

Herceptin[®]i.v. (trastuzumab)

w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu

Analiza ekonomiczna

Wersja 1.0

Kraków 2017

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

* - autor do korespondencji: [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 13 marca 2017 roku

Spis treści

Streszczenie	4
Wykaz skrótów	4
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	4
1. Analiza ekonomiczna	4
1.1. Cel analizy	4
1.2. Problem decyzyjny	4
1.2.1. Populacja	4
1.2.2. Oceniana interwencja.....	4
1.2.3. Komparator	4
1.2.4. Wyniki (koszty i wyniki zdrowotne).....	4
1.2.5. Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych Perjeta® (pertuzumab) i Herceptin (trastuzumab)® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją	4
1.3. Metodyka analizy	4
1.3.1. Strategia analityczna	4
1.3.2. Technika analityczna	4
1.3.3. Ustawowa wysokość progu opłacalności	4
1.3.4. Perspektywa analizy	4
1.3.5. Horyzont czasowy.....	4
1.3.6. Dyskontowanie	4
1.3.7. Zależność pomiędzy całkowitą odpowiedzią patologiczną (tpCR) i przeżyciem bez progresji choroby (PFS)	4
1.3.8. Opis modelu ekonomicznego	4
1.3.9. Wykaz parametrów modelu	4
1.3.10. Charakterystyka początkowa populacji.....	4
1.3.11. Parametry kliniczne	4
1.3.12. Koszty.....	4
1.3.13. Użyteczności stanów zdrowia.....	4
1.3.14. Walidacja modelu	4
1.3.15. Wartości jednostkowe parametrów modelu	4
1.4. Wyniki analizy podstawowej	4
1.4.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	4

1.4.2.	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu T+Dx przez P+T+Dx.....	4
1.5.	Analiza wrażliwości.....	4
1.5.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	4
1.5.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	4
1.6.	Analiza progowa.....	4
1.7.	Ograniczenia.....	4
1.8.	Dyskusja.....	4
1.9.	Wnioski końcowe.....	4
2.	Piśmiennictwo.....	4
3.	Załączniki.....	4
3.1.	Wyniki modelu (zużycie zasobów, zdarzenia) możliwe do zweryfikowania w porównaniu z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych dotyczących rzeczywistej praktyki.....	4
3.2.	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu.....	4
3.3.	Przegląd analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej raka piersi.....	4
3.4.	Przegląd systematyczny publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności.....	4
3.5.	Przegląd systematyczny publikowanych przeglądów systematycznych wartości użyteczności stanów zdrowia.....	4
3.6.	Analiza kosztów jednostkowych.....	4
3.6.1.	Stan modelu „EFS”.....	4
3.6.2.	Stan modelu „Locoregional recurrence”.....	4
3.6.1.	Stan modelu „Remission”.....	4
3.6.2.	Stany modelu „Metastatic not progressed” i „Metastatic progressed”.....	4
3.7.	Koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu raka piersi.....	4
3.8.	Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2016	4
3.9.	Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce.....	4
3.10.	Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń w zakresie onkologii (ambulatoryjna opieka specjalistyczna).....	4
3.11.	Estymator Kaplana-Meiera EFS – badanie <i>NeoSphere</i>	4
3.12.	Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków.....	4
3.13.	Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków – dane z bazy NFZ.....	4

3.14. Wkład autorów w opracowanie raportu	4
3.15. Spis tabel	4
3.16. Spis wykresów	4

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Herceptin® i.v. (trastuzumab do podawania dożylnego) w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy koszty-użyteczność, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję.

W niniejszej analizie interwencją była terapia skojarzona pertuzumab + trastuzumab + docetaksel (P+T+Dx); jako komparator przyjęto terapię skojarzoną T+Dx. Interwencja i komparatory są zgodne z: charakterystyką produktu leczniczego Perjeta®, badaniami klinicznymi włączonymi do analizy klinicznej oraz z wnioskowanym programem lekowym.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednej „uśrednionej” pacjentki w horyzoncie dożywnym. Przebieg życia podzielono na możliwe stany chorobowe/zdrowia: „przeżycie bez wznowy i bez progresji”, „wznowa lokalna lub regionalna”, „remisja po wznowie”, „uogólniony rak piersi bez progresji”, „uogólniony rak piersi z progresją”, „zgon”.

W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę kliniczną (monitorowanie, diagnostyka, koszty z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, schematy leczenia).

W modelu przyjęto 1-miesięczną długość cyklu (czyli co 1 miesiąc może nastąpić zmiana stanu). Z badania *NeoSphere* przyjęto prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej odpowiedzi patologicznej (tpCR); prawdopodobieństwa wznowy lub pro-

gresji wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia bez wznowy i bez progresji, zależne od statusu odpowiedzi tpCR (analiza CTneoBC). Prawdopodobieństwa zdarzeń po wystąpieniu progresji przyjęto w oparciu o wyniki badań klinicznych dotyczących leczenia chorych na zaawansowanego/uogólnionego raka piersi (CLEOPATRA, MA31).

Uwzględniono dyskontowanie: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych, w skali roku.

Stanom modelu przyporządkowano użyteczności stanów zdrowia, przyjęte w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny.

W celu oceny stabilności wyników modelowania, przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości:

- deterministyczna analiza wrażliwości: parametrom modelu zostały przypisane zakresy zmienności, a następnie obliczono wartości współczynnika ICUR dla wartości wyznaczających zakresy zmienności poszczególnych parametrów modelu; wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozwalają zbadać wpływ zmian wartości poszczególnych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej;
- probabilistyczna analiza wrażliwości; parametrom modelu zostały przypisane rozkłady prawdopodobieństwa; probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej przy uwzględnieniu ustawowej wysokości progu opłacalności.

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Perjeta®, dla której to ceny koszt uzyskania dodatkowego roku życia równy jest ustawowemu progowi opłacalności (130 002 zł/QALY).

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analiz ekonomicznych:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wy-

magań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*Wymagania MZ*).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez RSS.

Wnioskowane jest wprowadzenie następującego instrumentu dzielenia ryzyka: [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki

Wyniki zdrowotne

Zastosowanie pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym, HER2-dodatniego raka piersi prowadzi do następujących wymiernych korzyści w zakresie wyników zdrowotnych:

- zastosowanie P+T+Dx skutkuje wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia o 1,1 roku (jest to niezdykontowany efekt inkrementalny; zdyskontowany efekt inkrementalny wynosi 0,54 roku);
- zastosowanie P+T+Dx skutkuje wydłużeniem przeżycia bez wznowy lub progresji o 1,4 roku (jest to niezdykontowany efekt inkrementalny; zdyskontowany efekt inkrementalny wynosi 0,769 roku);
- zastosowanie P+T+Dx skutkuje zwiększeniem liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) o 0,908 QALY (jest to niezdykontowany efekt inkrementalny; zdyskontowany efekt inkrementalny wynosi 0,452 QALY).

Koszty

Całkowity dykontowany koszt leczenia raka piersi z perspektywy płatnika, przypadający na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywo-tnym, wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Refundacja trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®) jest najistotniejszą składową kosztu terapii neoadjuwantowej T+Dx oraz P+T+Dx bez RSS (odpowiednio [REDACTED] łącznych kosztów leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego). Wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) pozwala na istotną redukcję kosztów (do poziomu [REDACTED] łącznych kosztów leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego w przypadku stosowania P+T+Dx). Wprowadzony RSS spowoduje, że łączne wydatki w horyzoncie dożywo-tnym będą kształtować się na zbliżonym poziomie dla P+T+Dx i T+Dx (różnica łącznych wydatków wyniesie 13 tys. zł w przeliczeniu na jedną pacjentkę).

Zastosowanie pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym prowadzi do zmniejszenia kosztu późniejszych nawrotów raka piersi (o ponad 15 tys. zł w przeliczeniu na jedną pacjentkę), co wynika ze zmniejszenia ryzyka wznowy oraz wystąpienia przerzutów.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym HER2-dodatniego raka piersi, wyniósł:

[REDACTED]

W wariancie z RSS, jak i bez RSS, **próg opłacalności** (wynoszący 130 002 zł/QALY) **nie został przekroczony**, przy czym w wariancie z RSS wyniki analizy są znacznie poniżej progu opłacalności.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy ekonomicznej są stabilne. W każdym wariancie analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) nie przekroczył progu opłacalności.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Prawdopodobieństwo, że P+T+Dx jest opłacalne przy ustawowej wysokości progu opłacalności:

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

Analiza progowa

W analizie podstawowej cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Perjeta®, dla której to ceny koszt uzyskania dodatkowego roku życia równy jest progowi opłacalności wyniósł ██████████ w wariantcie z RSS oraz ██████████ zł w wariantcie bez RSS. Ceny progowe są wyższe od ceny wnioskowanej.

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Perjeta® w ramach terapii neoadjuwantowej stanowi

dla pacjentek, świadczeniodawców oraz płatnika publicznego bardzo wartościową alternatywę – **pozwała na:**

- wymierne **zmniejszenie ryzyka wystąpienia wznowy lokalnej lub regionalnej lub wystąpienia przerzutów;**
- **wydłużenie oczekiwanego przeżycia** chorych na raka piersi;
- **poprawę jakości życia**, mierzoną liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
- **redukcję kosztów leczenia chorych na zaawansowanego i uogólnionego raka piersi;**
- **opłacalność leczenia** w świetle ustawowej wysokości progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Proponowany instrument dzielenia ryzyka stanowi istotny aspekt obniżający koszty terapii neoadjuwantowej.

Wykaz skrótów

aBC	zaawansowany rak piersi (ang. <i>advanced breast cancer</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>the Akaike information criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
art.	artykuł (jednostka redakcyjna aktów prawnych)
BC	rak piersi (ang. <i>breast cancer</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. <i>the Bayesian information criterion</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
bpCR	całkowita odpowiedź patologiczna, zdefiniowana jako nieobecność zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i> w gruczole piersiowym oraz zajęcie węzłów chłonnych; „ypT0/is” wg klasyfikacji TNM (ang. <i>pathological complete response in breast</i>)
BSC	zabieg oszczędzający pierś (ang. <i>breast conserving surgery</i>)
but.	butelka
C	cyklofosfamid
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CTH	chemioterapia
CTneoBC	analiza „ <i>Collaborative Trials In Neoadjuvant Breast Cancer</i> ”
DDFS	przeżycie bez przerzutów (ang. <i>distant-disease-free survival</i>)
DFS	przeżycie bez wznowy choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i>)
Dx	docetaksel
dyskont.	dyskontowanie/dyskontowaniem
E	epirubicyna
EFS	przeżycie bez wznowy lokalnej lub regionalnej oraz bez progresji (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	<i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>
ER	receptor estrogenowy (ang. <i>estrogen receptor</i>)
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
F	5-fluorouracyl
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FEC	schemat chemioterapii: 5-fluorouracyl (F), epirubicyna (E), cyklofosfamid (C)
fiol.	fiolka
GBG	<i>German Breast Group</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HER2	receptor HER2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznej (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	<i>Health Utilities Index</i>

i.v.	podanie dożylnie leku
IBTR	wznowa miejscowa w obrębie piersi po leczeniu oszczędzającym (ang. <i>ipsilateral breast tumor recurrence</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność [zł/QALY]; koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kap	kapecytabina
Cp	karboplatyna
kg	kilogram
KM	Kaplan-Meier
Lap	lapatynib
lit.	litera (jednostka redakcyjna aktów prawnych)
LY	lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
m ²	metr kwadratowy (jednostka powierzchni)
mBC	uogólniony rak piersi (ang. <i>metastatic breast cancer</i>)
mg	miligram
ml	mililitr
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba pacjentek
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NOAH	badanie kliniczne „NeOAdjuvant Herceptin”
oLRR	inny rodzaj wznowy miejscowej/regionalnej (ang. <i>other locoregional recurrence</i>)
OS	przeżycia całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
P (duża litera)	pertuzumab
p (mała litera)	prawdopodobieństwo
pc	powierzchnia ciała
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna, zdefiniowana jako nieobecność zarówno zmian inwazyjnych oraz zmian in situ w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych (ang. <i>pathological complete response</i>)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PgR	receptor progesteronowy (ang. <i>progesterone receptors</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	punkt
powl.	powlekanie
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentek
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
pw	powikłania/powikłań
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
r.ż.	rok życia
RB	korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	korzyść bezwzględna (ang. <i>Risk difference</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTH	radioterapia (ang. <i>radiotherapy</i>)
s.c.	podanie podskórne leku
SF-6D	kwestionariusz oceny jakości życia <i>Short-Form – 6 Di-mensions</i>
SG	metoda loterii (ang. <i>standard gamble</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
szt.	sztuk
T	trastuzumab
tabl.	tabletki/tabletka
TNM	klasyfikacja TNM, służąca do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (<i>tumor – guz, nodus – węzeł chłonny, metastases – przerzuty odległe</i>)
tpCR	pełna całkowita odpowiedź patologiczna, zdefiniowana jako nieobecność zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i> w gruczole piersiowym; „ypT0/is, ypN0” wg klasyfikacji TNM (ang. <i>total pathological complete response</i>)
TTO	metoda handlowania czasem (ang. <i>time-trade-off</i>)
TTOT	czas do zakończenia leczenia (ang. <i>Time To Off Treatment</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
UK	Wielka Brytania (ang. <i>United Kingdom</i>)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>the United States of America</i>)
ust.	ustęp (jednostka redakcyjna aktów prawnych)
VAS	wizualna analogowa skala oceny jakości życia (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WTP	próg opłacalności (ang. <i>willingness to pay</i>)
ZUS	Zakładu Ubezpieczeń Społecznych

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza ekonomiczna	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.4.2. str. 4
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.5. str. 4
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 3.3. str. 4
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.4. str. 4
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.4. str. 4
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.4. str. 4
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 1.4. str. 4
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdział 1.4. str. 4
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 1.6. str. 4
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.3.15. str. 4
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.3. str. 4
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	załączono model w wersji elektronicznej, wykonany w oprogramowaniu Microsoft® Excel 2013.
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	nie dotyczy
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 1.4. str. 4 Rozdział 1.5. str. 4 Rozdział 1.6. str. 4
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 1.4. str. 4 Rozdział 1.5. str. 4 Rozdział 1.6. str. 4
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera: (okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji: <i>Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, (...)</i>)	Do analizy klinicznej AK <i>Perjeta 2017</i> włączono randomizowane badanie kliniczne (<i>NeoSphere</i>), w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (pertuzumabu) w pierwszorzędownym punkcie końcowym nad aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi, w związku z czym nie zachodzą rzeczono okoliczności.
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy
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.	nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 1.3.6. str. 4
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 3.4. str. 4 Rozdział 3.5. str. 4
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.3.15. str. 4
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.3.15. str. 4
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.5. str. 4
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 1.3.4. str. 4
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 1.3.4. str. 4

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Herceptin® i.v. (trastuzumab do podawania dożylnego) w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Niniejsza analiza ekonomiczna jest – zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) – załącznikiem wchodzącym w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Herceptin® i.v. (trastuzumab do podawania dożylnego) we wnioskowanym wskazaniu: leczenie neoadjuwantowe przedoperacyjne) chorych na raka piersi, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.

1.2. Problem decyzyjny

1.2.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Perjeta*, produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w ramach leczenia neoadjuwantowego (przedoperacyjnego) raka piersi w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (skrót: P+T+CTH) w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Powyżej opisana populacja jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (*Perjeta NeoPL*).

1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Perjeta (pertuzumab) stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w ramach terapii neoadjuwantowej. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Perjeta*) oraz bazując na schemacie dawkowania leków z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (badanie *NeoSphere: Gianni 2012*), w niniejszej analizie przyjęto następujący schemat dawkowania:

- pertuzumab: dawka nasycająca wynosi 840 mg w pierwszym dniu cyklu, następnie co 3 tygodnie stosuje się dawkę 420 mg;
- trastuzumab: dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg w pierwszym dniu cyklu, następnie co 3 tygodnie stosuje się dawkę 6 mg/kg;

- docetaksel w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym dniu cyklu, podawana następnie co 3 tygodnie; dawkę docetakselu można zwiększyć do 100 mg/m² powierzchni ciała w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana.

Interwencja oceniona w niniejszej analizie ekonomicznej jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (*Perjeta NeoPL*).

1.2.3. Komparator

Komparatorem powinna być technologia alternatywa wobec ocenianej interwencji, tj. technologia aktualnie stosowana we wnioskowanym wskazaniu, którą najprawdopodobniej zastąpi wnioskowana interwencja. W niniejszej analizie przyjęto, że terapia skojarzona P+T+Dx zastąpi terapię T+Dx, tj. przyjęto, że najbardziej prawdopodobne jest, że terapia P+T+Dx będzie rozważana u pacjentek, u których wprowadzona zostałaby terapia z zastosowaniem trastuzumabu (T+Dx). W związku z powyższym jako komparator uwzględniono terapię skojarzoną: trastuzumab (podawany podskórnym, jako lek finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi”; *MZ 23/02/2017*) + docetaksel:

- trastuzumab: dawka 600 mg w pierwszym dniu cyklu, następnie co 3 tygodnie stosuje się dawkę 600 mg;
- docetaksel w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała, podawana następnie co 3 tygodnie; dawkę docetakselu można zwiększyć do 100 mg/m² powierzchni ciała w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana.

Przyjęty komparator jest zgodny ze schematami leczenia w badaniu *NeoSphere* (*Gianni 2012, Gianni 2016*).

1.2.4. Wyniki (koszty i wyniki zdrowotne)

Wynikami szczegółowymi analizy ekonomicznej są następujące koszty oraz wyniki zdrowotne wynikające ze stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparatora):

- łączne koszty w horyzoncie dożywotnym z uwzględnieniem następujących kosztów:
 - leki w terapii neoadjuwantowej;
 - leki w terapii adjuwantowej;
 - leki w przypadku nawrotu miejscowego lub regionalnego;
 - leki w leczeniu postaci uogólnionej (przerzutowej) raka piersi;
 - leczenie działań niepożądanych;

- podanie leków;
- monitorowanie stanu chorej (wizyty ambulatoryjne, badania diagnostyczne);
- łączne wyniki zdrowotne w horyzoncie dożywotnim:
 - łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*);
 - łączna liczba lat życia bez wznowy i bez progresji choroby (EF-LY; ang. *Event-Free Life Years*);
 - łączna liczba lat życia (LY; ang. *Life Years*).

1.2.5. Aktualny sposób finansowania produktów leczniczych Perjeta® (pertuzumab) i Herceptin (trastuzumab)® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją

Aktualnie w wykazie leków refundowanych znajduje się jedna prezentacje produktu leczniczego Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, kod EAN 5902768001006.

Finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Perjeta® jest realizowane w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).” (MZ 23/02/2017) w leczeniu zaawansowanego raka piersi. W chwili obecnej pertuzumab znajduje się w odrębnej grupie limitowej „1147.0, Pertuzumab”, gdzie podstawą limitu jest produkt Perjeta® (kod EAN: 5902768001006).

Aktualnie, w związku z refundacją produktu Perjeta®, cena hurtowa w wykazie leków refundowanych (oraz wysokość limitu refundacyjnego) wynoszą 12 700,80 zł.

Poniżej opisano wnioskowane warunki refundacji w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych leku Perjeta® (leczenie neoadjuwantowe dorosłych pacjentek chorych na HER2- dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu).

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

a) [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

b) [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

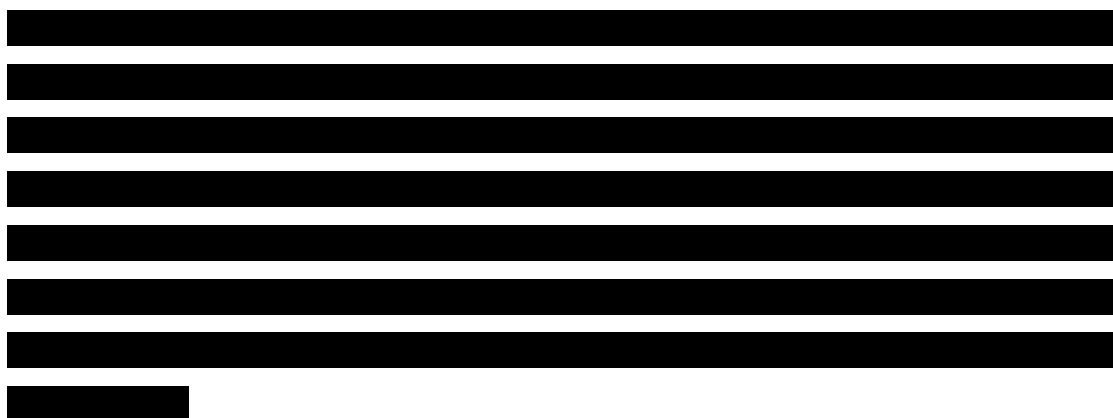
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W tabeli poniżej zestawiono aktualne i proponowane warunki finansowania produktów leczniczych Perjeta® (pertuzumab) i Herceptin® (trastuzumab) stosowanych w leczeniu raka piersi.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta® w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi.

Składowa warunków refundacji	Produkt leczniczy		
	Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001006	Herceptin, trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001037	Herceptin, trastuzumab, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml kod EAN 5909990855919
Podmiot odpowiedzialny	ROCHE	ROCHE	ROCHE
Grupa limitowa ¹	1147.0, Pertuzumab	1082.0, Trastuzumabum	1082.0, Trastuzumabum
Cena zbytu netto ¹	11 200,00 zł	6 750,00 zł	2 480,00 zł
Urzędowa cena zbytu ¹	12 096,00 zł	7 290,00 zł	2 678,40 zł
Cena hurtowa ¹	12 700,80 zł	7 654,50 zł	2 812,32 zł
Limit finansowania za opakowanie jednostkowe ¹	12 700,80 zł	7 654,50 zł	2 812,32 zł

Składowa warunków refundacji	Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001006	Produkt leczniczy	Herceptin, trastuzumab, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml kod EAN 5909990855919
------------------------------	--	-------------------	--

Obecnie obowiązujący maksymalny koszt NFZ, z uwzględnieniem obecnie obowiązującego RSS (informacje udostępnione przez wnioskodawcę)

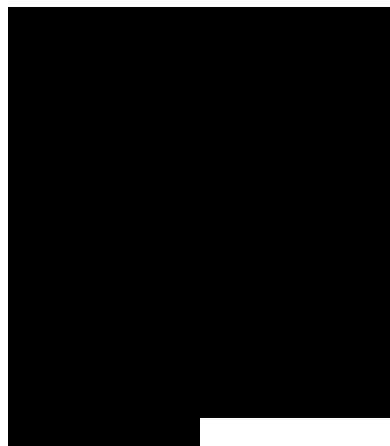
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Składowa warunków refundacji	Produkt leczniczy		
	Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001006	Herceptin, trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001037	Herceptin, trastuzumab, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml kod EAN 5909990855919
Kategoria dostępności refundacyjnej ¹	Lek dostępny w programie lekowym (załącznik B.9.) ²	Lek dostępny w programie lekowym (załącznik B.9.) ²	Lek dostępny w programie lekowym (załączniki B.9. i B.58.) ²
Poziom odpłatności ¹	Bezpłatnie	Bezpłatnie	Bezpłatnie
Wnioskowane warunki dotyczące grup limitowych	Nie wnioskuje się o zmianę jakichkolwiek uwarunkowań w grupie limitowej „1147.0, Pertuzumab”.	nie dotyczy	nie dotyczy

Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) w ramach wnioskowanego objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta® w terapii neoadjuwantowej (zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Perjeta®



¹ w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 23/02/2017).

² Załącznik B.9. dotyczy programu lekowego „LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50)”; Załącznik B.58. dotyczy programu lekowego „LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA ŻOŁĄDKA (ICD-10 C16)” (MZ 23/02/2017).

1.3. Metodyka analizy

1.3.1. Strategia analityczna

W niniejszej analizie ekonomicznej wszystkie obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego dostarczonego przez wnioskodawcę (Roche Polska Sp. z o.o.). Model globalny został opracowany przez MORSE¹ Health Technology Assessment Group – grupę analityczną wchodzącą w skład Hoffmann-La Roche z lokalizacją w Bazylei (Szwajcaria). Konstrukcja modelu pozwala na wprowadzenie danych wejściowych specyficznych dla danego regionu oraz płatnika za świadczenia opieki zdrowotnej.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (Wymagania MZ).

W celu dostosowania modelu do polskich warunków, model globalny wymagał wprowadzenia zmian, które można podzielić na dwie następujące kategorie:

- 1) Zmiany pozwalające w całości odzwierciedlić polskie warunki leczenia chorych na raka piersi:
 - do modelu wprowadzono dane wejściowe specyficzne dla warunków polskich, w zakresie zużycia zasobów i kosztów.
- 2) Inne zmiany pozwalające dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analizy ekonomicznej (zgodność z AOTMiT 2016 i Wymagania MZ):
 - uwzględniono wyniki analizy klinicznej (AK Perjeta 2017), w której poddano ocenie skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych; analiza kliniczna AK Perjeta 2017 – tak jak również niniejsza analiza – wchodziła w skład uzasadnienia rzeczowego wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) we wnioskowanym wskazaniu;

¹ Nazwa MORSE jest skrótem od słów odpowiadających obszarom tematycznym: *Modelling, Outcomes Research, Statistics and Epidemiology*.

- w ramach tej analizy przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu; wyniki tego przeglądu zostały wprowadzone do modelu (zgodność z *AOTMiT 2016* i *Wymagania MZ*);
- do modelu wprowadzono obowiązujące w Polsce wysokości stóp dyskontowania dla kosztów oraz wyników zdrowotnych (zgodność z *AOTMiT 2016* i *Wymagania MZ*).

Model spełnia wymogi związane z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej w warunkach polskich zgodnie z powyższymi wytycznymi.

1.3.2. Technika analityczna

Przeprowadzenie niniejszej analizy ekonomicznej zostało poprzedzone wykonaniem analizy klinicznej, w której poddano ocenie porównawczej skuteczność oraz bezpieczeństwo schematów leczenia neoadjuwantowego zawierających terapię skojarzoną pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia (P+T+CTH) w porównaniu ze schematami leczenia neoadjuwantowego H+CTH nie zawierającymi pertuzumabu (*AK Perjeta 2017*). W analizie klinicznej *AK Perjeta 2017* wykazano różnice w skuteczności w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego jakim był odsetek pacjentek, u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (tpCR, ang. *pathological complete response*) oraz w ramach drugorzędowych punktów końcowych, jakimi były czas do progresji (PFS, ang. *progression-free survival*; 5-letni horyzont obserwacji) i czas bez objawów choroby (DFS, ang. *disease-free survival*). Ponadto stwierdzono różnice w profilu bezpieczeństwa (wyrażone jako różnice w odsetkach pacjentek z występowaniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych).

Opublikowane metaanalizy badań klinicznych wykazały, że istnieje związek pomiędzy statusem tpCR a długookresowymi wynikami zdrowotnymi. Mianowicie u pacjentek, u których uzyskano odpowiedź tpCR stwierdzono istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez progresji oraz dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentkami, u których nie uzyskano odpowiedzi tpCR (*Cortazar 2014, Broglio 2016*). Szczegółowe omówienie zależności pomiędzy statusem odpowiedzi tpCR (uzyskanie odpowiedzi tpCR vs brak odpowiedzi tpCR) i długookresowym przeżyciem bez progresji choroby przedstawiono w rozdziale 1.3.7. (str. 4.)

