hormonoterapii	38
Tabela 16. Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach chemioterapii	38
Tabela 17. Miesięczny koszt II i kolejnych linii leczenia chemioterapii	39
Tabela 18. Miesięczny koszt leczenia wspomagającego	41
Tabela 19. Rozkład technologii medycznych w zależności od miejsca pobytu chorej w trakcie terminalnej fazy choroby nowotworowej.....	43
Tabela 20. Koszty ryczałtowe w terminalnej fazie choroby nowotworowej w zależności od miejsca pobytu.....	44
Tabela 21. Koszt żywienia dojelitowego w zależności od miejsca pobytu	45
Tabela 22. Koszt teleradioterapii paliatywnej.....	45
Tabela 23. Koszt leków przeciwbólowych	46
Tabela 24. Koszt leczenia przeciwbólowego w zależności od miejsca pobytu chorej ..	46
Tabela 25. Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej.....	47
Tabela 26. Koszt opieki psychologa	47
Tabela 27. Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej.....	48
Tabela 28. Koszt rehabilitacji.....	48
Tabela 29. Miesięczny koszt terminalnej fazy choroby nowotworowej	49
Tabela 30. Założenia dotyczące podania leków	50
Tabela 31. Koszt podania w ramach porady ambulatoryjnej.....	51
Tabela 32. Koszt podania leków w cyklu przyjętym modelu	51
Tabela 33. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramieniu EVE+EXE	52


Tabela 34. Zalecenia monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią lub chemioterapią	53
Tabela 35. Koszt monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią i chemioterapią.....	54
Tabela 36. Parametry rozkładów oraz wartość kryterium informacyjnego Akaike	60
Tabela 37. Odsetki chorych rozpoczynających HT i CT w zależności od stanu	63
Tabela 38. Odsetki chorych przechodzących z HT na CT w zależności od stanu	64
Tabela 39. Liczba chorych leczonych hormonalnie lub chemioterapią po progresji choroby	65
Tabela 40. Dane dotyczące PFS i OS z podziałem na subpopulacje analizowane w badaniu BOLERO-2.....	66
Tabela 41. Estymacja HR dla OS na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego	68
Tabela 42. Parametry rozkładów OS oraz wartość kryterium informacyjnego Akaike	69
Tabela 43. Przeciętna wartość użyteczności w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego	73
Tabela 44. Wartości użyteczności odpowiadające stanom uwzględnionym w modelu	76
Tabela 45. Całkowite koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego (PLN) w ujęciu miesięcznym.....	77
Tabela 46. Całkowite koszty różniące w perspektywie wspólnej (PLN) w ujęciu miesięcznym.....	77
Tabela 47. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	78
Tabela 48. Wyniki analizy kosztów-efektywności w perspektywie płatnika publicznego.....	82

Tabela 49. Wyniki analizy kosztów-efektywności w perspektywie wspólnej	82
Tabela 50. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	84
Tabela 51. Dawkowanie dodatkowych leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego.....	89
Tabela 52. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	90
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] (sytuacja rynkowa)	93
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] (Afinitor® 5 mg).....	97
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] (Afinitor® 10 mg)	101
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej [REDACTED] (sytuacja rynkowa)	105
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej [REDACTED] (Afinitor® 5 mg)	109
Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej [REDACTED] (Afinitor® 10 mg)	113
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] (sytuacja rynkowa).....	116
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] (5 mg).....	120
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] (10 mg)	124

Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej w [REDACTED] [REDACTED] (sytuacja rynkowa).....	128
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej [REDACTED] [REDACTED] (5 mg).....	132
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej [REDACTED] [REDACTED] (10 mg).....	136
Tabela 65. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej [REDACTED] [REDACTED].....	141
Tabela 66. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej [REDACTED] [REDACTED].....	142
Tabela 67. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem [REDACTED].....	143
Tabela 68. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z [REDACTED].....	146
Tabela 69. Wyniki analizy <i>Xie 2015</i>	153
Tabela 70. Wyniki innych analiz ekonomicznych w porównaniu EVE+EXE z komparatorami.....	154
Tabela 71. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	163
Tabela 72. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	166
Tabela 73. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	166