Wykazane w badaniach klinicznych różnice w skuteczności (5-letnie przeżycie bez progresji PFS, 5-letnie przeżycie bez objawów choroby DFS oraz całkowita odpowiedź patologiczna tpCR od której uzależnione jest długookresowe przeżycie bez progresji PFS) przekładają się na:

- różnice w kosztach opieki medycznej w realnej praktyce klinicznej, gdyż mniejsze prawdopodobieństwo progresji skutkuje przede wszystkim mniejszymi kosztami leczenia wznowy lo-

kalnej lub regionalnej oraz leczenia uogólnionego raka piersi w przeliczeniu na jedną „uśrednioną” pacjentkę;

- różnice w oczekiwanej całkowitej długości życia, gdyż większe prawdopodobieństwo wznowy lokalnej lub regionalnej oznacza skrócenie oczekiwanej długości życia;
- różnice w jakości życia, gdyż większe prawdopodobieństwo progresji skutkuje obniżeniem jakości życia wynikającym z faktu, że wraz z postępem raka piersi jakość życia pacjentek ulega obniżeniu (szczegóły dotyczące jakości życia przedstawiono w rozdziale 1.3.13. , str. 4.).

Różnice w profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane) przekładają się na różnice w kosztach opieki medycznej.

W związku z przełożeniem różnic w wynikach badań klinicznych na koszty, jakość życia oraz oczekiwaną długość życia analiza ekonomiczna powinna przyjąć formę analizy koszty-żyteczność. W analizie koszty-żyteczność oszacowany zostaje koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) w sytuacji gdy interwencja (P+T+CTH) zastąpi komparator (T+CTH). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość określa się skrótem ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*).

Szczegółowe omówienie metodyki oszacowania kosztu uzyskania wyników analizy ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 1.3.8. (str. 4.)

W analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące rodzaje analizy wrażliwości:

- jednokierunkowa i wielokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości (DSA; ang. *Deterministic Sensitivity Analysis*); parametrom modelu zostały przypisane zakresy zmienności (np. minimum oraz maksimum z opublikowanych danych), a następnie obliczono wartości współczynnika ICUR dla wartości wyznaczających zakresy zmienności poszczególnych parametrów modelu; wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozwalają zbadać wpływ zmian wartości poszczególnych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej;
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*); parametrom modelu zostały przypisane rozkłady prawdopodobieństwa (np. przyjęto, że prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej tpCR cechuje się rozkładem Beta o parametrach rozkładu: liczba pacjentek z tpCR; liczba pacjentek bez tpCR); probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej przy uwzględnieniu ustawowej wysokości progu opłacalności.

Przyjęta technika analityczna jest zgodna z wymaganiami minimalnymi Ministerstwa Zdrowia (*Wymagania MZ*) oraz Wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

1.3.3. Ustawowa wysokość progu opłacalności

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem 130 002 zł ($3 \times 43\,334$ zł; *GUS 31/10/2016*).

1.3.4. Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*Wymagania MZ*) przeprowadzono obliczenia z dwóch perspektyw ekonomicznych:

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz
- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentek (PPP+P).

W kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjentka nie partycypuje, w związku z czym perspektywy PPP oraz PPP+P są sobie tożsame.

Wytyczne AOTMiT (*AOTMiT 2016*) dopuszczają możliwość przeprowadzenia obliczeń z perspektywy społecznej (z uwzględnieniem kosztów utraconej produktywności). Dostępne są dane Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w zakresie absencji chorobowej oraz rent z tytułu niezdolności do pracy. W modelu przebieg choroby podzielone na stany związane z przebiegiem choroby/życia wobec czego uwzględnienie kosztów pośrednich wymagałoby rozróżnienia tych kosztów według tych stanów. Dane ZUS odnoszą się do całej populacji chorych na raka piersi, w związku z czym nie jest możliwe wykorzystanie tych danych w modelu (tj. nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnych obliczeń z perspektywy społecznej).

1.3.5. Horyzont czasowy

W modelu uwzględniono horyzont dożywności: 50 lat, co oznacza, że przebieg życia pacjentki modelowany jest do zgonu, z przyjęciem maksymalnej długości życia wynoszącej 50 lat.

W modelu przyjęto, że wiek pacjentki w momencie rozpoczęcia modelowania przebiegu choroby wynosi 50 lat (mediana wieku w badaniu *NeoSphere: Gianni 2012*), w związku z czym przyjęcie 50-letniego horyzontu czasowego pozwala modelować przebieg życia maksymalnie do 100 roku życia. Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (Wymagania MZ) oraz wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) horyzont powinien być wystarczająco długi aby uchwycić wszystkie istotne różnice w kosztach oraz wynikach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych. Gdy technologie medyczne różnią się wpływem na tempo progresji oraz prawdopodobieństwo zgonu (a taka różnica ma miejsce w niniejszej analizie ekonomicznej), horyzont dożywotni jest horyzontem najwłaściwszym do uchwycenia różnic zarówno w kosztach, jak i wynikach zdrowotnych.

W analizie wrażliwości rozważano alternatywne długości horyzontów czasowych.

1.3.6. Dyskontowanie

W modelu przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano wariant bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników (*AOTMiT 2016*).

1.3.7. Zależność pomiędzy całkowitą odpowiedzią patologiczną (tpCR) i przeżyciem bez progresji choroby (PFS)

Czynnikiem prognostycznym w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi miejscowo zaawansowanego jest osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR). Ocena skuteczności leczenia przedoperacyjnego dokonywana jest przez patologa w materiale operacyjnym. Polega ona na określeniu stopnia remisji guza w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych. Wyróżniono trzy podstawowe typy odpowiedzi patologicznej:

- ypT0, ypN0: nieobecność zarówno zmian inwazyjnych oraz zmian *in situ* w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych – pełna całkowita odpowiedź patologiczna wg definicji German Breast Group;
- ypT0/is, ypN0: nieobecność zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych, dopuszczalne zmiany *in situ* w gruczole piersiowym – pełna całkowita odpowiedź patologiczna (tpCR – *total pathological complete response*);
- ypT0/is: nieobecność zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym, dopuszczalne zmiany *in situ* w gruczole piersiowym oraz zajęcie węzłów chłonnych – całkowita odpowiedź patologiczna (bpCR – *pathological complete response in breast*) (*Pennisi 2016*).

Analiza grupy roboczej FDA *Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer* wykazała zmniejszenie ryzyka wznowy oraz poprawę przeżycia całkowitego w przypadku osiągnięcia odpowiedzi patologicznej w materiale operacyjnym. Wnioski te potwierdzono w licznych metaanalizach wykazując poprawę długoterminowego rokowania (wydłużenie czasu wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego) wśród pacjentek, u których odnotowano pCR (*von Minckwitz 2015*). Zauważalne jest jednak, że związek pomiędzy osiągnięciem pCR a przeżyciem chorych jest różny dla różnych podtypów molekularnych i histologicznych nowotworu piersi. Związek ten jest silniejszy w przypadku nowotworów o bardziej agresywnym przebiegu (*EMA 2015, Wang-Lopez 2015, von Minckwitz 2012, von Minckwitz 2015*), w tym raka piersi HER2-dodatniego. W analizie *Cortazar 2014*, do której włączono dane z 12 badań RCT, w których chorym podawano chemioterapię przedoperacyjną, a następnie zastosowano u nich leczenie operacyjne, obejmujących wyniki pCR, EFS i OS dla łącznie 9 440 pacjentek wykazano, że częstość osiągnięcia pCR jest wyższa wśród pacjentek z rozpoznaniem raka piersi potrójnie negatywnego oraz HER2-dodatniego. Przeżycie EFS zostało zdefiniowane jako okres czasu od randomizacji w badaniu klinicznym do pierwszego stwierdzenia wznowy lokalnej lub regionalnej, przerzutów albo śmierci z dowolnej przyczyny (*Cortazar 2014*).

Podobnie w analizie *Broglio 2016*, do której włączano badania RCT oraz próby kohortowe, w których chorych na HER2-dodatniego raka piersi poddawano leczeniu neoadjuwantowemu wykazano związek pomiędzy pCR a wydłużeniem czasu do nawrotu choroby i zgonu (*Broglio 2016*).

W analizie problemu zdrowotnego *APD PERJETA 2017* przeprowadzono analizę wiarygodności wykorzystania całkowitej odpowiedzi patologicznej jako czynnika prognostycznego, pozwalającego projektować przeżycie długookresowe. W analizie problemu decyzyjnego stwierdzono, że na podstawie przeglądu systematycznego literatury zasadnym wydaje się użycie tpCR jako surogatu istotnych klinicznie punktów końcowych. W populacji ocenianej w niniejszym raporcie odpowiedź patologiczna może stanowić predyktor korzyści długoterminowych. Ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji ocena OS, czy też innych wskaźników przeżycia może być niemiarodajna. Dostępne piśmiennictwo potwierdza możliwość zastosowanie tpCR w ocenie skuteczności terapii neoadjuwantowych HER2-dodatniego raka piersi. W analizie problemu decyzyjnego (*APD PERJETA 2017*) wykazano zależność pomiędzy statusem odpowiedzi (pCR) i długookresowym przeżyciem bez wznowy lokalnej lub regionalnej i bez progresji (szczegóły dotyczące metodyki oraz wniosków przedstawia analiza problemu decyzyjnego *APD PERJETA 2017*).

1.3.8. Opis modelu ekonomicznego

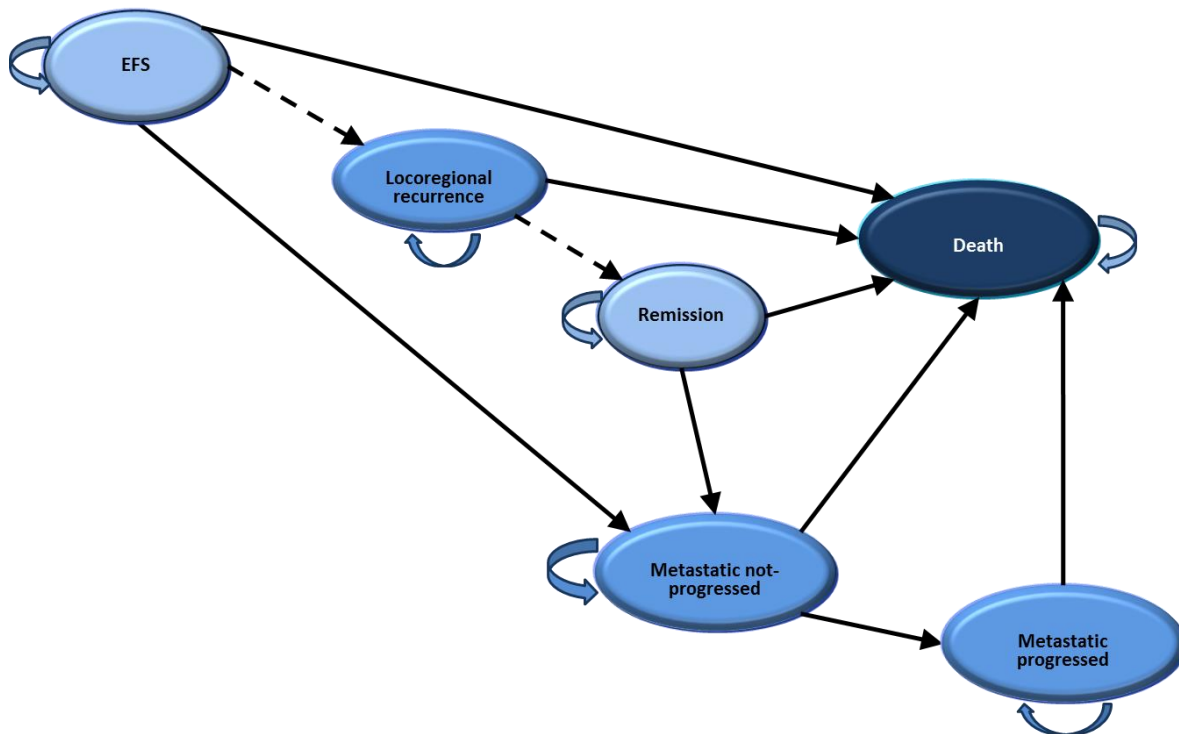
Model ekonomiczny służył przeprowadzeniu oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych w dożywnym horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej dla jednej typowej pacjentki chorej na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Model został skonstruowany w oprogramowaniu Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application*.

W modelu uwzględniono 6 stanów choroby/zdrowia mogących wystąpić w horyzoncie dożywnym u pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Stany modelu oraz możliwe przejścia pomiędzy stanami odwzorowują wszystkie stany, z którymi wiążą się koszty oraz jakość życia istotne w rozważanym wskazaniu klinicznym. Struktura modelu odpowiada strukturze innych modeli z analiz ekonomicznych dotyczących rozważanej populacji (*Attard 2014, NICE 2016, Ward 2007*). Strukturę modelu zaakceptowało grono ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii. Model ekonomiczny wykorzystany na potrzeby niniejszej analizy był oceniony przez NICE i ERG – struktura modelu została zaakceptowana przez NICE/ERG (*NICE 2016*).

Poniższy wykres przedstawia strukturę modelu, obrazując stany choroby/zdrowia oraz możliwe przejścia pomiędzy stanami (zgodnie z kierunkiem strzałek). Model składa się z sześciu stanów zdrowia: „EFS” (event-free survival), „Locoregional recurrence”, „Remission”, „Metastatic not progressed”, „Metastatic progressed” oraz „Death”. Cały okres modelowanego przeżycia podzielony został na cykle modelu, gdzie każdy cykl modelu odpowiada okresowi jednego miesiąca kalendarzowego. Wszystkie pacjentki rozpoczynają modelowanie wejściem do stanu „EFS”. W kolejnych cyklach pacjentka może przechodzić pomiędzy stanami zgodnie z kierunkiem strzałek. Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami oraz prawdopodobieństwo pozostania w danym stanie wyznaczone jest w oparciu o wprowadzone do modelu dane dotyczące efektywności (EFS, OS). W danym cyklu modelu pacjentka może znajdować tylko w jednym stanie modelu (np. nie jest możliwe aby pacjentka była jednocześnie w stanie „EFS” i „Metastatic progressed”).

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu, uwzględniającym tym samym, że zdarzenia mogą wystąpić średnio w połowie cyklu modelu (tj. w połowie miesiąca), a nie jedynie na koniec cyklu modelu.

Wykres 1. Schemat modelu



Możliwe są następujące przejścia pomiędzy stanami modelu:

- „EFS” (*event-free survival*): jest to stan rozpoczynający modelowanie przebiegu życia pacjentki; pacjentka pozostaje w tym stanie aż do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń:
 - wznowa lokalna lub regionalna – następny cykl modelu pacjentka rozpoczyna od pobytu w stanie „Locoregional recurrence”;
 - stwierdzenie przerzutów – następny cykl modelu pacjentka rozpoczyna od pobytu w stanie „Metastatic progressed”;
 - zgon (z dowolnej przyczyny według danych GUS) – z początkiem następnego cyklu modelu pacjentka przechodzi do stanu „Death”;
- „Locoregional recurrence”: jest to stan odpowiadający sytuacji, w której stwierdzona została wznowa lokalna lub regionalna; w związku ze zbliżonym schematem leczenia wznowy lokalnej i regionalnej (*PTOK 2015a*) nie wprowadzono dodatkowego rozróżnienia w modelu; przyjęto, że:
 - w każdym cyklu modelu może wystąpić zgon z dowolnej przyczyny (według danych GUS) – z początkiem następnego cyklu modelu pacjentka przechodzi do stanu „Death”;
 - pacjentki, które nie zmarły przed końcem 12. miesiąca od wejścia do stanu „Locoregional recurrence” przechodzą do stanu „Remission”;

- „Remission”; jest to stan odpowiadający remisji po wystąpieniu nawrotu lokalnego lub regionalnego; pacjentka pozostaje w tym stanie aż do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń:
 - stwierdzenie przerzutów – następny cykl modelu pacjentka rozpoczyna od pobytu w stanie „Metastatic not progressed”;
 - zgon (z dowolnej przyczyny według danych GUS) – z początkiem następnego cyklu modelu pacjentka przechodzi do stanu „Death”;
- „Metastatic not progressed”; jest to stan odpowiadający stwierdzeniu uogólnionego raka piersi; pacjentka pozostaje w tym stanie aż do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń:
 - stwierdzenie progresji raka piersi – następny cykl modelu pacjentka rozpoczyna od pobytu w stanie „Metastatic progressed”;
 - zgon (z dowolnej przyczyny według danych GUS) – z początkiem następnego cyklu modelu pacjentka przechodzi do stanu „Death”;
- „Metastatic progressed”; jest to stan odpowiadający stwierdzeniu progresji w trakcie 1. linii leczenia lub po 1. linii leczenia uogólnionego raka piersi; pacjentka pozostaje w tym stanie aż do wystąpienia zdarzenia:
 - zgon (z powodu uogólnionego raka piersi) – z początkiem następnego cyklu modelu pacjentka przechodzi do stanu „Death”;
- „Death”; jest to stan odpowiadający śmierci pacjentki; pacjentka, która przeszła do tego stanu pozostaje już w tym stanie.

W modelu przyjęto następujące założenia odnośnie przebiegu życia pacjentki:

- W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej *AK Perjeta 2017* horyzont obserwacji był zbyt krótki aby dostarczyć danych dotyczących długookresowych wyników mierzonych w przeżyciu EFS i OS. Maksymalny horyzont obserwacji wyniósł 5 lat (badanie *NeoSphere*), w tym horyzoncie około 80% przeżyło bez progresji choroby lub zgonu (danych dotyczących OS nie podano). W związku z powyższym w modelu uwzględniono odsetek pacjentek, u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną, a następnie uzależniono długookresowe przeżycie EFS w zależności od statusu odpowiedzi tpCR (u pacjentek, u których uzyskano odpowiedź tpCR stwierdza się istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez progresji oraz dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentkami, u których nie uzyskano odpowiedzi tpCR *Cortazar 2014, Broglio 2016*).
- W modelu przyjęto krzywe przeżycia EFS z badania *Cortazar 2016* zależne od statusu tpCR w populacji HER2-pozytywnej.

W analizie ocenionej przez NICE i ERG w modelu przyjęte były krzywe przeżycia EFS z badania *Cortazar 2016* bez rozróżnienia na status HER2. Agencja ERG zwróciła uwagę, że odpowiednie byłyby krzywe przeżycia EFS zależne od statusu tpCR w populacji HER2-pozytywnej, tj. w populacji docelowej dla stosowania pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej (*NICE 2016*). W związku z powyższym zastrzeżeniem NICE/ERG w modelu zostały uwzględnione krzywe przeżycia EFS z badania *Cortazar 2016* zależne od statusu tpCR w populacji HER2-pozytywnej.

- Całkowita odpowiedź patologiczna tpCR (ypT0/ypN0) jest akceptowalnym wyznacznikiem długoterminowych wyników dotyczących przeżycia EFS i OS. Zależność pomiędzy statusem odpowiedzi tpCR i długookresowym przeżyciem EF wykazano w metaanalizach *Cortazar 2014*, *Broglio 2016*. Zależność pomiędzy statusem tpCR i długookresowym przeżyciem EFS został zaakceptowana przez FDA oraz NICE (*FDA 2014*, *NICE 2016*).
- Na podstawie opisanych powyżej zależności, osiągnięcie odpowiedzi tpCR przekłada się na wydłużenie w czasie w stanie EFS, a tym samym przekłada się na większe prawdopodobieństwo uniknięcia wznowy lokalnej lub regionalnej oraz prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów.
- Przyjęto, że różnice w EFS pomiędzy P+T+Dx i T+Dx występują jedynie w trakcie pierwszych 7 lat leczenia. Od 8. roku miesięczne prawdopodobieństwo progresji w ramieniu T+Dx jest równe miesięcznemu prawdopodobieństwu progresji dla ramienia P+T+Dx. Wartość ta (7 lat) może być modyfikowana w modelu, jednak wartość ta nie powinna być mniejsza niż 5 lat, gdyż w badaniu *NeoSphere* wykazano różnice w EFS w 5-letnim horyzoncie obserwacji. Przyjęcie w modelu, że przewaga P+T+Dx uzyskana w 5-letnim horyzoncie jest zachowana jedynie przez następne 2 lata, należy uznać za założenie konserwatywne – potencjalnie zawyżające wyniki zdrowotne dla komparatora (T+Dx). Założenie to zostało zaakceptowane przez NICE i ERG (*NICE 2016*).
- Przyjęto, że po 7. roku (licząc od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego) u pacjentek nie wystąpi wznowa lokalna lub regionalna ani nie wystąpią przerzuty, a pacjentki pozostające w stanie EFS mogą jedynie umrzeć z prawdopodobieństwem na poziomie populacji ogólnej (według danych GUS).

Analogiczne założenie zostało zaakceptowane przez SMC (*SMC 2016a*, *SMC 2016b*).

Analogiczne założenie zostało poddane ocenie przez ERG (*NICE 2016*) – eksperci wskazali, że założenie to jest uzasadnione dla subpopulacji pacjentek z hormononiezależnym (ER- oraz PgR-) rakiem piersi, jednak w przypadku pacjentek z hormonozależnym (ER+ lub PgR+) rakiem piersi wznowy lokalne lub regionalne i przerzuty mogą wystąpić również w dłuższym horyzoncie czasu. W badaniu *NeoSphere*, z którego pochodzi główny punkt końcowy uwzględniony w modelu (odpowiedź tpCR), hormononiezależny rak piersi występował u 53%

pacjentek włączonych do badania (uwzględniają pacjentki leczone P+T+Dx albo T+Dx), w związku z czym przyjęcie cenzury czasowej na poziomie 7 lat nie wpływa znacząco na końcowe całkowite wyniki analizy ekonomicznej; w niniejszej analizie ekonomicznej w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla dalszej cenzury czasowej – wyniki analizy wrażliwości nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej.

- W stanach modelu następujących po wznowie lokalnej lub regionalnej i po przerzucie przyjęto stałe w czasie prawdopodobieństwa zdarzeń innych niż zgon z populacji ogólnej. Założenie to poprzez uniknięcie skomplikowanego obliczenia prawdopodobieństw w danym cyklu zależnych od numerów cykli modelu, w których miały miejsce wszystkie przeszłe zdarzenia, pozwoliło uprościć obliczenia bez utraty precyzji oszacowań.
- Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej uzależniono od wieku pacjentki, wykorzystując tablice trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).
- Prawdopodobieństwa progresji w ramach 1. linii leczenia przerzutowego raka piersi oraz zgonu po progresji w trakcie 1. linii leczenia przerzutowego raka piersi wyznaczono w oparciu o wyniki badań CLEOPATRA (terapia P+T+CTH; *Swain 2015*) oraz MA31 (Lap+kap; *Gelmon 2015*). Terapie stosowane w badaniach klinicznych CLEOPATRA oraz MA31 ściśle odpowiadają polskiej praktyce klinicznej leczenia zaawansowanego raka piersi.

Pacjentka przebywając w danym stanie generuje koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość) przypisane do danego stanu. Po zakończeniu modelowania przebiegu życia pacjentki obliczone zostają koszty oraz wyniki zdrowotne w horyzoncie dożywotnim (zsumowane zostają wszystkie koszty oraz wyniki zdrowotne ze wszystkich cykli modelu). Ostatecznym wynikiem analizy ekonomicznej jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), który odpowiada kosztowi uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu technologii alternatywnej przez wnioskowaną technologię medyczną u jednej „uśrednionej” pacjentki. Wartość współczynnika obliczana jest według następującego wzoru:

$$ICUR [zł/QALY] = \frac{Koszt_{P+T+CTH} - Koszt_{T+CTH}}{QALY_{P+T+CTH} - QALY_{T+CTH}}$$

gdzie „Koszt” jest zdyskontowanym łącznym kosztem w przeliczeniu na jedną „uśrednioną” pacjentkę w horyzoncie dożywotnim, natomiast „QALY” jest łączną zdyskontowaną liczbą lat życia skorygowanych o jakość życia w przeliczeniu na jedną „uśrednioną” pacjentkę w horyzoncie dożywotnim.

1.3.9. Wykaz parametrów modelu

W modelu uwzględniono parametry (prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń, koszty i użyteczności) związane ze stanami modelu. Listę uwzględnionych parametrów przedstawia Tabela 2 (str. 4.)

Tabela 2. Kategorie parametrów uwzględnionych w modelu.

Kategoria parametru	Stany modelu					
	„EFS”	„Locoregional recurrence”	„Remission”	„Metastatic not progressed”	„Metastatic progressed”	„Death”
Charakterystyka początkowa pacjentki	<ul style="list-style-type: none"> wiek początkowy; masa ciała; powierzchnia ciała 	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Prawdopodobieństwa	<ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi patologicznej (tpCR) z rozróżnieniem na leczenie neoadjuwantowe P+T+Dx i T+Dx ; prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego; prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS / EFS) w podziale na grupę z całkowitą odpowiedzią patologiczną (tpCR) oraz grupę bez całkowitej odpowiedzi patologicznej (brak tpCR); prawdopodobieństwo pierwszego nawrotu (wznowa miejscowa lub regionalna, przerzuty odległe); prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny (śmiertelność z populacji ogólnej) 	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy (pacjentki w tym stanie są leczone przez 12 miesięcy) 	<ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej; prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny (śmiertelność z populacji ogólnej) 	<ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS / TTP) oraz przeżycia całkowitego (OS) po wystąpieniu przerzutów odległych, w podziale na: <ul style="list-style-type: none"> leczenie pierwszej linii mBC z zastosowaniem pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią; leczenie pierwszej linii mBC z zastosowaniem lapatynibu w skojarzeniu kapecytabiną (Lap+kap); prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka piersi 	<ul style="list-style-type: none"> Brak prawdopodobieństw 	
Koszty	<ul style="list-style-type: none"> koszty leków (pertuzumab, trastuzumab, Dx); koszty podania leków; koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby 	<ul style="list-style-type: none"> koszty leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej 	<ul style="list-style-type: none"> koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby 	<ul style="list-style-type: none"> koszty leków (pertuzumab, trastuzumab, CTH, lapatynib, kapecytabina); koszty podania leków; koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> brak kosztów 	
Użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> użyteczność w okresie terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej (rok 1); użyteczność w stanie wolnym od choroby (DFS / EFS) 	<ul style="list-style-type: none"> użyteczność we wznowie miejscowej lub regionalnej 	<ul style="list-style-type: none"> użyteczność w trakcie remisji po wznowie miejscowej lub lokalnej 	<ul style="list-style-type: none"> użyteczność w chorobie przerzutowej, w 1. linii leczenia lub po 1. linii leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> użyteczność w chorobie przerzutowej, w okresie progresji choroby 	<ul style="list-style-type: none"> użyteczność = 0

1.3.10. Charakterystyka początkowa populacji

W modelu uwzględniono następujące parametry demograficzno-kliniczne leczonej „uśrednionej” pacjentki:

- wiek początkowy – parametr używany do monitorowania aktualnego wieku pacjentek w modelu w celu obliczenia cyklicznego prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny;
- masa i powierzchnia ciała – zmienne wykorzystane w analizie kosztów do obliczenia zużycia trastuzumabu podawanego dożylnie i chemioterapii, tj. substancji czynnych stosowanych w dawce zależnej od masy i powierzchni ciała.

Wartości parametrów demograficznych, wykorzystanych pomocniczo w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Perjeta®, podsumowuje Tabela 3.

Tabela 3. Charakterystyka demograficzna wejściowej „uśrednionej” pacjentki w modelu.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Wiek [lata]	50 lat	Charakterystyka wyjściowa pacjentek w badaniach <i>NeoSphere</i> i <i>Tryphaena</i> (mediana wieku w grupie pacjentek rozpoczynających leczenie z zastosowaniem pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej)
Powierzchnia ciała	1,78 m ²	Ze względu na brak danych w badaniu <i>NOAH</i> , wykorzystano z publikowanej analizy ekonomicznej w analogicznym wskazaniu leczenia neoadjuwantowego miejscowo zaawansowanego raka piersi <i>Attard 2014</i>
Masa ciała	█ kg	Oszacowanie na podstawie danych GUS (<i>MAHTA 2013</i>)

Oszacowanie średniej masy ciała chorych na raka piersi w warunkach polskich przeprowadzono w ramach analizy ekonomicznej produktu Herceptin® w podaniu podskórnym, innego produktu wytwarzanego przez wnioskodawcę, stosowanego w leczeniu chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 (*MAHTA 2013*). Oszacowanie wykonano na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), dotyczących rozkładu BMI i wzrostu w zależności od wieku w populacji kobiet w Polsce w wieku powyżej 50 r.ż. Średnia masa ciała wyniosła █ kg.

1.3.11. Parametry kliniczne

1.3.11.1. Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (tpCR) z rozróżnieniem na leczenie neoadjuwantowe P+T+Dx i T+Dx;

Tabela 4 przedstawia wyniki oceny całkowitej odpowiedzi patologicznej w badaniach *NeoSphere* oraz *TRYPHAENA* (badania zostały szczegółowo omówione w analizie klinicznej) na zastosowane leczenie

neoadjuwantowe, wyrażone w postaci liczb i odsetków chorych, u których w materiale operacyjnym nie stwierdzono obecności inwazyjnego nowotworu w piersi i węzłach chłonnych (tpCR).

Tabela 4. Odsetek chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną (tpCR) po leczeniu neoadjuwantowym w badaniach klinicznych.

Badanie kliniczne	Definicja tpCR	P+T+Dx n (%)	T+Dx n (%)	RB (95% CI)	RD (95% CI)
NeoSphere	tpCR (ypT0/is ypN0)	39,3%	21,5%	1,83 (1,19; 2,81)* NNH = 6 (4; 18) p = 0,0063	0,18 (0,06; 0,30)* p = 0,0040
TRYPHAENA (ramię C)	tpCR (ypT0/is ypN0)	63,6%	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

* obliczono w analizie klinicznej na podstawie dostępnych danych.

Odsetki pacjentek, u których całkowitą odpowiedź patologiczną uzyskano w piersi i węzłach chłonnych były wyższe w grupie leczonej pertuzumabem względem samej chemioterapii z trastuzumabem, zarówno dla definicji ypT0/is ypN0 (tpCR; 39,3% vs 21,5%) w badaniu *NeoSphere*. W wyniku zastosowania pertuzumabu prawdopodobieństwo uzyskania tpCR wzrosło blisko dwukrotnie [RB = 1,83 (95% CI: 1,19; 2,81)]. Wszystkie opisane wyniki były statystycznie istotne, a niska wartość NNH wskazuje również na wysoką istotność kliniczną opisywanych efektów [tpCR: 6 (95% CI: 4; 18)].

1.3.11.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3, w trakcie leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3. lub cięższym, które miały miejsce w trakcie terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej w ramach badania *NeoSphere* (Tabela 5).

Tabela 5. Zdarzenia niepożądane występujące w stopniu co najmniej 3., które miały miejsce w trakcie terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej.

Zdarzenie niepożądane	Liczba wystąpień [n]	T+Dx	Liczba wystąpień [n]	P+T+Dx
		Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane [n] (%)		Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane [n] (%)
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	2	2 (1,9)	0	0 (0)
Łysienie	1	1 (0,9)	6	6 (5,6)
Brak menstruacji	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Dusznicza bolesna	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1	1 (0,9)	0	0 (0)

Zdarzenie niepożądane	Liczba wystąpień [n]	T+Dx	Liczba wystąpień [n]	P+T+Dx
		Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane [n] (%)		Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane [n] (%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	1	1 (0,9)	0	0 (0)
Astenia	1	1 (0,9)	2	2 (1,9)
Ból kości	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Infekcje związane z drogą podania	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Biegunka	5	4 (3,7)	7	7 (6,5)
Nadwrażliwość na lek	0	0 (0)	2	2 (1,9)
Zmęczenie	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Neutropenia z gorączką	7	7 (6,5)	8	8 (7,5)
Granulocytopenia	3	1 (0,9)	2	1 (0,9)
Obniżony poziom hemoglobiny	1	1 (0,9)	0	0 (0)
Piorunujące zapalenie wątroby	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Pótpasiec	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Leukopenia	18	12 (11,2)	8	4 (3,7)
Nieregularna miesiączka	1	1 (0,9)	1	1 (0,9)
Zapalenie błon śluzowych	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Nudności	2	1 (0,9)	2	1 (0,9)
Neutropenia	88	48 (44,9)	72	46 (43)
Infekcje związane z neutropenią	1	1 (0,9)	0	0 (0)
Posocznica	1	1 (0,9)	0	0 (0)
Zespół dłoniowo-podeszwowy	1	1 (0,9)	0	0 (0)
Neuropatia obwodowa	1	1 (0,9)	1	1 (0,9)
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Wysypka	2	2 (1,9)	1	1 (0,9)
Zmiany skórne (SKIN TOXICITY)	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	0	0 (0)	1	1 (0,9)
Zakażenie dróg moczowych	3	2 (1,9)	1	1 (0,9)

Zdarzenie niepożądane	Liczba wystąpień [n]	T+Dx	Liczba wystąpień [n]	P+T+Dx
		Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane [n] (%)		Liczba pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane [n] (%)
Wymioty	3	1 (0,9)	0	0 (0)

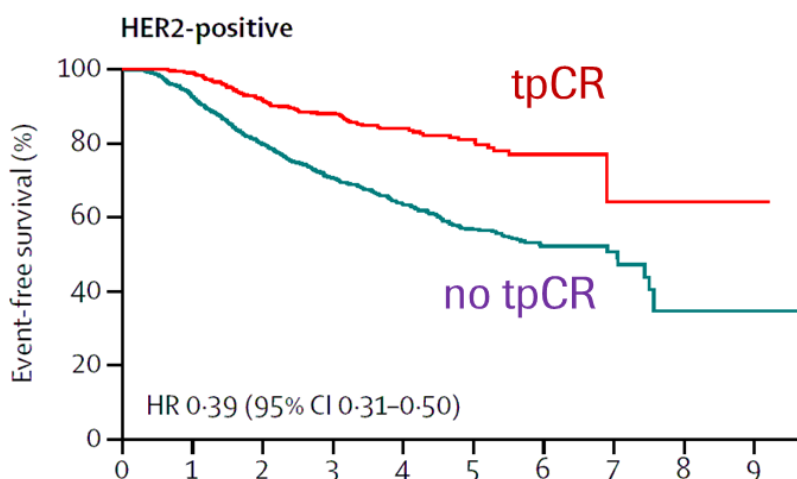
Zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3 lub cięższym wymagają specjalistycznego leczenia (PTOK 2015b), co znajduje przełożenie na koszty leczenia pacjentki.

1.3.11.3. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS / EFS) w podziale na grupę z całkowitą odpowiedzią patologiczną (tpCR) oraz grupę bez całkowitej odpowiedzi patologicznej (brak tpCR)

Horyzont dożywności pozwala na uwzględnienie wszystkich korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowanego leczenia neoadjuwantowego. Włączone do analizy klinicznej badania kliniczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej nie dostarczyły wyników uwzględniających horyzont dożywności (co wynikało z faktu, że oczekiwana długość życia pacjentek zdecydowanie przewyższa 5-letni horyzont badań klinicznych). W związku z powyższym w ramach modelowania konieczne było przyjęcie danych dotyczących długookresowej skuteczności, pochodzących z metaanalizy oceny przeżycia bez wznowy lub progresji (analiza CTneoBC, której wyniki opublikowano w pracy Cortazar 2014). W modelu uwzględniono odsetek pacjentek, u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną, a następnie uzależniono długookresowe przeżycie EFS w zależności od statusu odpowiedzi tpCR. U pacjentek, u których uzyskano odpowiedź tpCR stwierdza się istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez progresji oraz dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentkami, u których nie uzyskano odpowiedzi tpCR (Cortazar 2014).

Wykres 2 przedstawia krzywe przeżycia bez wznowy lub progresji (EFS, *event-free survival*) w zależności od statusu całkowitej odpowiedzi patologicznej (tpCR); krzywe zostały wyznaczone w ramach metaanalizy CTneoBC (Cortazar 2014).

Wykres 2. Krzywe przeżycia EFS wyznaczone w analizie CTneoBC (Cortazar 2014).



Number at risk

pCR	586	527	454	371	212	120	37	4	2	1
No pCR	1403	1157	918	713	436	269	106	33	3	1

W modelu przyjęto, że przeżycie EFS u pacjentki która osiągnęła odpowiedź tpCR po 12 tygodniach będzie zgodne z krzywą przeżycia EFS dla grupy pacjentek z odpowiedzią tpCR z powyższego wykresu (Wykres 2; czerwona krzywa przeżycia EFS). Natomiast przeżycie EFS u pacjentki która nie osiągnęła odpowiedzi tpCR po 12 tygodniach będzie zgodne z krzywą przeżycia EFS dla grupy pacjentek bez odpowiedzi tpCR z powyższego wykresu (Wykres 2; zielona krzywa przeżycia EFS).

Wykres 2 przedstawia krzywe przeżycia bez wznowy lub progresji (EFS, *event-free survival*) z publikacji Cortazar 2014. Autorzy modelu globalnego szczytali krzywe Kaplana-Meiera wykorzystując oprogramowanie Grafula 3 (wersja 2.10). Odczytane krzywe Kaplana-Meiera posłużyły odtworzeniu danych z poziomu pacjentek za pomocą algorytmu opisanego w publikacji Guyott 2012. Do danych z poziomu pacjentek dopasowano następujące krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną, Gompertza i gamma. Krzywe przeżycia bez wznowy lub progresji EFS z publikacji Cortazar 2014 zostały przedstawione dla 9-letniego horyzontu czasowego. Krzywe parametryczne pozwoliły na wyznaczenie prognozy EFS w horyzoncie wykraczającym poza horyzont wyników z publikacji Cortazar 2014.

Tabela 6 przedstawia wyznaczone – przez autorów modelu globalnego – parametry funkcji przeżycia oraz stopień dopasowania według kryterium AIC i BIC. Dodatkowo w niniejszej analizie przeprowadzono wizualną ocenę dopasowania – sprawdzając czy dopasowane krzywe parametryczne nie prowadzą do nieracjonalnych wartości w odległym horyzoncie (zobacz Wykres 3, str. 4 oraz Wykres 4, str. 4). Krzywa najlepiej dopasowana cechuje się najmniejszą wartością AIC i BIC oraz wiarygodnym

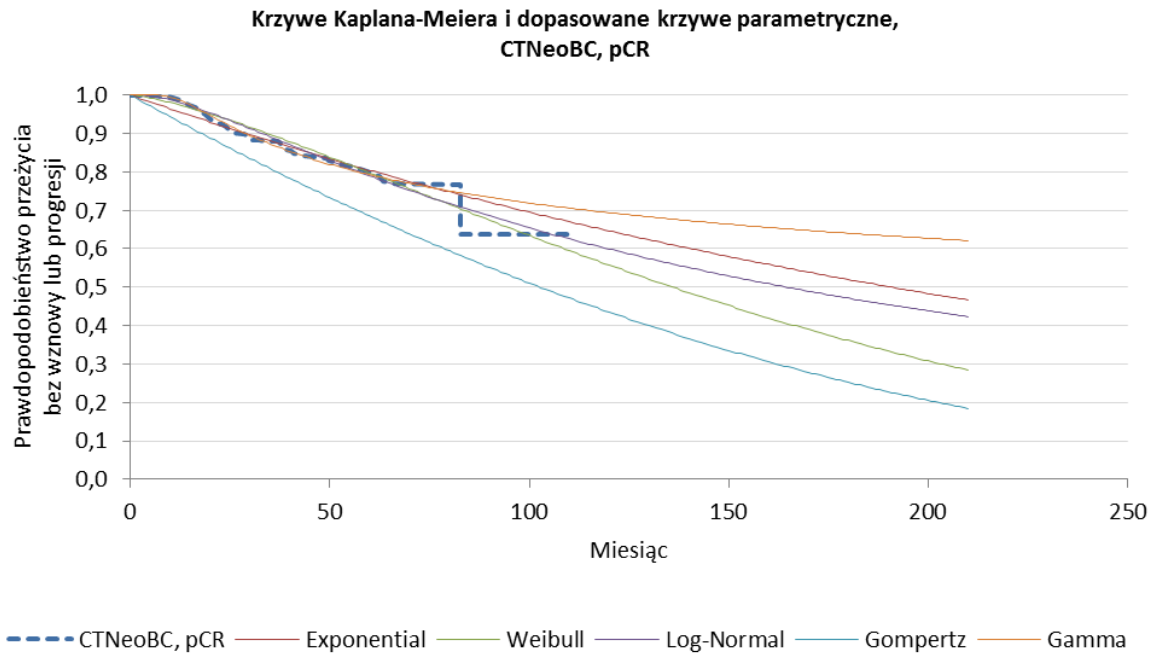
przebiegiem (w ramach wizualnej oceny dopasowania) – są to powszechnie stosowane kryteria dopasowania krzywych w modelowaniu (*Latimer 2013*).

Tabela 6. Parametry krzywych przeżycia bez wznowy lub progresji w zależności od statusu odpowiedzi tpCR w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z analizy CTneoBC; kryteria AIC i BIC dopasowania krzywych.

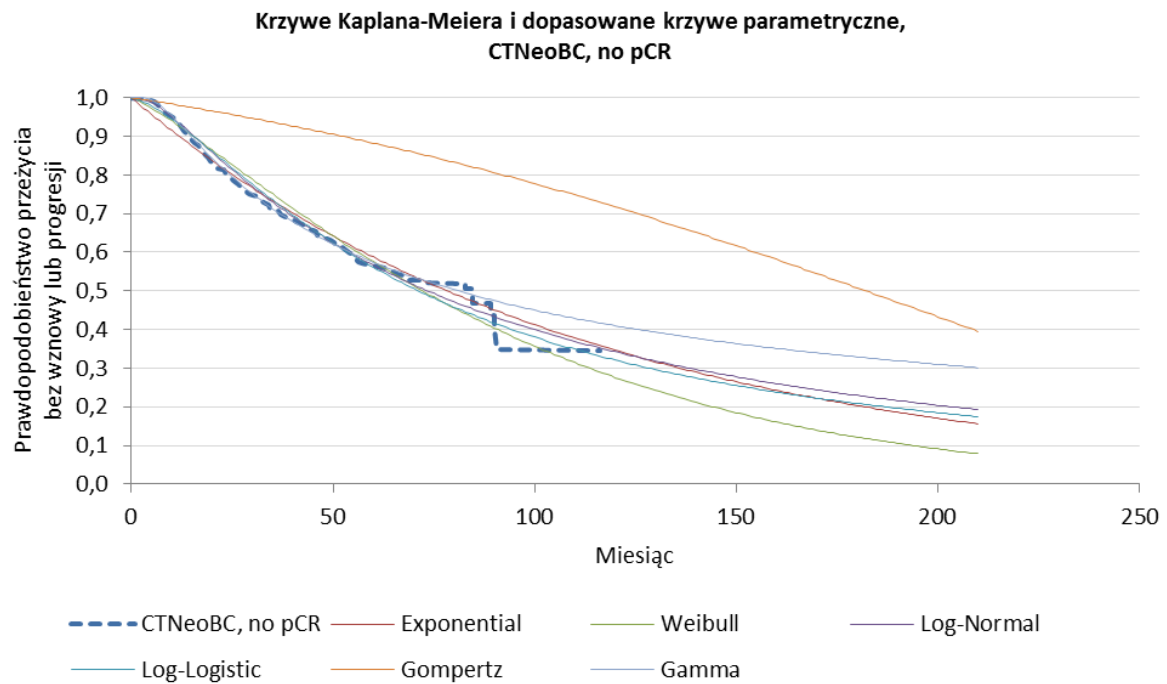
Krzywa parametryczna	Parametr funkcji przeżycia			Kryterium AIC (ranking)	Kryterium BIC (ranking)
	Lambda	Gamma	Delta		
Brak odpowiedzi tpCR					
Wykładnicza	0,00885	nie dotyczy	nie dotyczy	5500 (5)	5505 (6)
Weibulla	0,0037	1,2199	nie dotyczy	5477 (4)	5488 (4)
Log-normalna	4,29679	1,20870	nie dotyczy	5414 (2)	5425 (2)
Log-logistyczna	0,00215	1,43934	nie dotyczy	5447 (3)	5457 (3)
Gompertza	0,00160	0,00847	nie dotyczy	5501 (6)	5503 (5)
Gamma	16,196	0,871	-0,762	5398 (1)	5395 (1)
Uzyskana odpowiedź tpCR					
Wykładnicza	0,00363	nie dotyczy	nie dotyczy	1246 (5)	1250 (6)
Weibulla	0,0008	1,3719	nie dotyczy	1237 (4)	1245 (4)
Log-normalna	5,10291	1,25324	nie dotyczy	1224 (2)	1232 (2)
Log-logistyczna	0,00058	1,49332	nie dotyczy	1233 (3)	1242 (3)
Gompertza	0,00574	0,00305	nie dotyczy	1246 (5)	1248 (5)
Gamma	178,916	0,104	-1,918	1214 (1)	1212 (1)

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami, najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną jest krzywa gamma (Tabela 6), w związku z czym krzywa gamma została uwzględniona w analizie ekonomicznej. Pozostałe krzywe parametryczne zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera EFS z analizy CTneoBC w grupie pacjentek z odpowiedzią pCR oraz dopasowane krzywe parametryczne



Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera EFS z analizy CTneoBC w grupie pacjentek bez odpowiedzi pCR oraz dopasowane krzywe parametryczne



Dodatkowy wariant krzywej przeżycia EFS w oparciu o wyniki z horyzontu 5-letniego badania *NeoSphere* (*Gianni 2016*)

W badaniu *NeoSphere* oceniano punkty końcowe EFS i DFS, jednak liczba wznów, progresji i zgonów nie była na tyle duża, aby badanie pozwoliło na wykazanie różnic statystycznych pomiędzy porównywanymi ramionami terapii. W publikacji *Gianni 2016* przedstawiono krzywe przeżycia EFS w horyzoncie 5-letnim: u 86% leczonych P+T+Dx oraz u 81% leczonych T+Dx nie wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie (wznowa, progresja lub zgon). W związku z małą liczbą zdarzeń obserwowanych w 5-letnim horyzoncie badania *NeoSphere*, wariant z wykorzystaniem tych danych został uwzględniony w analizie wrażliwości.

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili dopasowanie krzywych parametrycznych (wykładnicza, Weibulla, log-logistyczna, log-normalna) do krzywych Kaplana-Meiera EFS z 5-letniego horyzontu badania *NeoSphere* z rozróżnieniem na ramiona leczenia (P+T+Dx, T+Dx). Analiza statystyczna zastosowana do wyznaczania parametrów krzywych nie pozwoliła na wyznaczenie parametrów krzywych Gompertza i gamma. Tabela 7 przedstawia wyznaczone – przez autorów modelu globalnego – parametry funkcji przeżycia oraz stopień dopasowania według kryterium AIC i BIC. W niniejszej analizie przeprowadzono wizualną ocenę dopasowania – sprawdzając wizualnie czy dopasowane krzywe parametryczne nie prowadzą do nieracjonalnych wartości w odległym horyzoncie (zobacz Wykres 5, str. 4, Wykres 6, str. 4.) Krzywa najlepiej dopasowana cechuje się najmniejszą wartością AIC i BIC oraz wiarygodnym przebiegiem w ramach wizualnej oceny dopasowania (*Latimer 2013*).

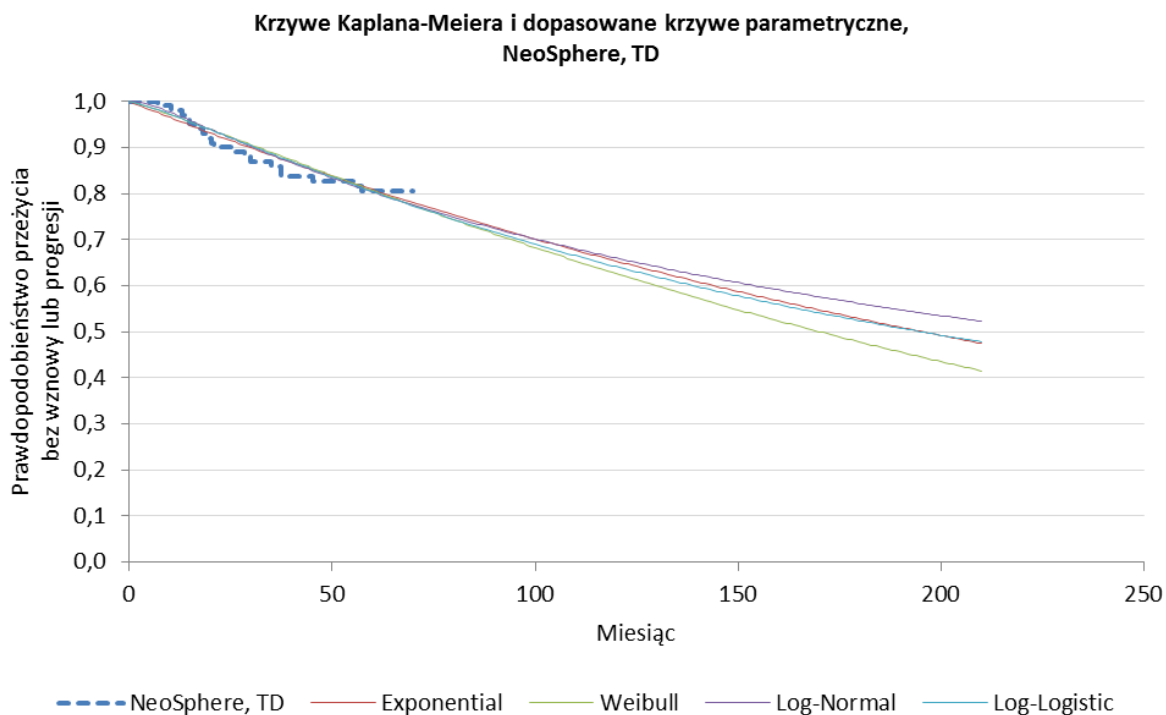
Tabela 7. Parametry krzywych przeżycia bez wznowy lub progresji w zależności od statusu odpowiedzi *tpCR* w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania *NeoSphere*; kryteria AIC i BIC dopasowania krzywych.

Krzywa parametryczna	Parametr funkcji przeżycia			Kryterium AIC (ranking)	Kryterium BIC (ranking)
	Lambda	Gamma	Delta		
T+Dx					
Wykładnicza	0,00355	nie dotyczy	nie dotyczy	135 (2)	138 (1)
Weibull	0,0022	1,1243	nie dotyczy	137 (4)	142 (3)
Log-normalna	5,43559	1,57138	nie dotyczy	134 (1)	140 (2)
Log-logistyczna	0,00181	1,19720	nie dotyczy	136 (3)	142 (3)
Gompertza	Analiza statystyczna zastosowana do wyznaczania parametrów krzywych nie pozwoliła na wyznaczenie parametrów			nie dotyczy	nie dotyczy
Gamma				nie dotyczy	nie dotyczy

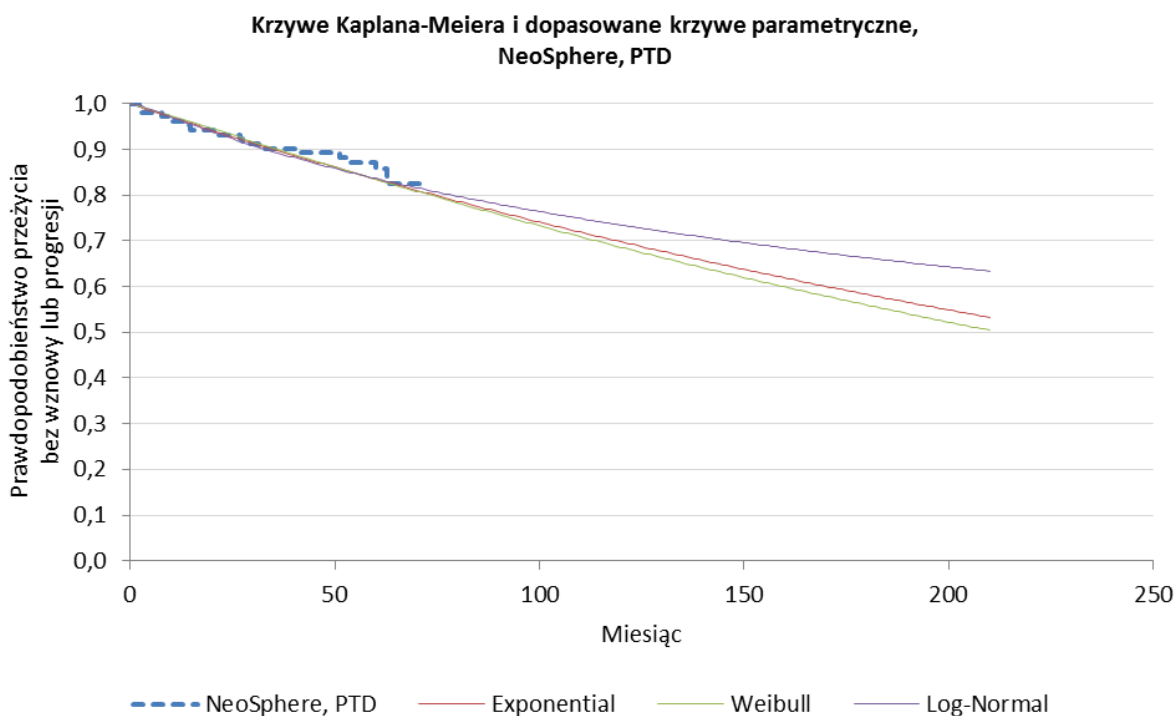
Krzywa parametryczna	Parametr funkcji przeżycia			Kryterium AIC (ranking)	Kryterium BIC (ranking)
	Lambda	Gamma	Delta		
P+T+Dx					
Wykładnicza	0,00300	nie dotyczy	nie dotyczy	127 (1)	130 (1)
Weibull	0,0023	1,0642	nie dotyczy	129 (2)	135 (2)
Log-normalna	6,01563	1,96194	nie dotyczy	130 (3)	135 (2)
Log-logistyczna	0,00218	1,09881	nie dotyczy	130 (3)	135 (2)
Gompertza	Analiza statystyczna zastosowana do wyznaczania parametrów krzywych nie pozwoliła na wyznaczenie parametrów			nie dotyczy	nie dotyczy
Gamma				nie dotyczy	nie dotyczy

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami, najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną jest krzywa wykładnicza (Tabela 7), w związku z czym krzywa wykładnicza została uwzględniona w analizie wrażliwości, jako wariant z uwzględnieniem krótkookresowych wyników z badania *NeoSphere*. Ponadto w ramach wizualnej oceny dopasowania (zobacz Wykres 5, str. 4, Wykres 6, str. 4.) można zauważyć, że każda z dopasowana krzywa parametryczna odbiega od kształtu krzywej Kaplana-Meiera.

Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera EFS z badania *NeoSphere* w ramieniu T+Dx oraz dopasowane krzywe parametryczne



Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera EFS z badania NeoSphere w ramieniu P+T+Dx oraz dopasowane krzywe parametryczne



1.3.11.4. Prawdopodobieństwo pierwszego nawrotu: wznowa miejscowa lub regionalna i przerzuty odległe

Pacjentka znajdująca się w danym cyklu modelu w stanie „EFS” (przeżycie bez wznowy lub progresji) jest narażona na wystąpienie wznowy (lokalnej lub regionalnej) albo przerzutów. W przypadku wystąpienia wznowy albo przerzutu, przyjęto w modelu (w oparciu o dane z badania *NeoSphere*; dane niepublikowane, udostępnione wraz z modelem globalnym), że u 58% pacjentek będzie mieć miejsce przerzut, natomiast u pozostałych 42% pacjentek wystąpią wznowy lokalne lub regionalne.