Tabela 74. Użyteczności w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.....	170
Tabela 75. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	173
Tabela 76. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	176
Tabela 77. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	209

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Sekwencja leczenia zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi	22
Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	57
Rysunek 3. 	62
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	164
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	167
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	174

Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań oceniających związek pomiędzy PFS i OS178

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 30/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej: „podanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniowania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”*
3. Alba E., Ciruelos E., Lopez R., I in, *Cost-utility analysis of nonparticle albumin0bound paclitaxel versus paclitaxel in monotherapy in pretreated metastatic breast cancer in Spain.*, Expert Rev. Pharmacoecon. Outcome Res 2013., 13(3), pp. 381-391
4. Beselga M., Campone M., Piccart M. i in., *Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*, N Engl Med 2012, 366(6): 520-529
5. Beauchemin C., Cooper D., Lapierre M.-E. i in., *Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer*, Onco Targets and Therapy 18 June 2014
6. Beck J. T., Hortobagyi G., Campone M. i in., *Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2*, Breast Cancer Res Treat 2014, 143: 459-467

7. Benedict A., Cameron D., Corson H., i in., *An economic evaluation of docetaxel and paclitaxel regimens in metastatic breast cancer in the UK.*, Pharmacoeconomics 2009, 27(10), pp. 847-859
8. Biganzoli L., Wildiers H., Oakman C., i in., *Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)*, Lancet 2012, 13(4), pp. e148-60.
9. Bowater R. J., Bridge L. J., Lilford R. J., *The relationship between progression-free and post-progression survival in treating four types of metastatic cancer*, Cancer Letters 262 (2008) 48-53
10. Brown R., Hutton J., *Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients*, Anti-Cancer Drugs 1998, 9(10), pp. 899-907
11. Brown R., Hutton J., Burrell A., *Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK*, Pharmacoeconomics 2001, 19(11), pp. 1091-1102
12. Burris H., Lebrun F., Rugo H. i in., *Health-Related Quality of Life of Patients With Advanced Breast Cancer Treated With Everolimus Plus Exemestane Versus Placebo Plus Exemestane in the Phase 3, Randomized, Controlled, BOLERO-2 Trial*, Cancer 2013, 119: 1908-1915
13. Burzykowski T., Buyse M., Piccart-Gebhart M. J., *Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression As Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer*, Journal of Clinical Oncology, 2008
14. CESifo DICE Report 2/2012, *End of life drug policies in the UK, Australia and Germany*
15. Cardoso F., Costa A., Norton L., i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Annals of Oncology 2014; 25, pp. 1871-1888.
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bonefos® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Symex® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji

-
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin Teva® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pamidronat medac® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Taxotere® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vinoreblin Strides® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zomikos® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 29. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 30. Dane refundacyjne NFZ za rok 2015 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html>
 31. Das R., Cope S., Ouwens M., *Economic evaluation of fulvestrant 500 mg versus generic nonsteroidal aromatase inhibitors in patients with advanced breast cancer in the United Kingdom*, Clinical Therapeutics 2013, 35(3), pp.246-260
 32. Davis S., Tappenden P., Cantrell A., *A review of studies examining the relationship between progression-free survival and overall survival in advanced or metastatic cancer*, Decision Support Unit, University of Sheffield, August 2012.
-