1.3.11.5. Prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny (śmiertelność z populacji ogólnej)

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu, w każdym stanie zdrowotnym możliwe jest wystąpienie zgonu w dowolnym cyklu modelu. Opierając się na założeniach innych modeli ekonomicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu w leczeniu wczesnego raka piersi (*Attard 2014*) założono, że zgon z powodu raka piersi jest poprzedzony progresją choroby (wystąpieniem przerzutów odległych), natomiast ryzyko zgonu w stanach braku objawów choroby oraz raka wczesnego nie odbiega od ryzyka zgonu w populacji ogólnej kobiet w danym wieku. Założenie to jest także uzasadnione wynikami badania *NeoSphere*, gdzie śmiertelność z dowolnej przyczyny była bardzo zbliżona do śmiertelności

związanej z rakiem piersi: ogółem, w przeciętnej 5-letniej obserwacji w badaniu *NeoSphere*, zmarło 7,5% chorych w grupie P+T+Dx i 5,6% chorych w grupie T+Dx, przy czym większość zgonów nastąpiła w wyniku progresji raka piersi, w fazie obserwacji po ukończeniu leczenia – odpowiednio 6,5% chorych w grupie P+T+Dx i 5,6% chorych w grupie T+Dx (*Gianni 2016*).

Zależne od wieku prawdopodobieństwa zgonu w populacji kobiet w Polsce, zaczerpnięte z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego (*GUS 2016*), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej kobiet w Polsce (*GUS 2016*).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
47	0,00187	65	0,01063	83	0,06624
48	0,00209	66	0,01149	84	0,07425
49	0,00232	67	0,01240	85	0,08291
50	0,00258	68	0,01337	86	0,09227
51	0,00286	69	0,01444	87	0,10234
52	0,00318	70	0,01563	88	0,11318
53	0,00352	71	0,01698	89	0,12486
54	0,00390	72	0,01854	90	0,13734
55	0,00432	73	0,02037	91	0,15089
56	0,00477	74	0,02254	92	0,16534
57	0,00527	75	0,02512	93	0,18072
58	0,00581	76	0,02817	94	0,19702
59	0,00639	77	0,03175	95	0,21423
60	0,00700	78	0,03592	96	0,23236
61	0,00765	79	0,04070	97	0,25137
62	0,00834	80	0,04612	98	0,27126
63	0,00907	81	0,05218	99	0,29197
64	0,00983	82	0,05889	100	0,31348

Roczne prawdopodobieństwa zgonu w danym wieku roczne przeliczono na cykl modelu (1 miesiąc) za pomocą formuły:

$$p_{zgon_miesiac} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{1/12}.$$

Obliczone prawdopodobieństwa uwzględniono w modelu dla przejść do stanu zgonu ze stanów: leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe, okres wolny od objawów choroby, wznowa miejscowa lub regionalna i okres remisji po wznowie lokalnej lub regionalnej. Natomiast śmiertelność po wystąpieniu przerzutów modelowano w oparciu o inne źródła (zob. Rozdział 1.3.11.9. str. 4.)

1.3.11.6. Prawdopodobieństwo przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej

Ze względu na brak danych dotyczących progresji po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej w populacji ściśle zgodnej z docelową (miejscowo zaawansowany rak HER2-dodatni), ryzyko wystąpienia przerzutów po wystąpieniu wznowy miejscowej/regionalnej modelowano w oparciu o wyniki analizy przeżycia wolnego od przerzutów odległych (ang. *DDFS – distant-disease-free survival*), przedstawione w pracy *Wapnir 2006*. Populację badania *Wapnir 2006* stanowiło 2 669 kobiet z rakiem piersi z zajęтыми węzłami chłonnymi (stadium II-III), uczestniczących w pięciu badaniach RCT (*NSABP B-15, B-16, B-18, B-22, B-25*). Do badania włączono chore poddane operacji oszczędzającej pierś, RTH i systemowej terapii uzupełniającej. Analizę DDFS przeprowadzono w podgrupach pacjentek, u których wystąpiła wznowa miejscowa w obrębie piersi po leczeniu oszczędzającym (IBTR) lub inne rodzaje wznowy lokalnej lub regionalnej (oLRR). Ze względu na fakt, że nawroty typu IBTR dotyczą rzadko stosowanej w populacji docelowej operacji oszczędzającej pierś (BCS; ■■■ w warunkach polskich zgodnie z wynikami badania *MAP 2016*), w niniejszym modelu wykorzystano wyniki DDFS po nawrotach typu oLRR. Miesięczne prawdopodobieństwo przejścia do stanu przerzutów odległych obliczono na podstawie opublikowanego odsetka 5-letniego przeżycia wolnego od przerzutów (DDFS), wynoszącego 18,8% (wykres 3C w publikacji *Wapnir 2006*), jako

$$p = 1 - (0,188)^{\frac{1}{60}} = 0,02747,$$

gdzie 1/60 oznacza proporcję długości cyklu modelu (1 miesiąc) do punktu czasowego oceny DDFS (60 miesięcy).

1.3.11.7. Schematy leczenia stosowane w uogólnionym raku piersi

Zgodnie z obowiązującymi zasadami refundacji leków w ramach programu leczenia raka piersi (MZ 23/02/2017):

- Nie jest możliwe zastosowanie trastuzumabu i.v. w leczeniu przerzutów odległych po uprzednim zastosowaniu tego leku w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi;

- Nie jest możliwe włączenie do leczenia trastuzumabem s.c. jako jedynym lekiem anty-HER2, w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym raka piersi;
- Nie jest możliwe leczenie skojarzeniem P+T+Dx w ramach leczenia przerzutowego raka piersi w przypadku przebytego leczenia uzupełniającego trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy;
- Zastosowanie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+kap) w leczeniu choroby przerzutowej jest możliwe wyłącznie po niepowodzeniu uprzedniego leczenia trastuzumabem.

W związku z powyższym, możliwe ścieżki postępowania w przypadku nawrotu raka piersi (przerzuty odległe) po leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym z udziałem trastuzumabu obejmują zastosowanie:

- u pacjentek, u których okres od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem do nawrotu raka piersi nie był krótszy niż 12 miesięcy:
P+T+Dx w ramach 1. linii uogólnionego raka piersi, a następnie Lap+kap w ramach 2. linii;
- u pacjentek, u których okres od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem do nawrotu raka piersi był krótszy niż 12 miesięcy:
Lap+kap w ramach 1. linii, a następnie schemat(y) klasycznej chemioterapii (CTH);
- potencjalnie u wszystkich pacjentek: schemat(y) klasycznej chemioterapii (CTH).

W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto, że po stwierdzeniu przerzutów zastosowanymi w pierwszej kolejności schematami leczenia będą terapie dostępne w ramach programów lekowych (P+T+Dx oraz Lap+kap); po wyczerpaniu możliwości leczenia w ramach programu lekowego, zastosowane zostaną klasyczne schematy CTH. W modelu uwzględniono dwie linie leczenia uogólnionego raka piersi. Udział poszczególnych schematów leczenia wyznaczono w oparciu o przyjęte w modelu prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy lub progresji w trakcie leczenia adjuwantowego (dla uproszczenia uwzględniając pierwsze 12 miesięcy leczenia, na który to okres składały się terapia neoadjuwantowa oraz adjuwantowa) oraz 12 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego. Wyznaczone w modelu skumulowane dożywotne prawdopodobieństwo wznowy lub progresji wynosi 39,1% dla P+T+Dx oraz 43,6% dla T+Dx, z czego w pierwszych dwóch latach wznowa lub progresja wystąpią u, odpowiednio 14,4% i 16,5% pacjentek. W oparciu o powyższe prawdopodobieństwa, odsetek pacjentek, u których okres od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem do nawrotu raka piersi był krótszy niż 12 miesięcy wyniósł 36,8% dla P+T+Dx (obliczone jako 14,4%/39,1%) oraz 37,9% dla T+Dx (obliczone jako 16,5%/43,6%).

Zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego leczenia raka piersi (załącznik B.9. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych MZ 23/02/2017) przyjęto w analizie ekonomicznej, że w ramach 1. linii leczenia w przypadku pacjentek, u których okres od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem do nawrotu raka piersi był krótszy niż 12 miesięcy zastosowany zostanie schemat leczenia Lap+kap, a następnie (w sytuacji wyczerpania możliwości leczenia w ramach programu lekowego) zastosowane zostaną klasyczne schematy chemioterapii. Natomiast u pacjentek, u których okres od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem do nawrotu raka piersi nie był krótszy niż 12 zastosowany zostanie schemat P+T+Dx, a następnie pacjentki leczone będą terapią Lap+kap.

W modelu obliczenia odsetka pacjentek, u których okres od zakończenia terapii adjuwantowej trastuzumabem do nawrotu raka piersi był krótszy niż 12 miesięcy, jest dynamiczne, tzn. zmiana założeń dotyczących przeżycia bez wznowy lub progresji automatycznie zostaje uwzględniona w wyznaczeniu rzeczoności odsetka, co znajduje przełożenie w kosztach oraz wynikach zdrowotnych leczenia uogólnionego raka piersi. Dynamiczny sposób kalkulacji zapewnia, że wraz ze zmianą założeń dotyczących prawdopodobieństwa wznowy lub przerzutów, dalszy przebieg leczenia jest zgodny z polskimi warunkami leczenia chorych na raka piersi.

Tabela 9 podsumowuje przyjęte założenia odnośnie postępowania po wystąpieniu przerzutów odległych (założenia zostały szczegółowo opisane we wcześniejszych akapitach).

Tabela 9. Zestawienie założeń odnośnie schematów leczenia zastosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych.

Pierwsza → druga linia leczenia przerzutów odległych	Komentarz
P+T+Dx: 63,2% P+T+Dx → Lap+kap 36,8% Lap+kap → standardowa CTH	Przyjęto, że po stwierdzeniu przerzutów zastosowanymi w pierwszej kolejności schematami leczenia będą terapie dostępne w ramach programów lekowych (P+T+Dx oraz Lap+kap); po wyczerpaniu możliwości leczenia w ramach programu lekowego, zastosowane zostaną klasyczne schematy CTH.
T+Dx: 62,1% P+T+Dx → Lap+kap 37,9% Lap+kap → standardowa CTH	Udział schematów leczenia wyznaczono w oparciu o przyjęte w modelu prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy lub progresji w trakcie leczenia adjuwantowego oraz 12 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego.

Przyjęta struktura leczenia pierwszej linii mBC stanowiła podstawę szacowania kosztów oraz przechodzenia pacjentek do podstanów stanu „Metastatic progressed” (stan odpowiadający stwierdzeniu progresji po leczeniu 1. linii w ramach uogólnionego raka piersi) oraz „Death”.

1.3.11.8. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS / TTP) po wystąpieniu przerzutów odległych

W modelu globalnym prawdopodobieństwo progresji u pacjentek z potwierdzonym uogólnionym rakiem piersi przyjęto dla pacjentek leczonych P+T+Dx oraz T+Dx, wykorzystując wyniki badania CLEOPATRA (Swain 2015). W modelu przyjęto stałe (przypadające na 21-dniowy cykl modelu) prawdopodobieństwo progresji: 3,17% dla P+T+Dx oraz 4,70% dla T+Dx (wartości te zostały wyznaczone w oparciu o krzywe przeżycia bez progresji z badania CLEOPATRA).

W celu dostosowania modelu globalnego do polskich warunków leczenia uogólnionego raka piersi, do modelu została zaimplementowana zmiana polegająca na uwzględnieniu schematu leczenia Lap+kap. Rzeczona zmiana wymagała wprowadzenia prawdopodobieństwa progresji odpowiadającego schematowi Lap+kap zastosowanemu w ramach 1. linii leczenia uogólnionego raka piersi. Prawdopodobieństwa progresji odpowiadającego schematowi Lap+kap przyjęto w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego Mendes 2015. Praca Mendes 2015 prezentowała rezultaty przeglądu systematycznego dotyczącego wyników randomizowanych badań klinicznych 3 fazy w zakresie przeżycia w ramach leczenia uogólnionego raka piersi. Do przeglądu Mendes 2015 włączono badanie kliniczne MA31 (Gelmon 2015), w którym porównano schematy leczenia Lap+CTH vs T+CTH stosowane w ramach 1. linii leczenia uogólnionego raka piersi. W niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano wartość HR dla parametru PFS z publikacji Gelmon 2015: HR=1,37 (95% CI: 1,13; 1,65. p<0.001) dla porównania Lap+CTH (mediana PFS 9 miesięcy) vs T+CTH (mediana PFS 11,3 miesięcy). Wykorzystując wartość HR obliczono prawdopodobieństwo progresji dla schematu Lap+kap, zgodnie z następującą regułą matematyczną:

$$p = 1 - (1 - (\text{prawd. progresji dla schematu } T + CTH))^{HR} = 1 - (1 - 4,70\%)^{1,37} = 6,38\%$$

Zgodnie z przedstawioną powyżej metodyką obliczeń, stałe (przypadające na 21-dniowy cykl modelu) prawdopodobieństwo progresji dla schematu Lap+kap, przyjęto na poziomie 6,38%.

1.3.11.9. Prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka piersi

W modelu globalnym prawdopodobieństwo zgonu u pacjentek z uogólnionym rakiem piersi przyjęto dla pacjentek leczonych P+T+CTH oraz T+CTH, wykorzystując wyniki badania CLEOPATRA (Swain 2015). W modelu przyjęto stałe (przypadające na 21-dniowy cykl modelu) prawdopodobieństwo zgonu: 2,73% dla P+T+CTH oraz 3,15% dla TD (wartości te zostały wyznaczone w oparciu o krzywe przeżycia z badania CLEOPATRA).

W celu dostosowania modelu globalnego do polskich warunków leczenia uogólnionego raka piersi, do modelu została zaimplementowana zmiana polegająca na uwzględnieniu schematu leczenia Lap+kap. Rzeczona zmiana wymagała wprowadzenia prawdopodobieństwa zgonu odpowiadającego schematowi Lap+kap zastosowanemu w ramach 1. linii leczenia uogólnionego raka piersi. Prawdopodobieństwa zgonu odpowiadającego schematowi Lap+kap przyjęto w oparciu o wyniki badania klinicznego MA31 (*Gelmon 2015*), włączonego do przeglądu systematycznego *Mendes 2015*. W badaniu MA31 porównano schematy leczenia Lap+CTH vs T+CTH stosowane w ramach 1. linii leczenia uogólnionego raka piersi, wykazując brak istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym (HR dla OS na poziomie 1,28; 95% CI 0,95; 1,72. $p=0,11$). W związku z brakiem różnic w przeżyciu całkowitym, w niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające stosowaniu Lap+kap będzie równe prawdopodobieństwu zgonu odpowiadającemu stosowaniu T+Dx (3,15% w przeliczeniu na 21-dniowy cykl modelu).

1.3.12. Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty leczenia związane z terapią pacjentek w całym przebiegu raka piersi:

- koszty leków (pertuzumab, trastuzumab, Dx);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby;
- koszty leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej;
- koszty monitorowania w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi.

Powyższe kategorie kosztów są najważniejszymi kosztami z przyjętej perspektywy w horyzoncie czasowym analizy.

Szczegóły oszacowań (wraz z podaniem źródeł danych oraz metodyki obliczeń) dotyczących kosztów jednostkowych przedstawiono w załączniku (zobacz rozdział 3.4. , str. 4.)

Zestawienie końcowe kosztów jednostkowych przedstawiono w poniższej tabeli (przytaczając jedynie oszacowania końcowe) oraz w rozdziale 1.3.15. *Wartości jednostkowe parametrów modelu* (str. 4.), gdzie przedstawiono dodatkowo założenia oraz wartości przyjęte w analizie wrażliwości.

Tabela 10. Zestawienie kosztów jednostkowych.

Kategoria kosztu	Koszt
Leki wchodzące w skład terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej:	P: █████ zł (1. cykl); █████ zł (2+. cykl) T (i.v.): █████ (1. cykl); █████ zł (2+. cykl) T(s.c.): █████ zł/cykl Dx: 121,98 zł (1. cykl); 162,64 zł (2+. cykl) FEC: 296,45 zł /cykl
Podanie drogą dożylną, dotyczy schematów:	
<ul style="list-style-type: none"> • P+T(i.v.)+Dx(docetaksel i.v.) • T(s.c.)+Dx(docetaksel i.v.) • T(s.c.)+FEC(i.v.) 	█████ zł / 21-dniowy cykl
Podanie drogą podskórną, dotyczy:	
<ul style="list-style-type: none"> • T(s.c.)s 	140,40 zł / 21-dniowy cykl
Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	152,58 zł / 21-dniowy cykl
Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi	89,75 zł / 21-dniowy cykl
Monitorowanie w okresie wolnym od choroby w stanie „EFS”	28,22 zł / miesiąc
Wznowa lokalna lub regionalna stanie „Locoregional recurrence”	1 604,00 zł /miesiąc
Koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby w stanie „Remission”	28,22 zł / miesiąc
1. linia leczenia zaawansowanego/uogólnionego raka piersi	12 645 zł / miesiąc
2. linia leczenia zaawansowanego/uogólnionego raka piersi	5 921 zł / miesiąc
Koszty podania leków w stanach „Metastatic not progressed” i „Metastatic progressed”	schemat leczenia zawierający trastuzumab: █████ zł / 21-dniowy cykl schemat leczenia zawierający lapatynib: █████ zł / 21-dniowy cykl inne schematy leczenia (CTH): █████ zł / 21-dniowy cykl

1.3.13. Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*Wymagania MZ*) i Wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) jako podstawowy wynik zdrowotny w modelowaniu należy przyjąć liczbę lat życia skorygowaną o jakość życia (QALY). Stanom modelu należy przypisać użyteczności związane z jakością życia odpowiadającym danym stanom choroby/zdrowia. W polskich warunkach modelowania przebiegu życia u dorosłych – zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* – preferowane jest wykorzystanie instrumentu pomiaru użyteczności EQ-5D w wersji EQ-5D-5L (*Reenen 2015a*) lub EQ-5D-3L (*Reenen 2015b*). Zgodnie z ogólnymi regułami modelowania, użyteczności przypisane poszczególnym stanom zdrowia przyjmują wartości z przedziału od 0 do 1, gdzie wartość 0 (zero) oznacza śmierć, natomiast wartość „1” (jeden) oznacza stan pełnego zdrowia. Możliwe jest również istnienie użyteczności mniejszych od 0, użyteczności te odpowiadają wtedy stanowi „gorszemu niż śmierć” (*Wolowacz 2016*).

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają przyjęcie użyteczności z następujących wtórnych źródeł danych:

- publikacje przedstawiające wyniki pierwotnych badań użyteczności;
- niepublikowane wyniki pochodzące z badań klinicznych ocenianej technologii medycznej;
- przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* w celu uzyskania możliwie najwiarygodniejszych oszacowań dotyczących liczby lat życia skorygowanych o jakość, zalecane jest aby użyteczności przyjęte w modelowaniu pochodziły z przeglądu systematycznego przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej. Wytyczne wskazują, że akceptowalne jest przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych (do 5 lat od momentu publikacji) przeglądów systematycznych użyteczności odpowiadających stanom zdrowia wyróżnionym w modelu. Jeżeli odnaleziony zostanie przegląd systematyczny użyteczności, który nie budzi zastrzeżeń metodologicznych odnośnie systematyczności, uwzględnienie wyników rzeczonoego przeglądu systematycznego jest w pełni uzasadnione (*AOTMiT 2016*).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedynie przegląd systematyczny *Peasgood 2010*. Metodykę przeprowadzonego wyszukiwania oraz opis charakterystyki przeglądu *Peasgood 2010* przedstawiono w załączniku – rozdział 3.5. (str. 4.)

W związku z faktem, że zidentyfikowany przegląd systematyczny jest starszy niż 5 lat, przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności stanów wyróżnionych w modelu. Metodykę przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności stanów wyróżnionych w modelu przedstawiono w załączniku – rozdział 3.4. (str. 4.)

W czterech odnalezionych badaniach (*Lidgren 2007, Hildebrandt 2014, Yousefi 2016 i Shiroiwa 2017*) przeprowadzono pomiar użyteczności EQ-5D zarówno w stadium wczesnego jak i zaawansowanego raka piersi. W żadnym z badań nie uwzględniono jednak wszystkich stanów zdrowotnych modelu: w szczególności nie wyróżniono *stricte* stanu wolnego od nawrotu (zdefiniowane w ww. badaniach stany pierwotnego raka piersi mogą stanowić jedynie pewne przybliżenie DFS), a w stanie choroby przerzutowej nie wyróżniono fazy choroby stabilnej i progresji choroby. Wytyczne *AOTMIT 2016* zalecają aby w ramach modelowania dążyć do wykorzystania kompletu użyteczności pochodzących z jednego badania, unikając sytuacji, w której użyteczności dla poszczególnych stanów wyróżnionych w modelu pochodziłyby z różnych badań klinicznych. Ostatecznie zdecydowano o wykorzystaniu w wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej użyteczności z badania *Lidgren 2007*, jako badania przeprowadzonego w dużej grupie kobiet z rakiem piersi (n=361) z kraju europejskiego, w którym to badaniu oceniano użyteczności w stanach zbliżonych do stanów wyróżnionych w modelu:

- Użyteczności w pierwszym roku w stanie przeżycia bez wznowy lub progresji przyjęto z badania *Lidgren 2007*: wartość 0,696;
- Użyteczności w stanie wznowy i przyjęto na poziomie 0,696 (*Lidgren 2007*);
- Użyteczności w drugim roku i w latach następnych w stanie przeżycia bez wznowy lub progresji przyjęto na poziomie użyteczności dla stanu „2. i kolejny rok po nawrocie”: wartość 0,799 (*Lidgren 2007*);
- Użyteczność w stabilnej fazie choroby przerzutowej przyjęto na poziomie 0,685 w oparciu o oszacowanie z badania *Lidgren 2007* dla stanu „choroba przerzutowa” (stan „M”). W badaniu uwzględniono pojedynczy stan zdrowotny związany z chorobą przerzutową, obejmujący pacjentki w IV stadium zaawansowania raka piersi, leczone w ramach opieki ambulatoryjnej. W badaniu nie uwzględniano pacjentek leczonych w ramach opieki szpitalnej oraz hospicyjnej, tj. chorych w stadium terminalnym, u których oczekiwana jakość życia jest najniższa. W związku z tym założono, że stan choroby przerzutowej zdefiniowany w badaniu *Lidgren 2007* reprezentuje stabilną fazę przerzutowego raka piersi;
- Użyteczność w fazie remisji przyjęto na poziomie 0,799 (*Lidgren 2007*), przyjmując, że użyteczność w tym stanie będzie równa użyteczności ze stanu po nawrocie choroby.

W analizie wrażliwości uwzględniono zestawy użyteczności pochodzące z badań *Yousefi 2016 i Shiroiwa 2017*. Odstąpiono od uwzględnienia wyników badania *Hildebrandt 2014*, w którym użyteczności dla różnych stopni zaawansowania raka piersi nie przyjmowały różnych wartości.

Przyjęte w analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowotnych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zestaw użyteczności stanów zdrowia przyjęty w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości .

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności w oparciu o badanie Lidgren 2007 – analiza podstawowa	Wartość użyteczności w oparciu o badanie Yousefi 2016 – analiza wrażliwości	Wartość użyteczności w oparciu o badanie Shiroiwa 2017 – analiza wrażliwości
EFS (przeżycie bez wznowy lub progresji): 1. rok	0,696	0,674	0,772
Wznowa lokalna lub regionalna	0,799	0,718	0,721
EFS (przeżycie bez wznowy lub progresji): 2. rok i lata następne	0,799	0,73	0,781
Uogólniony rak piersi, bez progresji	0,685	0,552	0,721
Uogólniony rak piersi, po progresji	0,685	0,552	0,721
Remisja po wznowie lokalnej lub regionalnej	0,799	0,718	0,772
Zgon	0	0	0

Ponadto, użyteczność związaną z kardiologicznymi zdarzeniami niepożądanymi (CHF) przyjęto na poziomie 0,64, w oparciu o inne analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania trastuzumabu we wczesnym raku piersi (Lewis 2001, Hedden 2012).

1.3.14. Walidacja modelu

1.3.14.1. Walidacja wewnętrzna

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

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Szczegółowe wyniki analizy scenariuszy w ramach walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.2. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu, str. 4.)

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

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie horyzontu czasowego krótszego niż w analizie podstawowej prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach deterministycznej analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.5. Analiza wrażliwości, str. 4.

1.3.14.2. Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania pertuzumabu we wskazaniu zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 3.3. , str. 4).

Tabela 12 (str. 4.) przedstawia zestawienie wyników zdrowotnych niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej u chorych na raka piersi. W tabeli przedstawiono również najistotniejsze różnice w założeniach, które to różnice przekładają się na różnice w wynikach zdrowotnych. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, omówienie różnic w zakresie wyników i założeń analizy przedstawiono w Dyskusji (rozdział 1.8. , str. 4.)

Tabela 12. Zestawienie wyników zdrowotnych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej u chorych na raka piersi.