-
33. Dedes K., Matter-Walstra K., Schwenkglenks M., I in., *Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: an economic evaluation*, European Journal of Cancer 2009, 48(5), 1397-1406
 34. Delea T., Tappenden P., Sofrygin O., *Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab*, Eur J Health Econ 2012, 13(5), pp. 589-603
 35. Diaby V., Adunlin G., Zeichner S. B., Avancha K., Lopes G., Gluck S., Montero A. J., *Cost-effectiveness analysis of everolimus plus exemestane versus exemestane alone for treatment of hormone receptor positive metastatic breast cancer*, Breast Cancer Res Treat. 2014 Sep; 147(2): 433-41.
 36. Dranitsaris G., Leung P., Mather J., i in., *Cost-utility analysis of second-line hormonal therapy in advanced breast cancer: a comparison of two aromatase inhibitors to megestrol acetate*, Anti-Cancer Drugs 2000, 11(7), pp. 591-601
 37. ██████████ Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej – analiza kliniczna i analiza problemu decyzyjnego
 38. Elkin E., Weinstein C., Winer E., I in., *HER-2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis*, Journal of clinical oncology 2004, 22(5), pp. 854-863
 39. Frias C., Cortes J., Segui M., *Cost-effectiveness analyses of docetaxel versus paclitaxel once weekly in patients with metastatic breast cancer in progression following anthracycline chemotherapy, in Spain.*, Clin Trans Oncol 2010, 12(1), pp. 692-700
 40. Hackshaw A., Knight A., Barrett-Lee P. i in., *Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer*, British Journal of Cancer (2005) 93, 1215-1221
 41. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 4.04.2016)
 42. Jassem J., Krzakowski M., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi*, Polska Unia Onkologii, Warszawa 2013
-

-
43. Jones L., Hawkins N., Westwood M., I in., *Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine (Xeloda®) for locally advanced and/or metastatic breast cancer*, Health technology assessment 2004, 8(5)
 44. Lazzaro C., Bordonaro R., Cogneti F., I in., *An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel versus conventional paclitaxel for metastatic breast cancer patients: the COSTANza study*, Clinicoeconomics and Outcomes Research 2013, 11(5), pp.125-35
 45. Le Q., Hay J., *Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-Positive advanced breast cancer*, Cancer 2009, 115(3), pp.489-98
 46. Lewis L., Taylor M., Suriya Ertugyrova Y., i in., *Budget impact analysis of everolimus for the treatment of hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) advanced breast cancer in Kazakhstan*, Journal of Medical Economics 2015, 18(3), pp. 189-199.
 47. Li N., Aghtoven M., Willemse P., i in., *A cost-utility analysis comparing second-line chemotherapy schemes in patients with metastatic breast cancer*, Anti-Cancer Drugs 2001, 12(6), pp.533-40
 48. Lidgren M., Wilking N., Jonsson B., *Cost-effectiveness of HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic cancer*, Acta Oncologica 2008, 47(6), pp. 1018-28
 49. Lloyd A., Nafees B., Narewska J., i in., *Health state utilities for metastatic breast cancer*, British Journal of Cancer. 2006 Sep 18;95(6):683-90.
 50. Lopes G., Gluck S., Avancha K., I in., *A cost effectiveness study of eribulin versus standard single-agent cytotoxic chemotherapy for women with previously treated metastatic breast cancer.*, Breast Cancer Res Treat 2013, 137(1), pp.187-93
 51. Machado M., Einarson T., *Lapatinib in patients with metastatic breast cancer following initial treatment with trastuzumab: an economic analysis from the Brazilian public health care perspective*, Breast Cancer (Dove Med Press) 2012, 13(4), pp. 173-82
 52. Marchetti M., Caruggi M., Colombo G., *Cost utility and budget impact of third-generation aromatase inhibitors for advanced breast cancer: a literature-based model analysis of costs in the Italian national health service*, Clinical Therapeutics 2004, 26(9), pp. 1546-1561
-

-
53. Matsubara Y., Sakabayashi S., Nishimura T. i in., *Surrogacy of tumor response and progression-free survival for overall survival in metastatic breast cancer resistant to both anthracyclines and taxanes*, Int J Clin Oncol (2011) 16:623-629
 54. Medycyna praktyczna, <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=10181>
 55. Miksad R. A., Zietemann V., Gothe R. i in., *Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer*, International Journal of Technology Assessment in Health Care, 24:4 (2008), 371-383
 56. Milne R., Heaton-Brown K., Hansen P, I in., *Quality-of-life valuations of advanced breast cancer by New Zealand women.*, Pharmacoeconomics 2006, 24(3), pp.281-92
 57. Montero A., Avancha K., Gluck S., *A cost-benefit analysis of bevacizumab in combination with paclitaxel in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer*, Breast Cancer Res Treat 2012, 132(2), pp.747-51
 58. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 59. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Advanced breast cancer (update) diagnosis and treatment*, 2014. <http://guidance.nice.org.uk/cg81>
 60. NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer*, version 3.2014 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (data dostępu: 15.01.2015 r.)
 61. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013; Monitor Polskie, Warszawa, dnia 5 listopada 2014 r.
 62. *Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku*, będącego obwieszczeniem aktualnym na dzień złożenia wniosku. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
 63. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku,
-