Analiza	Lata życia (LY)			Lata życia skorygowane o jakość (QALY)			Komentarze dotyczące założeń modelowania	
	P+T+Dx	T+Dx	P+T+Dx vs T+Dx	P+T+Dx	T+Dx	P+T+Dx vs T+Dx	Założenia wspólne z niniejszą analizą	Najistotniejsze różnice w odniesieniu do niniejszej analizy ekonomicznej
Niniejsza analiza	14,838 LY	14,295 LY	0,543 LY	11,59 QALY	11,138 QALY	0,452 QALY	-	
NICE 2016 /UK (wyniki analizy opartej na EFS dla populacji HER2-positive)	15,74 LY	15,25 LY	0,48 LY	10,79 QALY	10,44 QALY	0,35 QALY	<ul style="list-style-type: none"> • Stany modelu. • Użyteczności (Lidgren 2007). • % pacjentek z tpCR z badania NeoSphere (Gianni 2012). • Krzywe EFS wg statusu pCR dla populacji HER2-positive z publikacji Cortazar 2014. • Korzystny efekt stosowania P+T+Dx w ramach terapii neoadjuwantowej utrzyma się przez 7 lat. • Po 7 latach nie wystąpi wznowa ani progresja. • Dyskontowanie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prawdopodobieństwo zgonu populacji ogólnej. • Prawdopodobieństwo progresji w trakcie remisji po wznowie lokalnej lub regionalnej. • W niniejszej analizie uwzględniono stosowanie schematu Lap+kap w ramach leczenia uogólnionego raka piersi (mBC). • <u>(kluczowy wpływ na różnicę w wynikach zdrowotnych)</u> W niniejszej analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną (wynikającą z zapisów programu lekowego „Leczenie raka piersi” MZ 23/02/2017 i polskich wytycznych PTOK 2015a). Różnice w ścieżkach terapeutycznych zastosowanych w mBC; uwzględnienie innych udziałów poszczególnych schematów przekłada się na różnice w prawdopodobieństwie progresji i zgonu w ramach mBC.
Attard 2014 /Kanada	13,333 LY	13,000 LY	0,333 LY	11,042 QALY	10,732 QALY	0,31 QALY	<ul style="list-style-type: none"> • % pacjentek z tpCR z badania NeoSphere (Gianni 2012). 	<ul style="list-style-type: none"> • Stany modelu (6 stanów w niniejszej analizie, 3 stany w analizie Attard 2014) • Prawdopodobieństwo zgonu populacji ogólnej. • Użyteczności. • <u>(kluczowy wpływ na różnicę w wynikach zdrowotnych)</u> • Krzywe EFS (w niniejszej analizie – Cortazar 2014, w analizie Attard 2014 – Kim 2013). • <u>(kluczowy wpływ na różnicę w wynikach zdrowotnych)</u> Różnice w modelowaniu OS: <ul style="list-style-type: none"> - w niniejszej analizie – w oparciu o badania kliniczne dotyczące 1. linii mBC; - w analizie Attard 2014 – w oparciu o publikację Kim 2014 (zależność pomiędzy statusem odpowiedzi pCR i długookresowym przeżyciem); w analizie Attard 2014 długookresowe przeżycie nie jest zależne od schematów zastosowanych w leczeniu mBC. • Wznowa ani progresja nie wystąpią po 10 latach (w niniejszej analizie – po 7 latach). • Dyskontowanie wyników zdrowotnych (5%; w niniejszej analizie 3,5%)

Analiza	Lata życia (LY)			Lata życia skorygowane o jakość (QALY)			Komentarze dotyczące założeń modelowania	
<i>Babigumira 2014</i> /USA (abstrakt konferencyjny)	18,41 LY	17,69 LY	0,72 LY	16,51 QALY	15,86 QALY	0,65 QALY	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> % pacjentek z tpCR z badania <i>NeoSphere</i> (<i>NeoSphere</i>). Krzywe EFS wg statusu pCR (nie podano źródła). 	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> Stany modelu (3 stany; 6 stanów w niniejszej analizie). OS wg statusu pCR (nie podano źródła).
<i>Colomer 2016</i> /Hiszpania (abstrakt konferencyjny)	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano	0,56 QALY	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> Stany modelu. % pacjentek z tpCR z badania <i>NeoSphere</i> (<i>NeoSphere</i>). Krzywe EFS wg statusu pCR (<i>NeoSphere</i>). 	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> Dyskontowanie wyników zdrowotnych (3%; w niniejszej analizie 3,5%).
<i>Ignatyeva 2016</i> /Rosja (abstrakt konferencyjny)	nie podano	nie podano	nie podano	13,36 QALY	12,30 QALY	1,06 QALY	Abstrakt nie zawierał informacji pozwalających na porównanie założeń.	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> EFS bezpośrednio z badania <i>NeoSphere</i>. Dyskontowanie wyników zdrowotnych (3%; w niniejszej analizie 3,5%). OS w mBC jedynie w oparciu o badanie CLEOPATRA (w niniejszej analizie wykorzystano badania CLEOPATRA i EMILIA). Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.
<i>Mylonas 2016</i> /Grecja (abstrakt konferencyjny)	nie podano	nie podano	0,35 LY	nie podano	nie podano	0,3 QALY	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> Dyskontowanie wyników zdrowotnych. 	Abstrakt nie zawierał informacji pozwalających na porównanie założeń.
<i>Pradelli 2015</i> /Włochy (abstrakt konferencyjny)	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano	Abstrakt nie zawierał informacji pozwalających na porównanie założeń.	
<i>Ribeiro 2016</i> /Portugalia (abstrakt konferencyjny)	nie podano	nie podano	0,31 LY	nie podano	nie podano	0,26 QALY	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> Użyteczności (<i>Lidgren 2007</i>). 	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> EFS i OS w stanach innych niż mBC bezpośrednio z badania <i>NeoSphere</i>. Dyskontowanie wyników zdrowotnych (5%; w niniejszej analizie 3,5%).
<i>NCPE 2015</i> /Irlandia streszczenie analizy	nie podano	nie podano	0,30 LY	nie podano	nie podano	0,27 QALY	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> Stany modelu. 	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> EFS i OS w stanach innych niż mBC wg statusu pCR z analizy <i>CTNeoBC</i> (<i>Cortazar 2014</i>) dla populacji całkowitej chorych

Analiza	Lata życia (LY)					Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Komentarze dotyczące założeń modelowania	
ekonomicznej							<ul style="list-style-type: none"> % pacjentek z tpCR z badania <i>NeoSphere</i> (<i>NeoSphere</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> HER2-positive i HER2-negative. PFS i OS w mBC jedynie w oparciu o badanie CLEOPATRA (w niniejszej analizie wykorzystano badania CLEOPATRA i EMILIA).
<i>SMC 2016a</i> / <i>SMC 2016b</i> Szkocja streszczenia analiz ekonomicznych	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano	0,31 QALY /0,363 QALY	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> Stany modelu. % pacjentek z tpCR z badania <i>NeoSphere</i> (<i>NeoSphere</i>). Korzystny efekt stosowania P+T+Dx w ramach terapii neoadjuwantowej utrzyma się przez 7 lat. Po 7 latach nie wystąpi wznowa ani progresja. 	Założenia możliwe do zidentyfikowania: <ul style="list-style-type: none"> EFS i OS w stanach innych niż mBC wg statusu pCR z analizy <i>CTNeoBC</i> (<i>Cortazar 2014</i>) dla populacji całkowitej chorych HER2-positive i HER2-negative. PFS i OS w mBC jedynie w oparciu o badanie CLEOPATRA (w niniejszej analizie wykorzystano badania CLEOPATRA i EMILIA).

1.3.14.3. Walidacja zewnętrzna

W celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, uzyskane w modelu projekcje przeżycia: wolnego od nawrotu (DFS / EFS) i całkowitego (OS) zestawiono z wynikami z badania *NeoSphere* oraz badań nierandomizowanych o odpowiednio długim (≥ 5 lat) okresie obserwacji. W tym celu, z publikowanych krzywych Kaplana-Meiera odczytano odsetki przeżyć: 1-, 3-, 5-, 7- i 10 letnich oraz w maksymalnym horyzoncie dostępnym w badaniach klinicznych. Zestawienie odsetków przeżyć wolnych od nawrotu lub progresji (EFS/DFS) zamieszczono w poniższych tabelach, oddzielnie dla ramion leczenia neoadjuwantowego z zastosowaniem (P+T+Dx) i bez zastosowania pertuzumabu (T+CTH).

Tabela 13. Przeżycie wolne od nawrotu (DFS / EFS) – leczenie neoadjuwantowe+adjuwantowe T+CTH.

Odsetek przeżyć wolnych od nawrotu (DFS / EFS) – leczenie neoadjuwantowe+adjuwantowe T+CTH					
	1 rok	3 lata	5 lat	7 lat	10 lat
Projekcja modelu niniejszej analizy ekonomicznej	94%	74%	62%	55%	54%
<i>Gianni 2016 (NeoSphere)</i>	97%	86%	81%	-	-
<i>Guiu 2011</i>	98%	80%	67%	-	-
<i>Guiu 2013</i>	95%	84%	72%	72%	-
<i>Hamy-Petit 2015</i>	97%	90%	86%	-	-
<i>Krishnan 2016</i>	96%	73%	60%	-	-
<i>Mayer 2015</i>	97%	81%	75%	75%	72%
<i>Miolo 2014</i>	98%	85%	68%	68%	-
<i>NOAH (Gianni 2010, Gianni 2014)</i>	97%	70%	58%	55%	-
<i>Palmieri 2015</i>	96%	85%	69%	-	-
<i>Takada 2014</i>	98%	87%	79%	75%	-
<i>von Minckwitz 2014</i>	96%	85%	76%	67%	-
<i>Zeichner 2015</i>	95%	80%	61%	-	-

Tabela 14. Przeżycie wolne od nawrotu (DFS / EFS) – leczenie neoadjuwantowe P+T+Dx.

	Odsetek przeżyć wolnych od nawrotu (DFS / EFS) – leczenie neoadjuwantowe P+T+Dx			
	1 rok	3 lata	5 lat	7 lat
Projekcja modelu niniejszej analizy ekonomicznej	95%	76%	66%	59%
<i>Gianni 2016 (NeoSphere)</i>	96%	90%	86%	-
<i>TRYPHAENA (Schneeweiss 2016)</i>	-	90%	-	-

Uzyskane w modelu odsetki przeżyć 1-, 3- 5-letnich wynikających ze stosowania T+CTH terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej są zbliżone do obserwowanych w badaniach klinicznych, przy czym należy mieć na uwadze dość znaczący rozrzut wyników w poszczególnych badaniach: zakres prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia: 58-86% po leczeniu neoadjuwantowym z zastosowaniem T+CTH (Tabela 13). W grupie chorych otrzymujących T+Dx odsetki przeżyć w dłuższym horyzoncie czasowym (7-10 lat) były dość znacząco wyższe w badaniach obserwacyjnych od projektowanych w modelu (około 70% vs 50% po 7 latach). Różnice te mogą wynikać z niewielkich liczebności populacji *at risk* w 7-10 roku obserwacji, zmniejszających wiarygodność krzywych przeżycia Kaplana-Meiera w tych punktach czasowych.

Analiza przeżycia bez wznowy lub progresji przy stosowaniu P+T+Dx wskazuje, że modelowane przeżycie 3- i 5-letnie jest niższe od wartości uzyskanych w badaniu *NeoSphere*: odsetki przeżyć w okresie 3 lat wyniosły: 90% w badaniu *NeoSphere* vs 76% w modelu, natomiast w okresie 5 lat odsetki przeżyć wyniosły: 86% w *NeoSphere* vs 66% w modelu (Tabela 14). Powyższe porównanie wyników projekcji modelowania z wynikami badań klinicznych wskazują, że o ile przeżycie bez wznowy lub progresji dla T+Dx nie zostało w modelu zaniżone, to wyniki dla P+T+Dx mogą być potencjalnie niedoszacowane.

Podsumowując, długookresowe wyniki empiryczne pochodzące z badań klinicznych wskazują na możliwe niedoszacowanie efektu terapii P+T+Dx, w związku z czym wykorzystanie w modelu metody modelowania długookresowego przeżycia EFS można uznać za konserwatywne. Porównanie odsetków przeżyć z badań nierandomizowanych jest jednak utrudnione ze względu na różnice w populacji i metodyce poszczególnych badań.

Analogiczne zestawienie odsetków przeżyć całkowitych w modelu i w badaniach klinicznych zamieszczono poniżej.

Tabela 15. Przeżycie całkowite (OS) – leczenie neoadjuwantowe z udziałem T+Dx.

	Odsetek przeżyć (OS) – leczenie neoadjuwantowe z T+Dx					
	1 rok	3 lata	5 lat	7 lat	8 lat	
Projekcja modelu niniejszej analizy ekonomicznej	99,7%	97%	91%	83%	78%	
<i>Gianni 2016 (NeoSphere)</i>	100%	-	94%	-	-	
<i>NOAH (Gianni 2010, Gianni 2014)</i>	100%	86%	74%	63%	-	
<i>Hamy-Petit 2015</i>	100%	99%	98%	-	-	
<i>Krishnan 2013</i>	100%	88%	71%	71%	71%	
<i>Palmieri 2015</i>	100%	94%	83%	-	-	
<i>Zeichner 2015</i>	100%	98%	93%	-	-	
<i>Miolo 2014</i>	100%	97%	80%	80%	-	
<i>von Minckwitz 2014</i>	99%	94%	88%	80%	-	
<i>Guiu 2011</i>	99%	95%	86%	-	-	

Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS) – leczenie neoadjuwantowe z udziałem P+T+Dx.

	Odsetek przeżyć (OS) – leczenie neoadjuwantowe z udziałem P+T+Dx					
	1 rok	3 lata	5 lat	7 lat	10 lat	13 lat
Projekcja modelu niniejszej analizy ekonomicznej	99,7%	98%	92%	84%	80%	99,7%
<i>Gianni 2016 (NeoSphere)</i>	99,1%	-	93%	-	-	-
<i>TRYPHAENA (Schneeweiss 2016)</i>	-	93%	-	-	-	-

Uzyskane w modelu odsetki przeżyć 1-, 3- 5-letnich zawierają się w zakresie wartości raportowanych w badaniach klinicznych, przy czym – podobnie jak w przypadku przeżycia wolnego od wznowy – rozrzut wyników w poszczególnych badaniach jest znaczący (zakres prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia: 71-98% po leczeniu neoadjuwantowym z zastosowaniem T+CTH).

W grupie chorych otrzymujących T+CTH w leczeniu neoadjuwantowym (Tabela 15), projektowane w modelu odsetki przeżyć w dłuższym horyzoncie czasowym (7-8 lat) są nieco wyższe niż w badaniach klinicznych, co może wynikać z różnic w charakterystyce populacji oraz niewielkich liczebności populacji *at risk* w 7-8 roku obserwacji, zmniejszających wiarygodność krzywych Kaplana-Meiera przeżycia w tych punktach czasowych. Co najważniejsze – przeżycie ogólne (OS) w modelu wydaje się nie być zaniżone dla terapii T+Dx.

Z kolei w ramieniu otrzymującym P+T+Dx w terapii neoadjuwantowej, modelowane odsetki przeżyć w horyzoncie 1 i 3 lat są zbliżone do wyników badania *NeoSphere* (*Gianni 2016*) (Tabela 16).

Podsumowując, wydaje się, że przyjęte modele przeżycia cechują się akceptowalną prognozą długookresową. Długookresowe wyniki empiryczne pochodzące z badań klinicznych wskazują na możliwe niewielkie przeszacowanie przeżycia w ramieniu komparatora (T+Dx); w takim przypadku wyniki modelu mogą reprezentować scenariusz konserwatywny z punktu widzenia opłacalności strategii P+T+Dx.

1.3.15. Wartości jednostkowe parametrów modelu

Tabela 17. Kategorie parametrów uwzględnionych w modelu.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie przyjętych danych
Wiek początkowy	50 lat	minimum: 40 maksimum: 60 (średnia ± 10 lat; nie były dostępne miary rozrzutu inne niż minimum i maksimum z badań klinicznych, które stanowiły bardzo szeroki zakres 22-80, w związku z czym przyjęto ± 10 lat)	W związku z brakiem danych (brak błędu standardowego) nie wprowadzono rozkładu prawdopodobieństwa.	Charakterystyka wyjściowa pacjentek w badaniach <i>NeoSphere</i> i <i>Tryphaena</i> (mediana wieku w grupie pacjentek rozpoczynających leczenie z zastosowaniem pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej)
Powierzchnia ciała	1,78 m ²	minimum: 1,68 m ² maksimum: 1,88 m ² (w związku z brakiem zakresów zmienności przyjęto $\pm 0,1$ m ²)	W związku z brakiem danych (brak błędu standardowego) nie wprowadzono rozkładu prawdopodobieństwa.	Ze względu na brak danych w badaniach <i>NeoSphere</i> i <i>Tryphaena</i> , wykorzystano dane z publikowanej analizy ekonomicznej w analogicznym wskazaniu leczenia neoadjuwantowego miejscowo zaawansowanego raka piersi <i>Attard 2014</i>
Masa ciała	█ kg	minimum: 60 kg maksimum: 80 kg (█)	W związku z brakiem danych (brak błędu standardowego) nie wprowadzono rozkładu prawdopodobieństwa.	Oszacowanie na podstawie danych GUS (<i>MAHTA 2013</i>)
Prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie P+T+Dx	39,3%	minimum: 30,0% maksimum: 49,2% (95% CL z <i>NeoSphere</i>)	Rozkład Beta (parametry rozkładu: liczba pacjentek z tpCR; liczba pacjentek bez tpCR)	W oparciu o badanie <i>NeoSphere</i> (<i>Gianni 2012</i>)
Prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie T+Dx	21,5%	minimum: 14,1% maksimum: 30,5% (95% CL z <i>NeoSphere</i>)	Rozkład Beta (parametry rozkładu: liczba pacjentek z tpCR; liczba pacjentek bez tpCR)	W oparciu o badanie <i>NeoSphere</i> (<i>Gianni 2012</i>)
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Tabela 5 (str. 4.)	Nie modyfikowano prawdopodobieństw (modyfikowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych)	Nie uwzględniono (modyfikowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych)	W oparciu o badanie <i>NeoSphere</i> (<i>Gianni 2012</i>)
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby	Parametryczna krzywa gamma najlepiej dopa-	• krzywa wykładnicza	Rozkład normlany dla parametrów krzywych parametrycznych (wartości	W oparciu o krzywe przeżycia EFS z publikacji <i>Cortazar 2014</i> .

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie przyjętych danych
(EFS)	sowana do krzywych Kaplana-Meiera z badania <i>Cortazar 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> krzywa Weibulla krzywa log-logistyczna krzywa log-normalna krzywe EFS z horyzontu 5-letniego z badania <i>NeoSphere</i> 	szczegółowe znajdują się w modelu globalnym w arkuszu „EFS Data”	
Rozkład pacjentek, u których wystąpi pierwszy nawrót (wznowa miejscowa lub regionalna) lub przerzut	<ul style="list-style-type: none"> u 58% pacjentek będzie wystąpił przerzut u pozostałych 42% pacjentek wystąpią wznowy lokalne lub regionalne 	<ul style="list-style-type: none"> wariant1: u 90% pacjentek wystąpią przerzuty wariant 2: u 90% pacjentek wystąpią wznowy lokalne lub regionalne 	W związku z brakiem danych (brak błędu standardowego) nie wprowadzono rozkładu prawdopodobieństwa.	W oparciu o badanie <i>NeoSphere (Gianni 2012)</i>
Prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny (śmiertelność z populacji ogólnej)	Tablice trwania życia Tabela 8, str. 4	Nie modyfikowano	W związku z brakiem danych (brak błędu standardowego) nie wprowadzono rozkładu prawdopodobieństwa.	W oparciu o dane Głównego Urzędu statystycznego (<i>GUS 2016</i>)
Prawdopodobieństwo przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej	0,02747	minimum: $0,02747 \times 0,5$ maksimum: $0,02747 \times 2$	W związku z brakiem danych (brak błędu standardowego) nie wprowadzono rozkładu prawdopodobieństwa.	Ryzyko wystąpienia przerzutów po wystąpieniu wznowy miejscowej/regionalnej modelowano w oparciu o wyniki analizy przeżycia wolnego od przerzutów odległych (ang. <i>DDFS – distant-disease-free survival</i>), przedstawione w pracy <i>Wapnir 2006</i> .
Schematy uwzględnione w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi	62,7%: P+T+Dx → Lap+kap 37,3%: Lap+kap → standardowa CTH	<ul style="list-style-type: none"> wariant 1: 100%: P+T+Dx → Lap+kap wariant 2: 100%: Lap+kap → standardowa CTH 	W związku z brakiem danych (brak błędu standardowego) nie wprowadzono rozkładu prawdopodobieństwa.	W oparciu o zapisy kryteriów włączenia do programu lekowego „Leczenie raka piersi” oraz w oparciu o wyniki modelowania w stanie „EFS”.
Prawdopodobieństwo progresji (PFS) po uprzednim wystąpieniu przerzutów odległych	<ul style="list-style-type: none"> 3,17% dla P+T+Dx 6,38% dla Lap+kap 	Nie modyfikowano prawdopodobieństw (modyfikowano udział poszczególnych schematów uwzględnionych w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi)	Nie modyfikowano prawdopodobieństw (modyfikowano udział poszczególnych schematów uwzględnionych w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi)	W oparciu o wyniki badań <i>CLEOPATRA (Swain 2015)</i> oraz <i>MA 31 (Gelmon 2015)</i> .

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie przyjętych danych
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka piersi	<ul style="list-style-type: none"> 2,73% dla P+T+Dx 3,15% dla Lap+kap 	Nie modyfikowano prawdopodobieństw (modyfikowano udział poszczególnych schematów uwzględnionych w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi)	Nie modyfikowano prawdopodobieństw (modyfikowano udział poszczególnych schematów uwzględnionych w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi)	W oparciu o wyniki badań CLEOPATRA (Swain 2015) oraz MA 31 (Gelmon 2015).
Koszty jednostkowe leków (pertuzumab, trastuzumab, Dx)	Tabela 49, str. 4	Nie modyfikowano (koszty ustalone ustawowo Obwieszczeniem Ministra Zdrowia)	Nie modyfikowano (koszty ustalone ustawowo Obwieszczeniem Ministra Zdrowia)	W oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ 23/02/2017) oraz dane NFZ dotyczące liczby i kwoty zrefundowanych leków w Polsce.
Koszty podania leków	Tabela 40 (str. 4), Tabela 47 (str. 4.)	Nie modyfikowano (koszty ustalone Zarządzeniami Prezesa NFZ)	Nie modyfikowano (koszty ustalone Zarządzeniami Prezesa NFZ)	W oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie wyceny świadczeń opieki zdrowotnej.
Koszty diagnostyki i monitorowania	Tabela 41 (str. 4.), Tabela 43 (str. 4.), Tabela 44 (str. 4.), Tabela 48 (str.4)	Nie modyfikowano (koszty ustalone Zarządzeniami Prezesa NFZ)	Nie modyfikowano (koszty ustalone Zarządzeniami Prezesa NFZ)	W oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie wyceny świadczeń opieki zdrowotnej.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 42 (str. 4.)	minimum: koszty jednostkowe pomniejszone o 25%w stosunku do wartości z analizy podstawowej; maksimum: koszty jednostkowe powiększone o 25%w stosunku do wartości z analizy podstawowej	Dla każdego kosztu jednostkowego przyjęto rozkład EXP(ROZKŁAD.NORMALNY.ODW(LOS());LN(koszt z analizy podstawowej);LN(1,5× koszt z analizy podstawowej)-LN(0,8×koszt z analizy podstawowej))/4))	W oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie wyceny świadczeń opieki zdrowotnej.
Koszty leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej	1 604,00 zł/ miesiąc	minimum: -50% wartości podstawowej maksimum: +50% wartości podstawowej	W związku z brakiem danych nie wprowadzono rozkładu prawdopodobieństwa	W oparciu o analizę kosztów Orlewska 2006.
Liczba cykli leczenia neoadjuwantowego	4 (badanie NeoSphere)	6 (badanie Tryphaena)	Liczba zgodna z badaniem klinicznym i ChPL Perjeta – nie jest wymagany rozkład.	W oparciu o badania NeoSphere i Tryphaena.
Użyteczności	W oparciu o badanie Lidgren 2007 (Tabela 11, str. 4.)	<ul style="list-style-type: none"> badanie Yousefi 2016 badanie Shirowa 2017 (Tabela 11, str. 4.) 	Rozkład beta (parametry rozkładu: średnia z badania Lidgren 2007	W oparciu o przeprowadzony de novo przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie przyjętych danych
		<ul style="list-style-type: none"> • użyteczność związaną z kardiologicznymi zdarzeniami niepożądanymi (CHF) = 0,64 	błąd standardowy: wyznaczony z 95% CI z badania <i>Lidgren 2007</i>)	
Dyskontowanie	<ul style="list-style-type: none"> • 5% dla kosztów • 3,5% dla QALY 	<ul style="list-style-type: none"> • 0% dla kosztów oraz QALY • 5% dla kosztów oraz QALY 	Nie wymaga rozkładu (<i>AOTMiT 2016</i>)	W oparciu o wytyczne <i>AOTMiT 2016</i> .
Horyzont czasowy	50 lat (dożywni)	<ul style="list-style-type: none"> • 40 lat • 30 lat 	Nie wymaga rozkładu.	Zgodnie z wymaganiami minimalnymi oraz wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i> .
Cenzura czasowa na możliwość wystąpienia wznowy lokalnej lub regionalnej albo przerzutu w trakcie przebywania w stanie EFS	7 lat	<ul style="list-style-type: none"> • 5 lat • 10 lat 	W związku z brakiem danych nie wprowadzono rozkładu prawdopodobieństwa	<p>Założenia własne (zgodnie z wytycznymi <i>AOTMiT</i> akceptowane jest przyjęcie arbitralnych założeń w analizie wrażliwości).</p> <p>Założenie to zostało zaakceptowane przez <i>NICE</i> i <i>ERG</i> (<i>NICE 2016</i>).</p>
Cenzura czasowa na utrzymanie się korzystnego efektu P+T+Dx	7 lat	<ul style="list-style-type: none"> • 5 lat • 10 lat 	W związku z brakiem danych nie wprowadzono rozkładu prawdopodobieństwa	<p>Założenie to zostało zaakceptowane przez <i>NICE</i> i <i>ERG</i> (<i>NICE 2016</i>).</p> <p>Założenia własne (zgodnie z wytycznymi <i>AOTMiT</i> akceptowane jest przyjęcie arbitralnych założeń w analizie wrażliwości).</p>

1.4. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*Wymagania MZ*), w wynikach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia P+T+Dx oraz T+Dx, z wyszczególnieniem kosztów leczenia stanów zdrowia/choroby (rak piersi) wyróżnionych w analizie ekonomicznej;
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej P+T+Dx zamiast komparatora T+Dx;
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Perjeta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (130 002 zł/QALY).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP); perspektywa PPP jest tożsama z perspektywą PPP+P (perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy), gdyż pacjentka nie partycypuje w istotnych kosztach leczenia. Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (zob. Rozdział 1.2.5. , str. 4.), obliczenia wykonano oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

1.4.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

1.4.1.1. Zestawienie kosztów

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), w przeliczeniu na jedną pacjentkę chorą na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu w horyzoncie dożywotnym. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 18. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia raka piersi P+T+Dx vs T+Dx w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę.

Kategoria kosztu	T+Dx	P+T+Dx bez RSS	Różnica bez RSS	P+T+Dx z RSS	Różnica z RSS
Kosz w stanie bez wznowy lub progresji, w tym:					
Pertuzumab					
Trastuzumab					
Docetaksel	609,74	609,74	0,01	609,74	0,01
FEC	887,46	887,73	0,28	887,73	0,28
Podanie i monitorowania w trakcie leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego					
Zdarzenia niepożądane	7 548,32	6 526,97	-1 021,34	6 526,97	-1 021,34
Monitorowanie po zakończeniu leczenia	1 213,32	1 267,42	54,10	1 267,42	54,10
Koszty w innych stanach choroby, w tym:	155 361,88	140 685,54	-14 676,34	140 685,54	-14 676,34
Wznowa lokalna lub regionalna	3 062,42	2 739,99	-322,42	2 739,99	-322,42
Remisja po wznowie	137,39	122,92	-14,47	122,92	-14,47
Uogólniony rak piersi przed progresją	93 963,50	84 955,52	-9 007,98	84 955,52	-9 007,98
Uogólniony rak piersi z progresją choroby	58 198,58	52 867,11	-5 331,47	52 867,11	-5 331,47

Tabela przedstawia koszty zdyskontowane 5% w skali roku.

Różnica = koszt P+T+Dx minus koszt T+Dx dla poszczególnych kategorii kosztów.

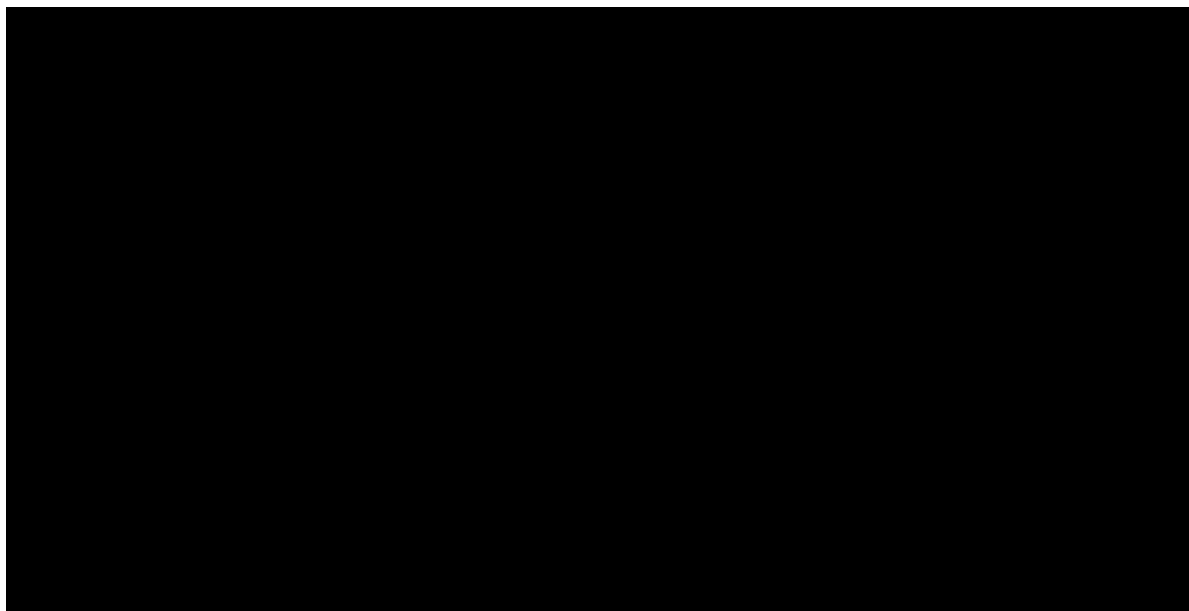
[Redacted text block]

Refundacja trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®) jest najistotniejszą składową kosztu terapii neoadjuwantowej T+Dx oraz P+T+Dx bez RSS (odpowiednio [Redacted] łącznych kosztów leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego). Wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) pozwala na istotną redukcję kosztów (o ponad [Redacted] zł w przeliczeniu na jedną pacjentkę). [Redacted]

[Redacted text block]

Warto odnotować, że zastosowanie pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym prowadzi do zmniejszenia kosztu późniejszych nawrotów raka piersi (o ponad 15 tys. zł w przeliczeniu na jedną pacjentkę), co wynika ze zmniejszenia ryzyka wznowy oraz wystąpienia przerzutów.

Wykres 7. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia raka piersi P+T+Dx vs T+Dx.



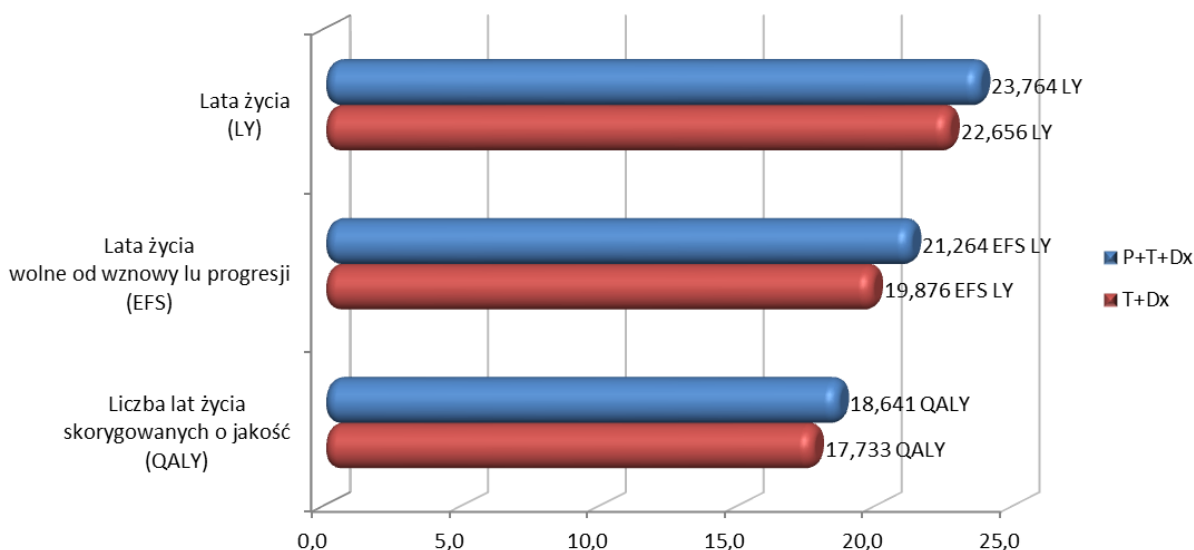
1.4.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli i na wykresie zamieszczono zestawienie wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Wartości przedstawiają oszacowania w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę.

Tabela 19. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia raka piersi P+T+Dx vs T+Dx w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę.

Wyniki zdrowotne	P+T+Dx	T+Dx	Różnica
Lata życia niezdykontowane [LY]			
łącznie	23,764 LY	22,656 LY	1,108 LY
W stanie EFS	21,264 LY	19,876 LY	1,389 LY
W stanie wznowy lokalnej lub regionalnej	0,164 LY	0,183 LY	-0,019 LY
W stanie remisji	0,489 LY	0,546 LY	-0,057 LY
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego bez progresji	0,736 LY	0,815 LY	-0,079 LY
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego po progresji	1,110 LY	1,237 LY	-0,127 LY
Lata życia zdyskontowane 3,5% w skali roku [LY]			
łącznie	14,838 LY	14,295 LY	0,543 LY
W stanie EFS	12,855 LY	12,086 LY	0,769 LY
W stanie wznowy lokalnej lub regionalnej	0,149 LY	0,166 LY	-0,017 LY
W stanie remisji	0,397 LY	0,443 LY	-0,046 LY
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego bez progresji	0,606 LY	0,672 LY	-0,066 LY
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego po progresji	0,831 LY	0,928 LY	-0,097 LY
Lata życia skorygowane o jakość niezdykontowane [QALY]			
łącznie	18,641 QALY	17,733 QALY	0,908 QALY
W stanie EFS	16,854 QALY	15,745 QALY	1,109 QALY
W stanie wznowy lokalnej lub regionalnej	0,131 QALY	0,146 QALY	-0,015 QALY
W stanie remisji	0,391 QALY	0,436 QALY	-0,045 QALY
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego bez progresji	0,504 QALY	0,558 QALY	-0,054 QALY
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego po progresji	0,761 QALY	0,847 QALY	-0,087 QALY
Lata życia skorygowane o jakość zdyskontowane 3,5% w skali roku [QALY]			
łącznie	11,590 QALY	11,138 QALY	0,452 QALY
W stanie EFS	10,169 QALY	9,555 QALY	0,614 QALY
W stanie wznowy lokalnej lub regionalnej	0,119 QALY	0,133 QALY	-0,014 QALY
W stanie remisji	0,317 QALY	0,354 QALY	-0,037 QALY
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego bez progresji	0,415 QALY	0,460 QALY	-0,045 QALY
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego po progresji	0,570 QALY	0,636 QALY	-0,066 QALY

Wykres 8. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia raka piersi P+T+Dx vs T+Dx.



Zastosowanie pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym, HER2-dodatniego raka piersi prowadzi do następujących wymiernych korzyści w zakresie wyników zdrowotnych:

- P+T+Dx skutkuje wydłużeniem przeżycia bez wznowy lub progresji o 1,4 roku (jest to niezdykontowany efekt inkrementalny; zdyskontowany efekt inkrementalny wynosi 0,769 roku);
- P+T+Dx skutkuje wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia o 1,1 roku (jest to niezdykontowany efekt inkrementalny; zdyskontowany efekt inkrementalny wynosi 0,54 roku).

1.4.2. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu T+Dx przez P+T+Dx

Tabela 20 przedstawia średnie koszty i wyniki zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim, otrzymującą P+T+Dx lub T+Dx w leczeniu neoadjuwantowym, HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Tabela przedstawia również inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania P+T+Dx zamiast T+Dx oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) i kosztów-efektywności (ICER). Wyniki podano dla dwóch wariantów obliczeń: z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i bez RSS.

Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej: P+T+Dx vs T+Dx, analiza podstawowa, warianty z RSS i bez RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [LY]	Różnica efektów [LY]	ICER [zł/LY]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) wariant bez uwzględnienia wnioskowanego RSS								
P+T+Dx	[REDACTED]	[REDACTED]	14,838	0,543	[REDACTED]	11,590	0,452	[REDACTED]
T+Dx	[REDACTED]		14,295			11,138		
Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) wariant z uwzględnieniem wnioskowanego RSS								
P+T+Dx	[REDACTED]	[REDACTED]	14,838	0,543	[REDACTED]	11,590	0,452	[REDACTED]
T+Dx	[REDACTED]		14,295			11,138		

Aktualny próg opłacalności wynosi 130 002 zł/QALY.

Dodatkowy efekt zdrowotny terapii P+T+Dx względem T+Dx wynosi 0,452 QALY [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

1.5. Analiza wrażliwości

1.5.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia oznaczenie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości. W dalszej części analizy – dla uproszczenia wizualnej prezentacji wyników – użyte zostaną oznaczenia „Lp.” z poniższej tabeli.

Tabela 21. Oznaczenie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Wariant analizy	Wartość modyfikowanego parametru
1	Analiza podstawowa	-
2	Wiek początkowy	40
3	Wiek początkowy	60
4	Powierzchnia ciała	1,68
5	Powierzchnia ciała	1,88
6	Masa ciała	60
7	Masa ciała	80
8	Prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie P+T+Dx	30,00%
9	Prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie P+T+Dx	49,20%
10	Prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie T+Dx	14,10%
11	Prawdopodobieństwo uzyskania tpCR w grupie T+Dx	30,50%
12	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS)	Exponential
13	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS)	Weibull
14	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS)	Log-Normal
15	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS)	Log-Logistic
16	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby (EFS)	EFS from <i>NeoSphere</i>
17	Prawdopodobieństwo pierwszego nawrotu (wznowa miejscowa lub regionalna, przerzuty odległe)	90% pacjentek wystąpią przerzuty
18	Prawdopodobieństwo pierwszego nawrotu (wznowa miejscowa lub regionalna, przerzuty odległe)	90% pacjentek wystąpią wznovy lokalne lub regionalne
19	Prawdopodobieństwo przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej	0,013735
20	Prawdopodobieństwo przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej	0,05494
21	Schematy uwzględnione w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi	100%: P+T+Dx -> Lap+kap
22	Schematy uwzględnione w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi	100%: Lap+kap -> standardowa CTH
23	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,75

Lp.	Wariant analizy	Wartość modyfikowanego parametru
24	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1,25
25	Koszty leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej	0,5
26	Koszty leczenia wznowy miejscowej lub regionalnej	1,5
27	Liczba cykli leczenia neoadjuwantowego	6
28	Użyteczności	<i>Yousefi 2016</i>
29	Użyteczności	<i>Shiroiwa 2017</i>
30	Użyteczności	użyteczność związana z kardiologicznymi zdarzeniami niepożądanymi (CHF) = 0,64
31	Dyskontowanie	0%
32	Dyskontowanie	5%
33	Horyzont czasowy	40
34	Horyzont czasowy	30
35	Cenzura czasowa na możliwość wystąpienia wznowy lokalnej lub regionalnej albo przerzutu w trakcie przebywania w stanie EFS	5
36	Cenzura czasowa na możliwość wystąpienia wznowy lokalnej lub regionalnej albo przerzutu w trakcie przebywania w stanie EFS	10
37	Cenzura czasowa na utrzymanie się korzystnego efektów P+T+Dx	5
38	Cenzura czasowa na utrzymanie się korzystnego efektów P+T+Dx	10

1.5.1.1. Deterministyczna analiza wrażliwości bez uwzględnienia dzielenia ryzyka (bez RSS)

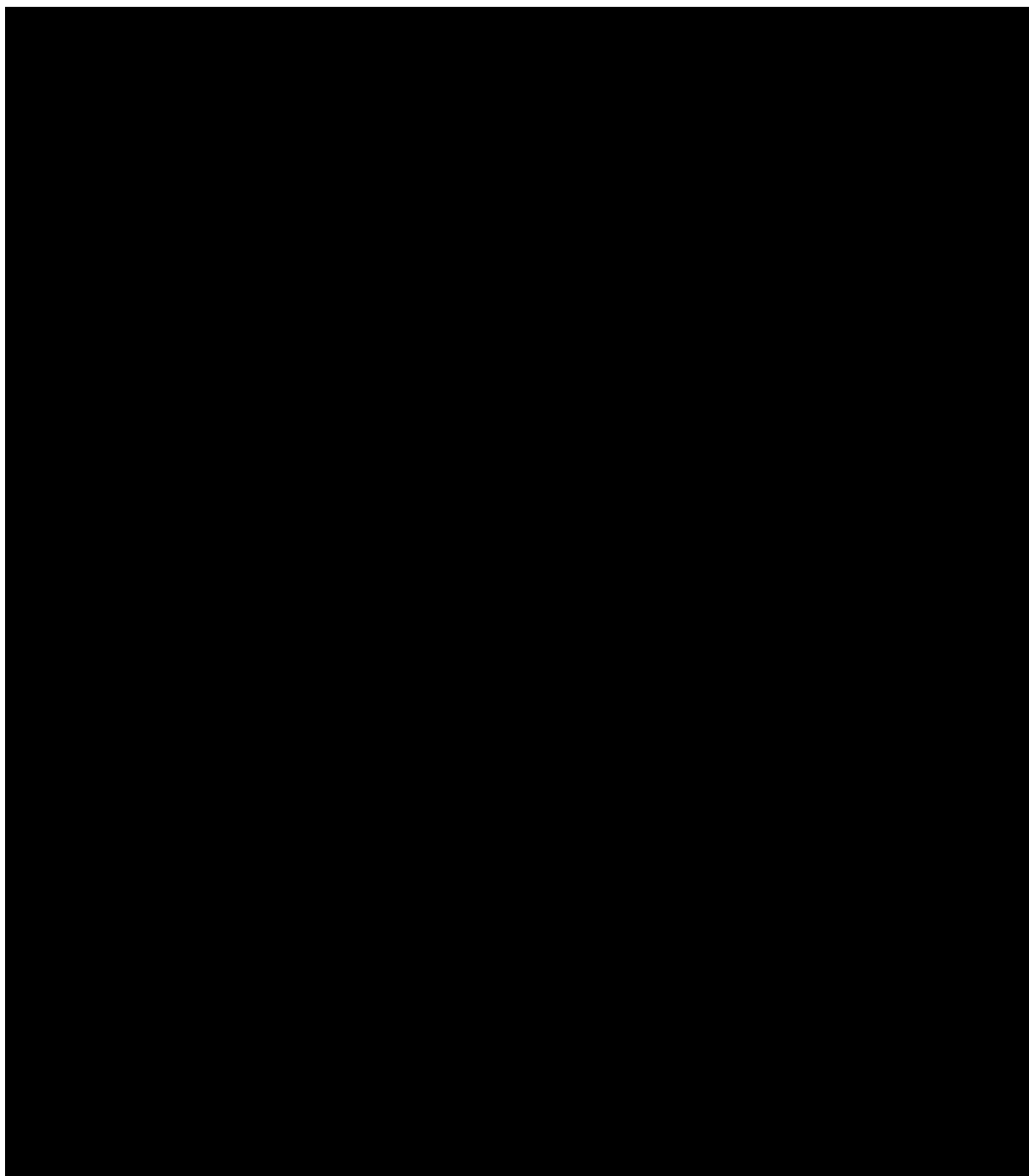
Tabela 22 i Wykres 9 (str. 4) przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Tabela 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	P+T+Dx		T+Dx		P+T+Dx vs T+Dx		
	Koszt [zł]	QALY	Koszt [zł]	QALY	Koszt [zł]	QALY	ICUR [zł/QALY]
1	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
2	██████	12,720	██████	12,186	██████	0,534	██████
3	██████	10,085	██████	9,740	██████	0,345	██████
4	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
5	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
6	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
7	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████

Wariant	P+T+Dx		T+Dx		P+T+Dx vs T+Dx		
8	████	11,354	████	11,138	████	0,216	████
9	████	11,843	████	11,138	████	0,705	████
10	████	11,590	████	10,950	████	0,640	████
11	████	11,590	████	11,367	████	0,223	████
12	████	11,512	████	11,051	████	0,460	████
13	████	11,260	████	10,797	████	0,463	████
14	████	11,340	████	10,893	████	0,447	████
15	████	11,252	████	10,794	████	0,458	████
16	████	13,503	████	13,082	████	0,421	████
17	████	11,305	████	10,819	████	0,485	████
18	████	12,018	████	11,616	████	0,401	████
19	████	11,801	████	11,374	████	0,427	████
20	████	11,463	████	10,996	████	0,467	████
21	████	11,743	████	11,313	████	0,430	████
22	████	11,433	████	10,966	████	0,466	████
23	████	11,590	████	11,138	████	0,452	████
24	████	11,590	████	11,138	████	0,452	████
25	████	11,590	████	11,138	████	0,452	████
26	████	11,590	████	11,138	████	0,452	████
27	████	12,210	████	11,138	████	1,073	████
28	████	10,514	████	10,088	████	0,426	████
29	████	11,480	████	11,045	████	0,435	████
30	████	11,579	████	11,135	████	0,444	████
31	████	18,641	████	17,733	████	0,908	████
32	████	9,885	████	9,536	████	0,349	████
33	████	11,432	████	10,992	████	0,440	████
34	████	10,685	████	10,301	████	0,384	████
35	████	12,084	████	11,681	████	0,404	████
36	████	11,391	████	10,954	████	0,437	████
37	████	11,821	████	11,437	████	0,384	████
38	████	11,582	████	11,128	████	0,454	████

Wykres 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.



[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars]

1.5.1.2. Deterministyczna analiza wrażliwości z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)

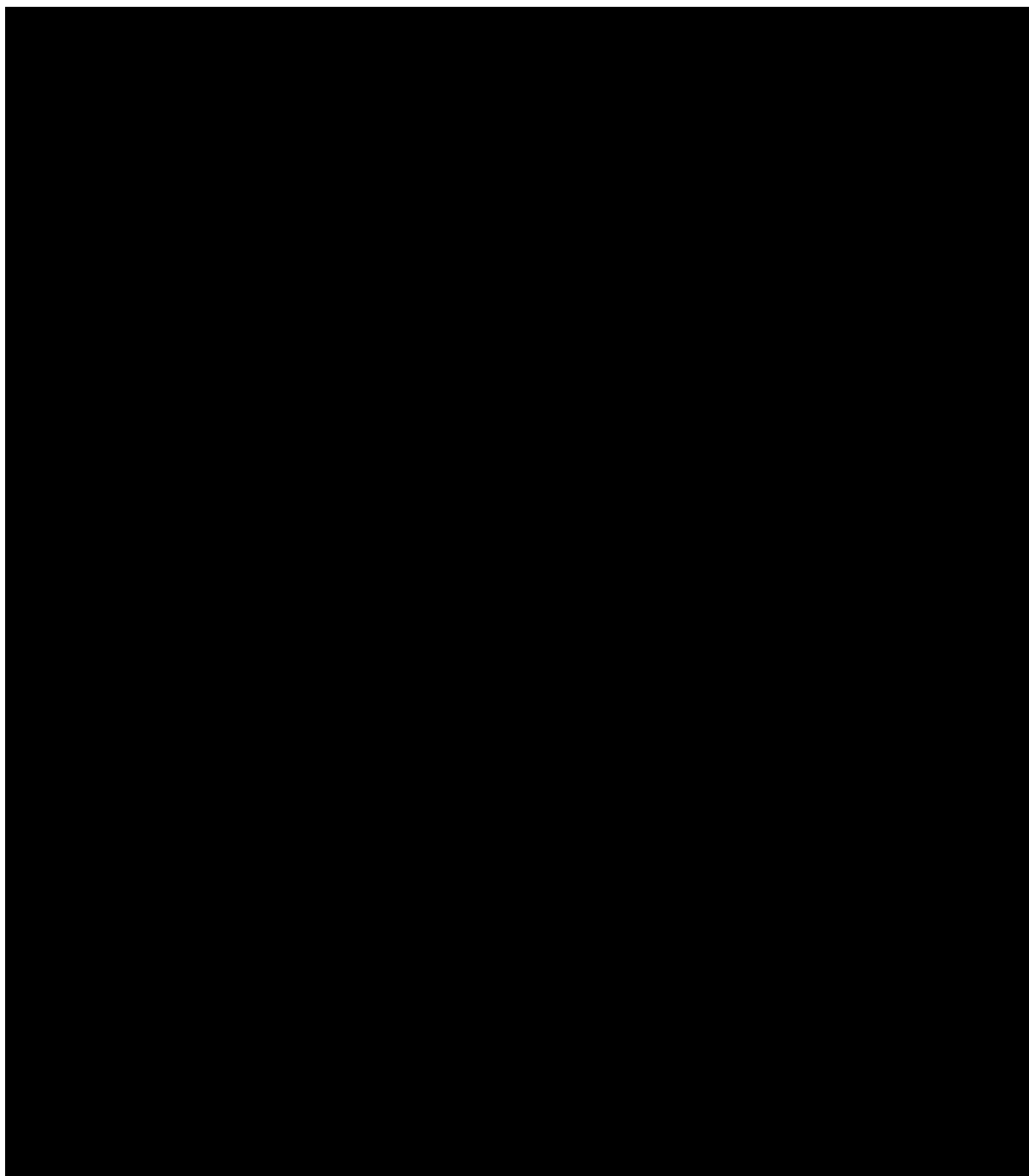
Tabela 23 i Wykres 10 (str. 4.) przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Tabela 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	P+T+Dx		T+Dx		P+T+Dx vs T+Dx		
	Koszt [zł]	QALY	Koszt [zł]	QALY	Koszt [zł]	QALY	ICUR [zł/QALY]
1	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
2	██████	12,720	██████	12,186	██████	0,534	██████
3	██████	10,085	██████	9,740	██████	0,345	██████
4	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
5	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
6	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
7	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
8	██████	11,354	██████	11,138	██████	0,216	██████
9	██████	11,843	██████	11,138	██████	0,705	██████
10	██████	11,590	██████	10,950	██████	0,640	██████
11	██████	11,590	██████	11,367	██████	0,223	██████
12	██████	11,512	██████	11,051	██████	0,460	██████
13	██████	11,260	██████	10,797	██████	0,463	██████
14	██████	11,340	██████	10,893	██████	0,447	██████
15	██████	11,252	██████	10,794	██████	0,458	██████
16	██████	13,503	██████	13,082	██████	0,421	██████
17	██████	11,305	██████	10,819	██████	0,485	██████
18	██████	12,018	██████	11,616	██████	0,401	██████
19	██████	11,801	██████	11,374	██████	0,427	██████
20	██████	11,463	██████	10,996	██████	0,467	██████
21	██████	11,743	██████	11,313	██████	0,430	██████
22	██████	11,433	██████	10,966	██████	0,466	██████
23	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
24	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
25	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
26	██████	11,590	██████	11,138	██████	0,452	██████
27	██████	12,210	██████	11,138	██████	1,073	2 351

Wariant	P+T+Dx		T+Dx		P+T+Dx vs T+Dx		
28	████	10,514	████	10,088	████	0,426	████
29	████	11,480	████	11,045	████	0,435	████
30	████	11,579	████	11,135	████	0,444	████
31	████	18,641	████	17,733	████	0,908	████
32	████	9,885	████	9,536	████	0,349	████
33	████	11,432	████	10,992	████	0,440	████
34	████	10,685	████	10,301	████	0,384	████
35	████	12,084	████	11,681	████	0,404	████
36	████	11,391	████	10,954	████	0,437	████
37	████	11,821	████	11,437	████	0,384	████
38	████	11,582	████	11,128	████	0,454	████

Wykres 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

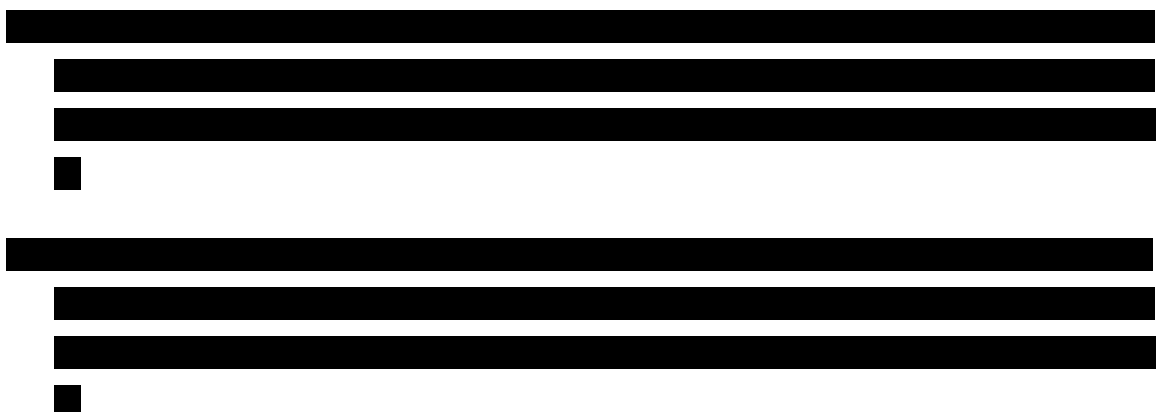


[Redacted text block consisting of several horizontal black bars]

1.5.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) parametrom modelu zostały przypisane rozkłady prawdopodobieństwa. Przeprowadzono 1 000 symulacji życia jednej „uśrednionej” pacjentki, przy czym w każdej z 1 000 symulacji losowane były wartości parametrów (np. generowano wartości losowe dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi tpCR, zgodnie z przyjętym rozkładem prawdopodobieństwa opartym na wynikach z badania klinicznego *NeoSphere*). Probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej przy uwzględnieniu ustawowej wysokości progu opłacalności (130 002 zł/QALY).

Tabela 24 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wyrażone w postaci wyników średnich w przeliczeniu na jedną „uśrednioną” pacjentkę w wariancie z RSS i bez RSS, z podaniem wyznaczonych przedziałów ufności 95% CI dla poszczególnych wartości. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie probabilistycznej zbliżony do wyników analizy podstawowej:



Wykres 11 i Wykres 12 przedstawiają krzywe akceptowalności, które wskazują, jakie jest prawdopodobieństwo, że P+T+Dx jest opłacalne przy ustawowej wysokości progu opłacalności (130 002 zł/QALY):

- w wariancie z RSS: prawdopodobieństwo, że P+T+Dx jest opłacalne wyniosło 97%, co jest wartością bardzo dużą;
- w wariancie bez RSS: prawdopodobieństwo, że P+T+Dx jest opłacalne wyniosło 72%, co jest wartością dużą, zdecydowanie przekraczającą 50%.

Wykres 13 i Wykres 14 przedstawiają rozrzut inkrementalnych kosztów oraz inkrementalnych QALY dla każdej z 1 000 symulacji (jedna kropka odpowiada wynikowi jednej symulacji). Na wykresach za-

znaczono symulacje, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość były poniżej progu opłacalności – zdecydowana większość symulacji znajdowała się poniżej progu opłacalności.