<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

64. Petrelli F., Barni S., *Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials*, Med. Oncol (2014) 31:776
 65. Piccart M., Hortobagyi G., Campone M. i in., Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2, Annals of Oncology 2014, 25(12): 2357-2362
 66. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
 67. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
 68. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (data dostępu: 02.02.2015 r.)
 69. Rugo H., Pritchard K., Gnant M. i in., *Everolimus (EVE) for postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) refractory to letrozole or anastrozole: long-term efficacy and safety results of the BOLERO-2 trial*. 8th European Breast Cancer Conference, 21-24.03.2012
 70. Sherrill B., Amonkar M., Wu Y. i in., *Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer*, British Journal of Cancer (2008) 99, 1572-1578
 71. Sherill B., Amonkar M., Stein S., *Q-Twist analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer*, British Journal of Cancer 2008, 99(5), pp. 711-715
-

-
72. Strona internetowa: <http://www.cancernetwork.com/articles/all-oral-vinorelbinecapecitabine-regimen-active-and-safe-metastatic-breast-cancer> (dostęp online 23.02.2015)
 73. Strona internetowa: http://nutriciamedyczna.pl/page,51,dla_specjalistow.html (dostęp online: 12.03.2015)
 74. Strona internetowa: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (dostęp online 17.03.2015)
 75. Strona internetowa <http://www.avon.nhs.uk/aswcs-chemo/STCP/Breast%202009and2010/ASWCS10%20BR020-TC%20final.pdf> (dostęp online 17.03.2015)
 76. Strona internetowa NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta226/chapter/4-consideration-of-the-evidence#cost-effectiveness> (dostęp online 23.03.2015)
 77. Strona internetowa NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174/chapter/4-consideration-of-the-evidence#cost-effectiveness> (dostęp online 23.03.2015)
 78. U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults): <http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-chapter07.pdf> (dostęp online 19.03.2015)
 79. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 2138, 2157-2161
 80. Templeton A., Ace O., Amir E., i in., *Influence of censoring on conclusions of trials for women with metastatic breast cancer*, *European Journal of Cancer* 2015, 51(6), pp.721-724
 81. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 82. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 83. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 84. Verma S., Maraninchi D., O’Shaughnessy J., i in., *Capecitabine plus docetaxel combination therapy*, *Cancer* 2005, 103(12), pp. 2456-2465
-

-
85. Xie J., Diener M., De G., Yang H., Wu E.Q., Namjoshi M., *Budget impact analysis of everolimus for the treatment of hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) advanced breast cancer in the United States*, Journal of Medical Economics 2013; 16(2): 278-88
 86. Xie J., Hao Y., Zhou Z., i in., *Economic Evaluations of Everolimus Versus Other Hormonal Therapies in the Treatment of HR(+)/HER2(-) Advanced Breast Cancer From a US Payer Perspective.*, Clinical Breast Cancer 2015, Apr 23. pii: S1526-8209(15)00091-9. doi: 10.1016/j.clbc.2015.04.001. [Epub ahead of print]
 87. Yardley D. A., Noguchi S., Pritchard K. I. i in., *Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis*, Adv Ther. 2013, 30(10):870-84
 88. Zarządzenie Nr 73/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
 89. Zarządzenie Nr 74/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 90. Zarządzenie Nr 79/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
 91. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 92. Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza z późniejszymi zmianami
 93. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia z późniejszymi zmianami
 94. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami
-