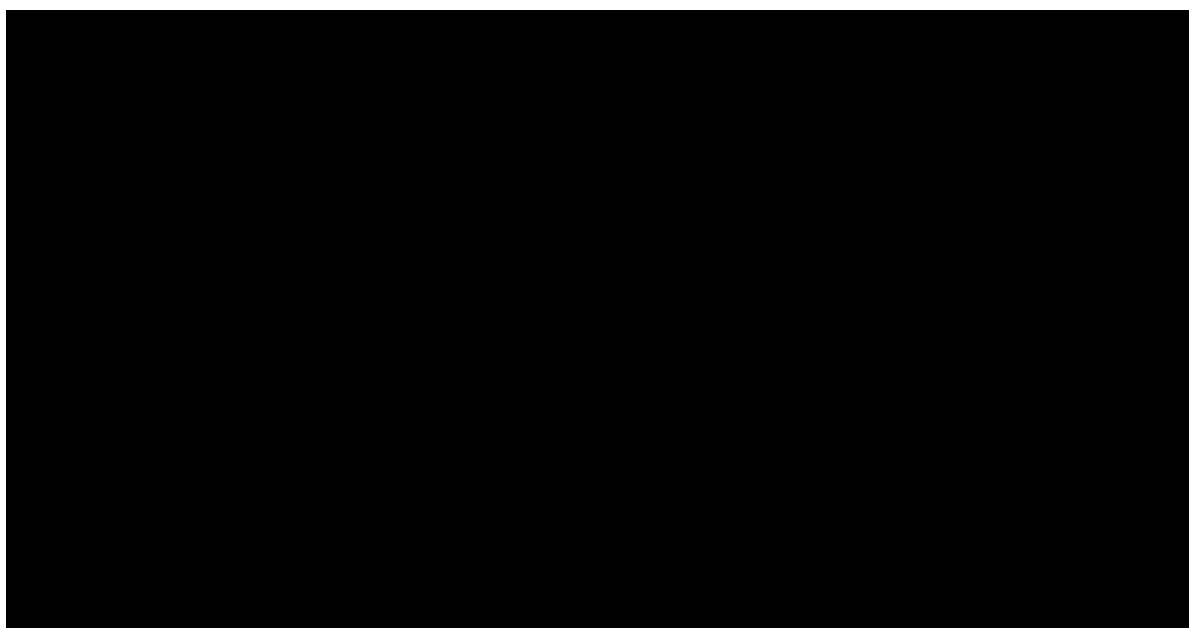
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują jednoznacznie, że wprowadzenie wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka, pozwala na wyraźne obniżenie kosztów leczenia pacjentek, co ostatecznie przekłada się na znaczące – zdecydowanie poniżej ustawowej wysokości progu opłacalności – obniżenie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu T+Dx przez P+T+Dx.

Tabela 24. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, P+T+Dx vs T+Dx, warianty z RSS i bez RSS.

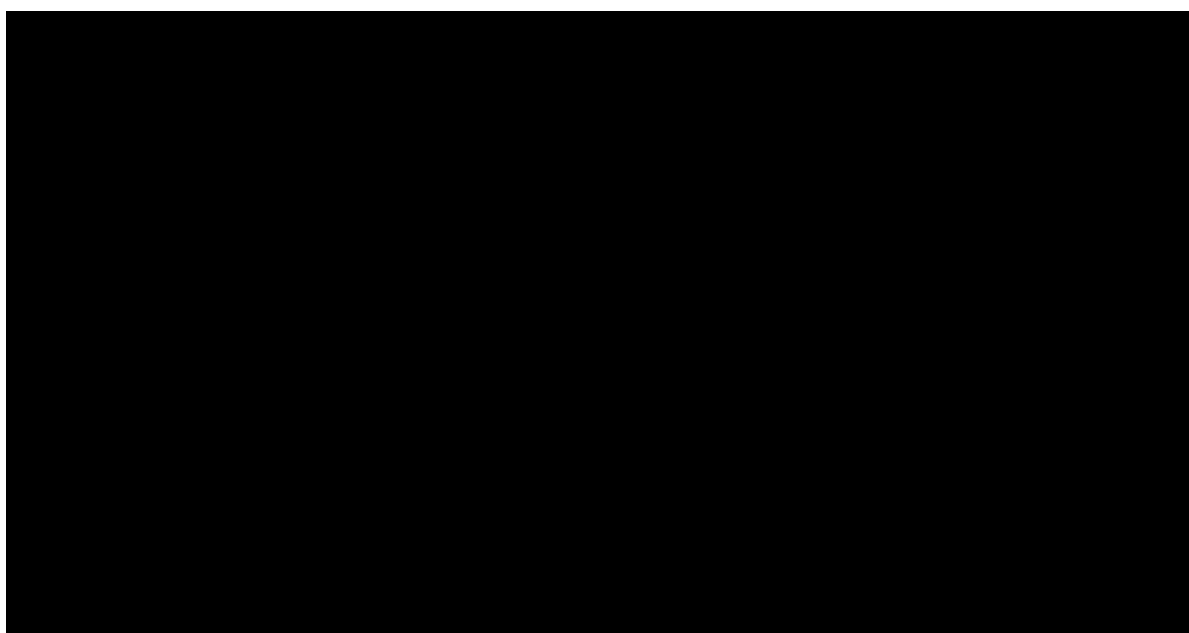
Strategia leczenia	Wariant bez RSS: wartość (95% CI)			Wariant z RSS: wartość (95% CI)		
	P+T+Dx	T+Dx	Wynik inkrementalny	P+T+Dx	T+Dx	Wynik inkrementalny
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia	-	-	████████	-	-	████████
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY)	-	-	████████	-	-	████████
Lata życia niezdykontowane [LY]						
łącznie	23,68 (22,75; 24,55)	22,61 (21,73; 23,37)	1,07 (0,30; 1,86)	23,68 (22,80; 24,64)	22,6 (21,72; 23,49)	1,081 (0,36; 1,87)
W stanie EFS	21,16 (20,08; 22,27)	19,81 (18,72; 20,72)	1,35 (0,38; 2,33)	21,16 (20,03; 22,28)	19,81 (18,74; 20,86)	1,36 (0,45; 2,37)
W stanie wznowy lokalnej lub regionalnej	0,16 (0,12; 0,21)	0,18 (0,14; 0,23)	-0,02 (-0,03; 0,00)	0,16 (0,12; 0,21)	0,18 (0,14; 0,23)	-0,02 (-0,03; -0,01)
W stanie remisji	0,5 (0,33; 0,74)	0,56 (0,37; 0,80)	-0,06 (-0,10; -0,01)	0,5 (0,33; 0,73)	0,56 (0,37; 0,82)	-0,06 (-0,11; -0,02)
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego bez progresji	0,73 (0,64; 0,83)	0,82 (0,72; 0,91)	-0,08 (-0,14; -0,02)	0,74 (0,65; 0,84)	0,81 (0,73; 0,91)	-0,08 (-0,14; -0,03)
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego po progresji	1,11 (0,96; 1,28)	1,24 (1,07; 1,41)	-0,13 (-0,22; -0,04)	1,11 (0,97; 1,28)	1,24 (1,08; 1,41)	-0,12 (-0,22; -0,04)
Lata życia zdyskontowane 3,5% w skali roku [LY]						
łącznie	14,81 (14,36; 15,25)	14,29 (13,84; 14,69)	0,52 (0,15; 0,91)	14,82 (14,39; 15,31)	14,29 (13,82; 14,74)	0,53 (0,18; 0,92)
W stanie EFS	12,819 (12,22; 13,42)	12,07 (11,47; 12,58)	0,75 (0,21; 1,29)	12,821 (12,21; 13,44)	12,07 (11,47; 12,65)	0,75 (0,25; 1,31)
W stanie wznowy lokalnej lub regionalnej	0,15 (0,11; 0,19)	0,17 (0,12; 0,21)	-0,02 (-0,03; 0,00)	0,15 (0,11; 0,19)	0,17 (0,13; 0,21)	-0,02 (-0,03; -0,01)
W stanie remisji	0,405 (0,27; 0,58)	0,45 (0,31; 0,63)	-0,05 (-0,08; -0,01)	0,406 (0,27; 0,58)	0,45 (0,30; 0,65)	-0,05 (-0,09; -0,01)

Strategia leczenia	Wariant bez RSS: wartość (95% CI)			Wariant z RSS: wartość (95% CI)		
	P+T+Dx	T+Dx	Wynik inkrementalny	P+T+Dx	T+Dx	Wynik inkrementalny
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego bez progresji	0,605 (0,53; 0,68)	0,67 (0,60; 0,75)	-0,07 (-0,12; -0,02)	0,606 (0,54; 0,69)	0,67 (0,60; 0,75)	-0,06 (-0,11; -0,02)
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego po progresji	0,834 (0,72; 0,95)	0,93 (0,81; 1,05)	-0,09 (-0,17; -0,03)	0,832 (0,73; 0,95)	0,93 (0,81; 1,05)	-0,09 (-0,17; -0,03)
Lata życia skorygowane o jakość zdyskontowane 3,5% w skali roku [QALY]						
łącznie	11,55 (10,52; 12,46)	11,12 (10,19; 11,95)	0,435 (0,13; 0,76)	11,57 (11,19; 11,99)	11,13 (10,74; 11,52)	0,441 (0,15; 0,76)
W stanie EFS	10,12 (9,11; 11,03)	9,53 (8,59; 10,34)	0,6 (0,17; 1,04)	10,14 (9,64; 10,66)	9,54 (9,07; 10,00)	0,6 (0,20; 1,05)
W stanie wznowy lokalnej lub regionalnej	0,12 (0,08; 0,16)	0,13 (0,09; 0,18)	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,12 (0,09; 0,15)	0,13 (0,10; 0,17)	-0,01 (-0,03; 0,00)
W stanie remisji	0,32 (0,22; 0,47)	0,36 (0,24; 0,52)	-0,04 (-0,07; -0,01)	0,32 (0,22; 0,46)	0,36 (0,24; 0,52)	-0,04 (-0,07; -0,01)
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego bez progresji	0,41 (0,33; 0,50)	0,46 (0,37; 0,56)	-0,05 (-0,08; -0,01)	0,42 (0,37; 0,47)	0,46 (0,41; 0,51)	-0,04 (-0,08; -0,01)
W stanie raka zaawansowanego/uogólnionego po progresji	0,57 (0,45; 0,69)	0,64 (0,50; 0,77)	-0,06 (-0,12; -0,02)	0,57 (0,50; 0,65)	0,63 (0,56; 0,72)	-0,06 (-0,12; -0,02)
Koszty [zł]						
Kosz w stanie bez wznowy lub progresji [zł]						
Koszty w innych stanach choroby [zł]						
Całkowity łączny koszt [zł]						

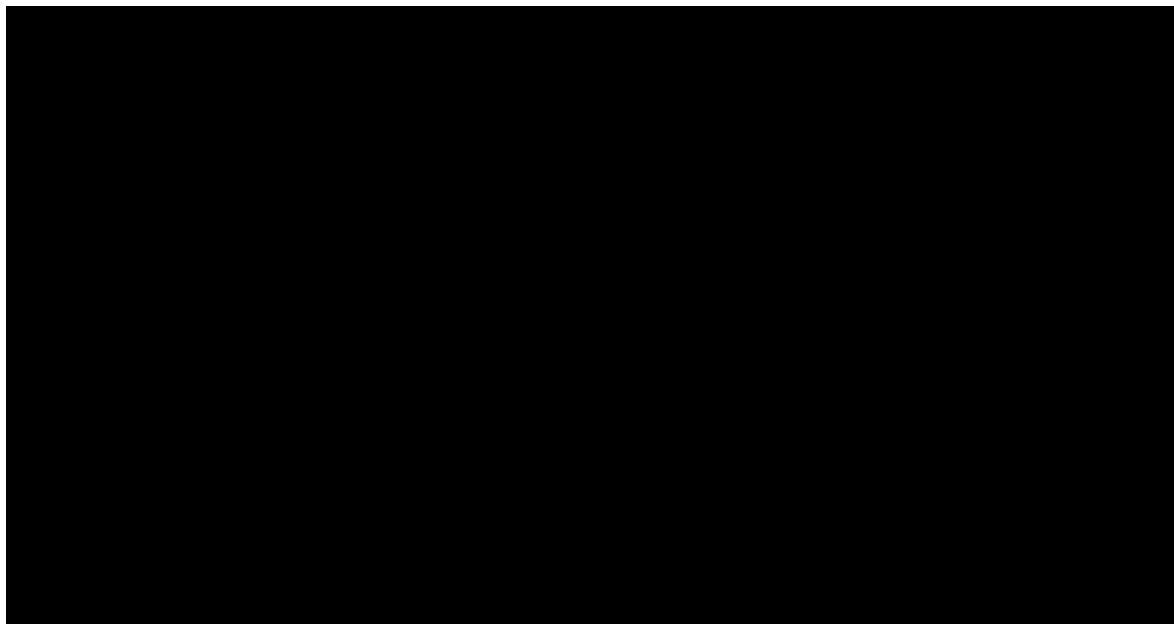
Wykres 11. Krzywa akceptowalności, P+T+Dx vs T+Dx, wariant z RSS



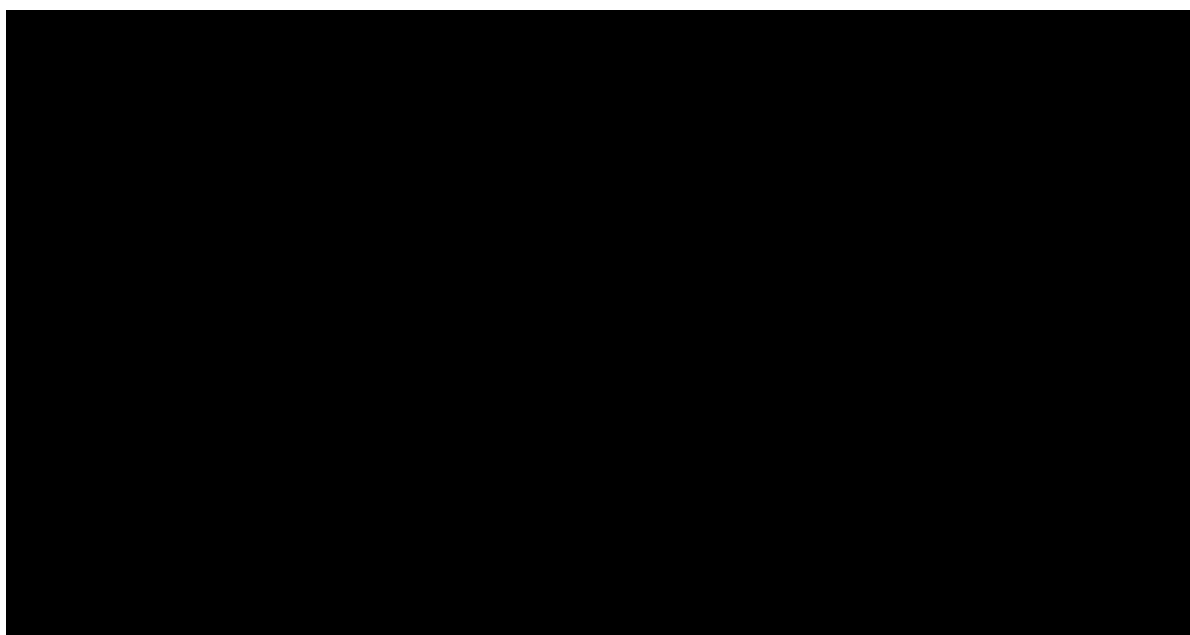
Wykres 12. Krzywa akceptowalności, P+T+Dx vs T+Dx, wariant bez RSS



Wykres 13. Wykres rozrzutu wyników w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości , P+T+Dx vs T+Dx, wariant z RSS



Wykres 14. Wykres rozrzutu wyników w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości , P+T+Dx vs T+Dx, wariant bez RSS



1.6. Analiza progowa

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy progowej w wariantach z RSS i bez RSS.

Tabela 25. Wyniki analizy progowej, warianty z RSS i bez RSS.

Wariant (wg oznaczeń z analizy wrażliwości)	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	Progowa koszt z perspektywy NFZ [zł/ opakowanie jed- nostkowe produktu lecniczego Perjeta]	Progowa cena zbytu netto [zł/ opakowanie jed- nostkowe produktu lecniczego Perjeta]	Progowa koszt z perspektywy NFZ [zł/ opakowanie jed- nostkowe produktu lecniczego Perjeta]	Progowa cena zbytu netto [zł/ opakowanie jed- nostkowe produktu lecniczego Perjeta]
Analiza podstawowa (1)				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				

Wariant (wg oznaczeń)	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
27	██████	██████	██████	██████
28	██████	██████	██████	██████
29	██████	██████	██████	██████
30	██████	██████	██████	██████
31	██████	██████	██████	██████
32	██████	██████	██████	██████
33	██████	██████	██████	██████
34	██████	██████	██████	██████
35	██████	██████	██████	██████
36	██████	██████	██████	██████
37	██████	██████	██████	██████
38	██████	██████	██████	██████

W analizie podstawowej cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Perjeta®, dla której to ceny koszt uzyskania dodatkowego roku życia równy jest progowi opłacalności wyniósł ██████ zł w wariacie z RSS ██████ w wariacie bez RSS.

1.7. Ograniczenia

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono oszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym dla jednej standardowej pacjentki chorej na HER2- dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Każda analiza ekonomiczna wymaga poczynienia pewnych założeń dotyczących parametrów w zakresie skuteczności klinicznej (np. ekstrapolacja wyników badania klinicznego poza horyzont obserwacji w badaniu) i kosztów (np. przyjęcie średnich kosztów leczenia zaawansowanych stadiów choroby, gdy możliwych jest wiele ścieżek terapeutycznych, których wybór zależy od stanu indywidualnej pacjentki), przy czym ważne jest aby przyjmować założenia niefaworyzujące ocenianej technologii medycznej. Poniżej wypisane zostały założenia stanowiące ograniczenia niniejszej analizy, wraz z uzasadnieniem przyjętej metodyki oraz z przeanalizowaniem niepewności, jakie dane założenie generuje przy ocenie wyników analizy ekonomicznej:

1. Zależność pomiędzy całkowitą odpowiedzią patologiczną tpCR a długookresowym przeżyciem bez wznowy lokalnej lub regionalnej i bez progresji.

Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej (*AK Perjeta 2017*) dostarczyły wyniki (PFS, DFS i OS) dla 5-letniego okresu obserwacji (badanie *NeoSphere*), który nie był horyzontem dożywotnim dla pacjentek włączonych do badania. W związku z powyższym w modelowaniu uwzględniono odsetek pacjentek, u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną (tpCR), a następnie uzależniono długookresowe przeżycie EFS w zależności od statusu odpowiedzi tpCR: u pacjentek, u których uzyskano odpowiedź tpCR stwierdza się istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez wznowy lub progresji oraz dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentkami, u których nie uzyskano odpowiedzi tpCR (*Cortazar 2014, Broglio 2016*). W modelu przyjęto krzywe przeżycia EFS z badania *Cortazar 2016* zależne od statusu tpCR w populacji HER2- pozytywnej. Istotną statystycznie zależność pomiędzy statusem odpowiedzi tpCR i długookresowym przeżyciem EFS wykazano między innymi w metaanalizach *Cortazar 2014* (analiza CTneoBC zlecona przez FDA) i *Broglio 2016* (szczegółowy przegląd dowodów naukowych dotyczących zależności przeprowadzono w analizie problemu zdrowotnego *APD PERJETA 2017*). Zależność pomiędzy statusem tpCR i długookresowym przeżyciem EFS została zaakceptowana przez agencje EMA, FDA oraz NICE (*FDA 2014, NICE 2016*).

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi tpCR zaczerpnięto z badania *NeoSphere* (badanie RCT włączone do analizy klinicznej *AK Perjeta 2017*). W badaniu *NeoSphere* różnica pomiędzy prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi tpCR była istotna statystycznie na korzyść schematu leczenia z zastosowaniem pertuzumabu (*Gianni 2012*).

Wobec powyższego przyjęcie zależności pomiędzy statusem odpowiedzi pCR i długookresowym EFS jest najlepszym możliwym – akceptowanym przez NICE/ERG (*NICE 2016*) – podejściem do modelowania dożywotnego przebiegu życia chorej na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Przyjęcie rzeczonej zależności może wpływać na niepewność odnośnie długookresowych wyników (wyrażonych w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość w horyzoncie dożywotnym), w związku z czym w ramach analizy wrażliwości przetestowano stabilność wyników przeprowadzając:

- Obliczenia dla alternatywnych założeń dotyczących krzywych przeżycia EFS (warianty od 12. do 16. w analizie wrażliwości);

koszt uzyskania dodatkowego QALY w analizie wrażliwości był bardzo zbliżony do wyniku analizy podstawowej (± 10 tys. zł/QALY, zobacz Tabela 22, str. 4 oraz Tabela 23, str. 4) i nie przekroczył progu opłacalności;

warto również odnotować, że w wariancie 16. przeprowadzono obliczenia ekstrapolując krzywe przeżycia EFS zaczerpnięte bezpośrednio z badania *NeoSphere* (5-letni horyzont obserwacji; *Gianni 2016*) – koszt uzyskania QALY był mniejszy od wyniku analizy podstawowej, co potwierdza, że założenia poczynione w analizie nie faworyzowały pertuzumabu.

- Obliczenia dla lewych i prawych końców 95% przedziałów ufności wokół odsetka odpowiedzi tpCR (warianty analizy wrażliwości od 8. do 11.)

W wariancie bez RSS w dwóch wariantach analizy wrażliwości (lewy koniec 95% CI dla % tpCR w ramieniu P+T+Dx oraz prawy koniec 95% CI dla % tpCR w ramieniu T+Dx) wyniki przekroczyły [REDACTED]

Te same warianty lecz z uwzględnieniem RSS, [REDACTED]

[REDACTED] Powyższe pozwala stwierdzić, że proponowany instrument dzielenia ryzyka pozwala efektywnie obniżyć koszty, zapewniając osiągnięcie w pełni akceptowalnego kosztu uzyskania QALY (Tabela 22, str. 4 oraz Tabela 23, str. 4).

2. Różnice w prawdopodobieństwie przeżycia bez wznowy lokalnej lub regionalnej i bez progresji dla porównania P+T+Dx vs T+Dx występują jedynie w trakcie pierwszych 7 lat leczenia.

W analizie przyjęto, że od 8. roku miesięczne prawdopodobieństwo wznowy lub progresji w ramieniu T+Dx jest równe miesięcznemu prawdopodobieństwu wznowy lub progresji dla ramienia P+T+Dx. Generalnie, okres utrzymującej się różnicy w skuteczności nie powinien być krót-

szy niż 5 lat (od rozpoczęcia leczenia), gdyż w badaniu *NeoSphere* wykazano różnice w EFS dla 5-letniego horyzontu obserwacji (*Gianni 2016*). Przyjęcie w modelu, że przewaga P+T+Dx uzyskana w 5-letnim horyzoncie utrzymana zostanie jedynie przez następne 2 lata, należy uznać za założenie konserwatywne – potencjalnie zaniżające różnicę w wynikach zdrowotnych na korzyść komparatora (T+Dx). Założenie to zostało zaakceptowane przez NICE i ERG (*NICE 2016*).

W analizie wrażliwości (warianty 35. i 36.) przeprowadzono obliczenia dla cenzury czasowej wynoszącej 5 i 10 lat. Wyniki analizy wrażliwości nie odbiegały istotnie od wyniku analizy podstawowej, a wniosek o opłacalności został zachowany (Tabela 22, str. 4 oraz Tabela 23, str. 4).

3. Po 7 latach nie wystąpi wznowa lokalna lub regionalna ani nie wystąpią przerzuty, czyli pacjentki pozostające w stanie EFS po 7. roku od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego mogą jedynie umrzeć z prawdopodobieństwem na poziomie populacji ogólnej (według danych GUS).

Analogiczne założenie zostało zaakceptowane przez SMC i NICE/ERG (*SMC 2016a*, *SMC 2016b*, *NICE 2016*).

W ramach oceny *NICE 2016* eksperci wskazali, że powyższe założenie jest w pełni uzasadnione dla subpopulacji pacjentek z hormononiezależnym (ER- oraz PgR-) rakiem piersi, natomiast u pacjentek z hormonozależnym (ER+ lub PgR+) rakiem piersi wznowy lokalne lub regionalne i przerzuty mogą wystąpić również po 7 latach. W badaniu *NeoSphere*, z którego pochodzi główny punkt końcowy uwzględniony w modelu (odpowiedź tpCR), hormononiezależny rak piersi stwierdzono u 53% pacjentek włączonych do badania, w związku z czym przyjęcie cenzury czasowej na poziomie 7 lat nie wpływa istotnie na końcowe całkowite wyniki analizy ekonomicznej.

W ramach analizy wrażliwości (warianty 37. i 38.) przeprowadzono obliczenia dla cenzury czasowej wynoszącej 5 i 10 lat. Wyniki analizy wrażliwości nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej (Tabela 22, str. 4 oraz Tabela 23, str. 4).

4. Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej.

Ze względu na brak danych dotyczących progresji po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej w populacji ściśle zgodnej z docelową (miejscowo zaawansowany rak HER2-dodatni), ryzyko wystąpienia przerzutów po wystąpieniu wznowy miejscowej/regionalnej modelowano w oparciu o wyniki analizy przeżycia wolnego od przerzutów odległych (*DDFS*) przedstawione w pracy *Wapnir 2006*. Analizę *DDFS* przeprowadzono w podgrupach pacjentek, u których wystąpiła wznowa miejscowa w obrębie piersi po leczeniu oszczędzającym (IBTR) lub inne rodzaje wznowy lokalnej lub regionalnej (oLRR). Ze względu na fakt, że nawroty typu IBTR mogłyby zostać przypisane rzadko stosowanej w populacji docelowej operacji oszczędzającej pierś (BCS;

■ w warunkach polskich zgodnie z wynikami badania *MAP 2016*), w niniejszym modelu wykorzystano wyniki DDFS po nawrotach typu oLRR.

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają aby dla kluczowych parametrów modelowania przeprowadzić przegląd systematyczny. W przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutów odległych po wystąpieniu wznowy miejscowej lub regionalnej nie przeprowadzono przeglądu systematycznego gdyż parametr ten nie wpływa w sposób kluczowy na koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (co zostało zbadane przed rozpoczęciem modelowania i co zostało potwierdzone w ramach analizy wrażliwości). W ramach analizy wrażliwości (warianty 19. i 20.) przeprowadzono obliczenia uwzględniające prawdopodobieństwo zmniejszone i zwiększone o 50% w stosunku do wartości z analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej (Tabela 22, str. 4 oraz Tabela 23, str. 4).

5. Koszty leczenia wznowy lokalnej lub regionalnej.

Koszty leczenia wznowy lokalnej lub regionalnej przyjęto w oparciu o analizę ekonomiczną *Orlewska 2006*, w której przeprowadzono ocenę ekonomiczną trastuzumabu w terapii adjuwantowej raka piersi w Polsce. Rodzaj i ilość zużytych zasobów w analizie *Orlewska 2006* określono na podstawie opinii 3 ekspertów onkologów z Centrum Onkologii w Warszawie oraz Wojewódzkiego Ośrodka Onkologicznego w Opolu i 3 ekspertów kardiologów z Centrum Kardiologii w Warszawie, którzy wypełnili odpowiednio skonstruowane kwestionariusze. Wartości z analizy *Orlewska 2006*, oszacowane dla 2006 roku, zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” (*GUS CPI 2016*). W skali 11 lat (licząc od roku 2006) mogła ulec zmianie praktyka kliniczna oraz wycena świadczeń, w związku z czym użycie indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” może nie gwarantować precyzyjnego oszacowania aktualnych kosztów. Z drugiej strony: leczenie wznowy jest bardzo spersonalizowane (zależy od rodzaju i czasu od zakończenia pierwotnie stosowanego leczenia, objętości i lokalizacji nawrotu; *PTOK 2015a*), wobec czego szacowanie kosztów w oparciu o wytyczne leczenia mogłoby być bardzo nieprecyzyjne.

W związku z powyższymi wątpliwościami w analizie wrażliwości (warianty 25. i 26.) przeprowadzono obliczenia dla szerokiego zakresu niepewności ($\pm 50\%$ kosztów leczenia wznowy przyjętych w analizie podstawowej). Wyniki analizy wrażliwości nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej (Tabela 22, str. 4 oraz Tabela 23, str. 4).

1.8. Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMIT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*Wymagania MZ*).

co zapewniło wysoką jakość przeprowadzonych oszacowań.

Analiza ekonomiczna przyjęła formę analizy koszty-użyteczność, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję.

W niniejszej analizie interwencją była terapia skojarzona pertuzumab+trastuzumab+docetaksel (P+T+Dx); jako komparator przyjęto terapię skojarzoną T+Dx. Interwencja i komparator są zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Perjeta®, badaniami klinicznymi włączonymi do analizy klinicznej (*AK Perjeta 2017*) oraz z aktualnym (*MZ 23/02/2017*) i wnioskowanym programem lekowym (*Perjeta NeoPL*) leczenia raka piersi. Przyjęta interwencja oraz komparator są zgodne z większością dotychczasowych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej raka piersi (zestawienie opublikowanych analiz przedstawiono w rozdziale 3.3. str. 4.)

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez RSS. Wnioskodawca zobowiązuje się do

[REDACTED]

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednej uśrednionej pacjentki w horyzoncie dożywoć. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji: „przeżycie bez wznowy i bez progresji”, „wznowa lokalna lub regionalna”, „remisja po wznowie”, „uogólniony rak piersi bez progresji”, „uogólniony rak piersi z progresją”, „zgon”. Przyjęte stany zdrowia w sposób realny odwzorowują przebieg życia chorej na HER2- dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (PTOK 2015a). W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę (schematy leczenia, monitorowanie, diagnostyka, koszty z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne).

W modelu przyjęto 1-miesięczną długość cyklu (czyli co 1 miesiąc może nastąpić zmiana stanu). Z badania *NeoSphere* przyjęto prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej odpowiedzi patologicznej (tpCR). Prawdopodobieństwa wznowy lub progresji wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia bez wznowy i bez progresji zależne od statusu odpowiedzi tpCR (analiza CTneoBC). Prawdopodobieństwa zdarzeń po wystąpieniu przerzutów przyjęto w oparciu o wyniki badań klinicznych dotyczących leczenia chorych na zaawansowanego/uogólnionego raka piersi (CLEOPATRA, MA31). Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej *AK Perjeta 2017* nie dostarczyły danych dotyczących wpływu stosowania pertuzumabu na przeżycie w długim horyzoncie czasu (dostępnie były dane z 5-letniego okresu obserwacji). W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto – podobnie jak czyniono to w zdecydowanej większości dotychczas opublikowanych analiz ekonomicznych – że długookresowe przeżycie bez wznowy i bez progresji uzależnione jest od statusu odpowiedzi tpCR. W modelu uwzględniono odsetek pacjentek, u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną, a następnie uzależniono długookresowe przeżycie EFS od statusu odpowiedzi tpCR. U pacjentek, u których uzyskano odpowiedź tpCR stwierdza się istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez wznowy lokalnej lub regionalnej i bez progresji oraz dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentkami, u których nie uzyskano odpowiedzi tpCR (*Cortazar 2014*). Przyjęte założenie stanowi ograniczenie analizy ekonomicznej. W analizie wrażliwości zbadano wpływ alternatywnych wartości prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi tpCR na wyniki końcowe analizy ekonomicznej. [REDACTED]

W związku z powyższym należy uznać, że wnioskowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) spełnia

swoją rolę gwarantując uniknięcie nieakceptowalnie wysokiego kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Stanom modelu przyporządkowano użyteczności stanów zdrowia, przyjęte w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych zestawów użyteczności; rzeczony obliczenia nie wpłynęły na wnioski z analizy podstawowej – stosowanie pertuzumabu pozostawało optymalnym schematem leczenia neoadjuwantowego.

Zastosowanie pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym prowadzi do wymiernych korzyści w zakresie wyników zdrowotnych:

- zastosowanie P+T+Dx skutkuje wydłużeniem przeżycia bez wznowy i bez progresji o 1,4 roku (jest to niezdykontowany efekt inkrementalny; zdyskontowany efekt inkrementalny wynosi 0,769 roku);
- zastosowanie P+T+Dx skutkuje wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia o 1,1 roku (jest to niezdykontowany efekt inkrementalny; zdyskontowany efekt inkrementalny wynosi 0,54 roku).

Refundacja trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®) jest najistotniejszą składową kosztu terapii neoadjuwantowej T+Dx oraz P+T+Dx bez RSS (odpowiednio [redacted] łącznych kosztów leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego). Wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) pozwala na istotną redukcję kosztów (do poziomu [redacted] łącznych kosztów leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego w przypadku stosowania P+T+Dx). Wprowadzony RSS spowoduje, że łączne wydatki w horyzoncie dożywotnym dla P+T+Dx będą kształtować się na poziomie zbliżonym do T+Dx (różnica wyniesie 13 tyś. zł w przeliczeniu na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnym).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*Wymagania MZ*) i wytycznymi *AOTMiT 2016* w celu oceny stabilności wyników modelowania, przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, na którą składały się:

- deterministyczna analiza wrażliwości: parametrom modelu zostały przypisane zakresy zmienności (np. minimum oraz maksimum z opublikowanych danych), a następnie obliczono wartości współczynnika ICUR dla wartości wyznaczających zakresy zmienności poszczególnych parametrów modelu; wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozwalają zbadać wpływ zmian wartości poszczególnych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej;
- probabilistyczna analiza wrażliwości; parametrom modelu zostały przypisane rozkłady prawdopodobieństwa (np. przyjęto, że prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej tpCR cechuje się rozkładem Beta o parametrach rozkładu: liczba pacjentek z tpCR; liczba pacjentek bez tpCR); probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej przy uwzględnieniu ustawowej wysokości progu opłacalności.

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków analizy podstawowej – stosowanie pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej jest opłacalne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Perjeta®, dla której to ceny koszt uzyskania dodatkowego roku życia równy jest ustawowemu progowi opłacalności (130 002 zł/QALY). W analizie podstawowej cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Perjeta®, dla której to ceny koszt uzyskania dodatkowego roku życia równy jest progowi opłacalności wyniósł [REDACTED] w wariancie z RSS [REDACTED]. Ceny progowe są wyższe od ceny wnioskowanej.

Przyjęta technika analityczna jest zgodna z dotychczas opublikowanymi analizami ekonomicznymi oceniającymi opłacalność stosowania pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej raka piersi. Zestawienie oszacowań dotyczących liczby lat życia z opublikowanych analiz wskazuje, że wyniki w niniejszej analizie (14,382 LY dla P+T+Dx oraz 14,295 LY dla T+Dx) zawierają się w zakresie wyznaczonym przez opublikowane analizy (13,333 LY – 18,41 LY dla P+T+Dx oraz 13 LY – 17,69 LY dla T+Dx; *NICE 2016, Attard 2014, Babigumira 2014*). Liczba lat życia skorygowanych o jakość oszacowana w niniejszej analizie (11,59 QALY dla P+T+Dx oraz 11,138 QALY dla T+Dx) również zawiera się w zakresie wyznaczonym przez odnalezione analizy (10,79 QALY – 16,51 QALY dla P+T+Dx oraz 10,44 QALY – 15,86 QALY dla P+T+Dx).

Analiza porównawcza założeń dotyczących modelowania pozwoliła na identyfikację następujących potencjalnych źródeł generujących różnice w wynikach zdrowotnych (LY i QALY) pomiędzy niniejszą analizą i analizami opublikowanymi:

- 1) Zależność pomiędzy statusem odpowiedzi pCR i długookresowym przeżyciem bez wznowy i bez progresji

W niniejszej analizie (jak również w analizach *NICE 2016, NCPE 2015, SMC 2016a, SMC 2016b*) wykorzystano wyniki analizy CTneoBC (*Cortazar 2014*), natomiast w analizie *Attard 2014* przeżycie bez progresji i bez wznowy uzależniono od statusu odpowiedzi tpCR w oparciu o analizę *Kim 2013*.

Dodatkowo, w analizach *SMC 2016a* i *SMC 2016b* uwzględniono zależność pomiędzy tpCR i długookresowym przeżyciem EFS nie w oparciu o wyniki w grupie pacjentek HER2-dodatnich lecz w grupie wszystkich analizowanych pacjentek (zarówno HER2-ujemnych jak i HER2-dodatnich) z analizy CTneoBC.

- 2) Schematy leczenia uwzględnione w terapii chorych na uogólnionego raka piersi (dane specyficzne dla danego kraju)

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono polską praktykę kliniczną (wynikającą z zapisów programu lekowego „Leczenie raka piersi” *MZ 23/02/2017*) leczenia w ramach 1. i 2. linii zaawansowanego/uogólnionego raka piersi (mBC): około ≈63% P+T+DX w 1. linii → Lap+kap w 2. linii oraz 37% Lap+kap w 1. linii → CTH w 2. linii.

W *NICE 2016* przyjęto udziały odpowiadające warunkom angielskim: w 1. linii P+T+Dx 44%, T+Dx 20%, T+ inna CTH 36%; w 2. linii: Kadcyła 50%, P+T+Dx 27%, T+kap 7%, Lap+kap 4%.

Zarówno w analizie *NICE 2016*, jak i w niniejszej analizie, różnym schematom leczenia przypisane zostały różne skuteczności (w oparciu o badania kliniczne CLEOPATRA, EMILIA, MA31):

- prawdopodobieństwo progresji w ramach 1. linii leczenia mBC: P+T+Dx 3,17%, T+Dx 4,7%, Lap+kap 6,38%;
- prawdopodobieństwo zgonu w ramach 2. linii leczenia mBC: P+T+Dx 2,73%, T+Dx 3,15%, Lap+kap 3,15%;

Wobec powyższego przyjęcie wyższego odsetka pacjentek stosujących P+T+Dx w 1. linii mBC (co miało miejsce w niniejszej analizie, a co wynikało z polskiej praktyki klinicznej) skutkuje mniejszym prawdopodobieństwem progresji i zgonu w ramach mBC, co przekłada się na dłuższe przeżycie w obu ramionach terapii neoadjuwantowej: P+T+Dx i T+Dx.

3) Zależność pomiędzy statusem odpowiedzi pCR i długookresowym przeżyciem całkowitym

W niniejszej analizie (jak również w analizach *NICE 2016*, *Ignatyeva 2016*, *Ribeiro 2016*, *NCPE 2015*, *SMC 2016a*, *SMC 2016b*) przyjęto, że w stanie bez wznowy i bez progresji prawdopodobieństwo zgonu jest równe prawdopodobieństwu zgonu z populacji ogólnej, natomiast prawdopodobieństwo zgonu w stanie mBC zostało przyjęte w oparciu o wyniki badań klinicznych oceniających przeżycie u chorych na mBC.

Natomiast w analizach *Attard 2014* i *Babigumira 2014* przyjęto, że przeżycie całkowite uzależnione jest od statusu odpowiedzi pCR, nie uwzględniono zatem skuteczności schematów zastosowanych w zaawansowanym/uogólnionym raku piersi.

4) Użyteczności (dotyczy oszacowań liczby lat życia skorygowanych o jakość)

W analizach *Attard 2014*, *SMC 2016a*, *SMC 2016b* przyjęto zestawy użyteczności inne niż w niniejszej analizie. W większości publikacji nie podano szczegółowych informacji o przyjętych wartościach użyteczności, jednak nie można wykluczyć, że przyjęto wartości inne niż w niniejszej analizie.

5) Inne założenia analiz ekonomicznych

Zdecydowana większość odnalezionych analiz miała formę abstraktów konferencyjnych lub streszczeń analiz ekonomicznych, w których nie przedstawiono wszystkich założeń. W związku z powyższym możliwe jest występowanie innych (nie wymienionych we wcześniejszych punktach) różnic w założeniach wpływających na różnice w wynikach zdrowotnych.

W oparciu o powyżej przedstawioną listę różnic należy stwierdzić, że możliwe jest zastosowanie wielu podejść do projektowania przeżycia pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi kwalifikujących się terapii neoadjuwantowej. W sytuacji, gdy dane założenie może zostać wybrane spośród kilku wiarygodnych założeń, ważny wydaje się być taki wybór, aby nie faworyzować ocenianej interwencji. Wyniki zdrowotne (LY i QALY) oszacowane w niniejszej analizie zawierają się w przedziale oszacowań

wyznaczonych w opublikowanych analizach ekonomicznych, stąd można wyciągnąć wniosek, że metoda modelowania w niniejszej analizie nie faworyzuje pertuzumabu stosowanego w terapii neoadjuwantowej.

1.9. Wnioski końcowe

- Leczenie z zastosowaniem pertuzumabu skutkuje **wyższym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej (tpCR)**, zdefiniowanej jako nieobecność zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych (analiza kliniczna *AK Perjeta 2017*);
- Liczne przeglądy systematyczne i metaanalizy badań klinicznych wskazują, że **u pacjentek z uzyskaną odpowiedzią tpCR ma miejsce istotne statystycznie wydłużenie przeżycia bez wznowy lokalnej lub regionalnej i bez przerzutów**, w porównaniu do pacjentek bez odpowiedzi tpCR. (*Cortazar 2014, FDA 2014, EMA, 2015*);
- **Zastosowanie pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym, HER2-dodatniego raka piersi prowadzi do wydłużenia przeżycia bez wznowy lub progresji o 1,4 roku** w porównaniu do terapii bez zastosowania pertuzumabu (wyniki niniejszej analizy ekonomicznej);
- **Zastosowanie pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym skutkuje wydłużeniem całkowitego przeżycia o 1,1 roku** w porównaniu do terapii bez zastosowania pertuzumabu (wyniki niniejszej analizy ekonomicznej);

➤ [Redacted text block]

➤ [Redacted text block]

- Uzyskane **wyniki są zdecydowanie niższe od progu opłacalności 130 002 zł/QALY**, co dowodzi opłacalności stosowania pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej;
- Proponowany **instrument dzielenia ryzyka, poprzez przejęcie przez Wnioskodawcę kosztów trastuzumabu, gwarantuje efektywne obniżenie całkowitych kosztów** terapii neoadjuwantowej;

- Zastosowanie produktu leczniczego Perjeta® w ramach terapii neoadjuwantowej stanowi dla płatnika publicznego bardzo wartościową technologię medyczną – **pozwała na redukcję kosztów leczenia pacjentek chorych na zaawansowanego i uogólnionego raka piersi.**

2. Piśmiennictwo

- Albanell 2015** Albanell J., Ciruelos E., Colomer R., De La Haba J., Martín M., De Salas-Cansado M., Muñoz-Molina B., Tournier C., Thuresson P., Schleich W. Adding pertuzumab in neoadjuvant treatment of patients with HER2+ breast cancer in Spain: A cost offsets study. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2015 117 SUPPL. 2 (42-)
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD PERJETA 2017** ██████████ Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. analiza problem decyzyjnego. Kraków. 2017. Praca niepublikowana. Praca stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją I ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Perjeta stosowanego w terapii neoadjuwantowej.
- Attard 2014** Attard CL, Pepper AN, Brown ST, Thompson MF, Thuresson PO, Yunger S, Dent S, Paterson AH, Wells GA. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *Journal of Medical Economics* 2014, 1–16.
- Babigumira 2014** Babigumira J.B., Santos E., Antao V.P., Wang B., Portera C.C., Kamath T., Garrison L.P. Projecting the cost-effectiveness of pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in the neoadjuvant treatment of HER2-positive, locally advanced, inflammatory or early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15 SUPPL. 1
- Berruti 2014** Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, Ferrari L, Bottini A, Bruzzi P, Sormani MP. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3883-91.
- Bonomi 2008** Bonomi AE, Boudreau DM, Fishman PA, Ludman E, Mohelnitzky A, Cannon EA, et al. Quality of life valuations of mammography screening. *Qual Life Res* 2008;17(5):801-14.
- Briggs 2012** Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making.* 2012 Sep-Oct;32(5):722-32.
- Broglio 2016** Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, Boileau JF, Brezden-Masley C, Chia S, Dent S, Gelmon K, Paterson A, Rayson D, Berry DA. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):751-60.
- Brown 1998** Brown RE, Hutton J. Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 1998; 9(10):899-907.
- Brown 2001** Brown RE, Hutton J, Burrell A. Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(11):1091-102.
- Carter 1998** Carter KJ, Ritchey NP, Castro F, Caccamo LP, Kessler E, Erickson BA, et al. Treatment of early-stage breast cancer in the elderly: A health-outcome-based approach. *Med Decis Making* 1998;18(2):213-9.
- ChPL Perjeta** Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161027136303/anx_136303_pl.pdf, data dostępu 21.02.2017 r.
- Colomer 2016** Colomer R., Ciruelos E., De La Haba J., Martín M., De Salas-Cansado M., Muñoz-Molina B., Albanell J. Cost-utility analysis of neoadjuvant chemotherapy with pertuzumab, trastuzumab and docetaxel in patients with HER2+ breast cancer in Spain. *Value in Health* 2016 19:7 (A740-)
- Conner-Spady 2005** Conner-Spady BL, Cumming C, Nabholz JM, Jacobs P, Stewart D. A longitudinal prospective study of health-related quality of life in breast cancer patients following high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Aug;36(3):251-9.

- Cortazar 2014** Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
- Cykert 2004** Cykert S, Phifer N, Hansen C. Tamoxifen for breast cancer prevention: a framework for clinical decisions. *Obstet Gynecol* 2004; 104(3):433-42.
- Czech 2013** Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, Dubiel JS, Wizner B, Bolisęga D, Fedyk-Lukasiak M, Grodzicki T. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiol Pol*. 2013;71(3):224-32.
- de Haes 1991** de Haes JCJM, de Koning HJ, van Oortmarsen GJ, et al. The impact of a breast cancer screening programme on quality adjusted life-years. *Int J Cancer* 1991; 49: 538-44.
- EMA 2015** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 17 December 2015, EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. Dokument dostępny online: www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500201945, data dostępu 27.02.2017 r.
- Färkkilä 2011** Färkkilä N, Roine R, Jahkola T, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health State Utilities in Breast Cancer. November 2011 Volume 14, Issue 7, Page A459.
- Färkkilä 2013** Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal Cancer patients with end-stage disease. *Qual Life Res*. 2014 May;23(4):1387-94.
- Färkkilä 2014** Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. *Qual Life Res*. 2014 May;23(4):1387-94.
- FDA 2014** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm305501.pdf>, data dostępu 21.02.2017 r.
- Freedman 2010** Freedman GM, Li T, Anderson PR, Nicolaou N, Konski A. Health states of women after conservative Surgery and Radiation for Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 121(2): 519–526.
- Gelmon 2015** Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, Huntsman DG, Manikhas A, Di Leo A, Martin M, Schwartzberg LS, Lemieux J, Aparicio S, Shepherd LE, Dent S, Ellard SL, Tonkin K, Pritchard KI, Whelan TJ, Nomikos D, Nusch A, Coleman RE, Mukai H, Tjulandin S, Khasanov R, Rizel S, Connor AP, Santillana SL, Chapman JA, Parulekar WR. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol*. 2015 May 10;33(14):1574-83.
- Gianni 2010** Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
- Gianni 2012** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25-32.
- Gianni 2014** Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Moliterni A, Vazquez F, Byakhov MJ, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Magazzù D, Heinzmann D, Steinseifer J, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in pa-

tients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):640-7.

- Gianni 2016** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800.
- Grann 1998** Grann VR, Panageas KS, Whang W, Antman KH, Neugut AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol* 1998;16(3):979-85.
- Guiu 2011** Guiu S, Liegard M, Favier L, van Praagh I, Largillier R, Weber B, Coeffic D, Moreau L, Priou F, Campone M, Gligorov J, Vanlemmens L, Trillet-Lenoir V, Arnould L, Coudert B. Long-term follow-up of HER2-overexpressing stage II or III breast cancer treated by anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2011 Feb;22(2):321-8.
- Guiu 2013** Guiu S, Arnould L, Bonnetain F, Dalban C, Favier L, Desmoulins I, Créhange G, Coutant C, Fumoleau P, Coudert B. Pathological response and survival after neoadjuvant therapy for breast cancer: a 30-year study. *Breast.* 2013 Jun;22(3):301-8.
- GUS 2016** Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2015. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=lifetables1990-2015.zip&sys=trwanie>, data dostępu 21.02.2017 r.
- GUS 31/10/2016** Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3) Dostęp online: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html>, data dostępu 31.10.2016
- GUS CPI 2016** Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. Stan na dzień 17.02.2017r.
- Guyot 2012** Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12(1):9.
- Hamilton 2015** Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Apr 1;91(5):977-85.
- Hamy-Petit 2015** Hamy-Petit AS, Belin L, Bonsang-Kitzis H, Paquet C, Pierga JY, Lerebours F, Cottu P, Rouzier R, Savignoni A, Lae M5, Reyat F. Pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancers before and after trastuzumab era: results from a real-life cohort. *Br J Cancer.* 2016 Jan 12;114(1):44-52.
- Hauser 2001** Hauser R, Theriault R, Cantor S, Shepherd M, Wilson J, Lawson K, et al. Utilities of Metastatic Breast Cancer Patients (pt) Treated with Taxanes Compared to Utilities of Oncology Nurses (nur). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, abstr 164. 2001.
- Hays 2014** Hays RD, Reeve BB, Smith AW, Clauser SB. Associations of cancer and other chronic medical conditions with SF-6D preference-based scores in Medicare beneficiaries. *Qual Life Res.* 2014 Mar;23(2):385-91.
- Hildebrandt 2014** Hildebrandt T, Thiel FC, Fasching PA, Graf C, Bani MR, Loehberg CR, Schrauder MG, Jud SM, Hack CC, Beckmann MW, Lux MP. Health utilities in gynecological oncology and mastology in Germany. *Anticancer Res* 2014; 34(2):829-836
- Hutton 1996** Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 1996; 9 Suppl 2:8-22.
- Ignatyeva 2016** Ignatyeva V., Khachatryan G. Cost-utility analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early HER-2 positive breast cancer. *Value in Health* 2016 19:7 (A739-A740)

- Ignatyeva 2016(Poster)** Ignatyeva V., Khachatryan G. Cost-utility analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early HER-2 positive breast cancer. ISPOR poster: https://www.ispor.org/research_pdfs/54/pdf/files/PCN173.pdf, data dostępu 24.02.2017.
- Jansen 1998** Jansen SJT, Stiggelbout AM, Wakker PP, Vlieland TPMV, Leer JWH, Nooy MA, et al. Patients' utilities for cancer treatments: A study of the chained 31 procedure for the standard gamble and time tradeoff. *Med Decis Making* 1998;18(4):391-9.
- Jansen 1998** Jansen SJT, Stiggelbout AM, Wakker PP, Vlieland TPMV, Leer JWH, Nooy MA, et al. Patients' utilities for cancer treatments: A study of the chained 31 procedure for the standard gamble and time tradeoff. *Med Decis Making* 1998;18(4):391-9.
- Jansen 2004** Jansen SJ, Otten W, van d, V, Nortier JW, Stiggelbout AM. The impact of th perception of treatment choice on satisfaction with treatment, experienced chemotherapy burden and current quality of life. *Br J Cancer* 2004 Jul 5;91(1):56-61.
- AK Perjeta 2017** ██████████ i wsp. Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią w leczeniu neo-adjuwantowym dorosłych chorych na HER2-dodatniego operacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub zapalnego raka piersi. Analiza kliniczna. Wersja 0.9. Kraków 2017.
- Kim 2013** Kim MM, Allen P, Gonzalez-Angulo AM, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:1999-2004
- Kim 2015** Kim SH, Jo MW, Lee JW, Lee HJ, Kim JK. Validity and reliability of EQ-5D-3L for breast cancer patients in Korea. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Dec 23;13(1):203.
- Kong 2011** Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(14):2084-90.
- Kozierkiewicz 2013** Kozierkiewicz A., Baza danych NFZ zawierająca zestawienie kosztów świadczeń dla podgrupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012, materiały nieopublikowane - udostępnione bezpośrednio przez autora. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.
- Krishnan 2016** Krishnan Y, Al Awadi S, Sreedharan PS, Sujith Nair S, Thuruthel S. Analysis of neoadjuvant therapies in breast cancer with respect to pathological complete response, disease-free survival and overall survival: 15 years follow-up data from Kuwait. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016 Mar;12(1):e30-7.
- KRN 2017** Wojciechowska U., Didkowska J. *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp dnia 21.02.2017.*
- Latimer 2013** Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making*. 2013 Aug;33(6):743-54.
- Lee 2013** Lee CF, Ng R, Luo N, Wong NS, Yap YS, Lo SK, Chia WK, Yee A, Krishna L, Wong C, Goh C, Cheung YB. The English and Chinese versions of the five-level EuroQoL Group's five-dimension questionnaire (EQ-5D) were valid and reliable and provided comparable scores in Asian breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jan;21(1):201-9.
- Lidgren 2007** Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(6):1073-81.
- Lidgren 2007** Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(6):1073-81.
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(6):683-90.
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(6):683-90.
- Lovrics 2008** Lovrics PJ, Cornacchi SD, Barnabi F, Whelan T, Goldsmith CH. The feasibility and responsiveness of the health utilities index in patients with early-stage breast cancer: a prospective longitudinal study. *Qual Life Res*. 2008 Mar;17(2):333-45.
- Luo 2015** Luo N, Cheung YB, Ng R, Lee CF. Mapping and direct valuation: do they give equivalent EQ-5D-5L index scores? *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Oct 5;13:166.

- Lugowska 2012** Lugowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. JHPOR 2012, 2 , 41-47.
- MAHTA 2013** ██████████ Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 – analiza ekonomiczna, Wersja 1.0. Warszawa, 13 listopada 2013 r. Analiza oceniona przez AOTMiT w ramach zlecenia 50/2014. (materiały udostępnione przez zleceniodawcę)
- Mansel 2007** Mansel R, Locker G, Fallowfield L, Benedict A, Jones D, . Cost-effectiveness analysis of anastrozole vs tamoxifen in adjuvant therapy for early stage breast cancer in the United Kingdom: the 5-year completed treatment analysis of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen alone or in combination) trial. Br J Cancer 2007 Jul 16;97(2):152-61.
- MAP 2016** Proces diagnostyczno-terapeutyczny chorych na HER2-dodatniego raka piersi Prezentacja częściowych wyników analizy przeprowadzonej na zlecenie Roche Polska MAP. Materiały udostępnione przez wnioskodawcę.
- Mayer 2015** Mayer EL, Gropper AB, Harris L, Gold JM, Parker L, Kuter I, Come S, Najita JS, Guo H, Winer EP, Burstein HJ. Long-term follow-up after preoperative trastuzumab and chemotherapy for HER2-overexpressing breast cancer. Clin Breast Cancer. 2015 Feb;15(1):24-30.
- Mendes 2015** Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, Andrade S, Batel-Marques F. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer--a systematic review. Breast Cancer Res. 2015 Nov 17;17:140.
- Milne 2006** Milne RJ, Heaton-Brown KH, Hansen P, Thomas D, Harvey V, Cubitt A. Quality-of-life valuations of advanced breast cancer by New Zealand women. Pharmacoeconomics 2006; 24(3):281-92.
- Miolo 2014** Miolo G, Muraro E, Martorelli D, Lombardi D, Scalone S, Spazzapan S, Massarut S, Perin T, Viel E, Comaro E, Talamini R, Bidoli E, Turchet E, Crivellari D, Dolcetti R. Anthracycline-free neoadjuvant therapy induces pathological complete responses by exploiting immune proficiency in HER2+ breast cancer patients. BMC Cancer. 2014 Dec 15;14:954.
- Moro-Valdezate 2013** Moro-Valdezate D, Peiró S, Buch-Villa E, Caballero-Gárate A, Morales-Monsalve MD, Martínez-Agulló A, Checa-Ayet F, Ortega-Serrano J. Evolution of Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients during the First Year of Follow-Up. J Breast Cancer. 2013 Mar;16(1):104-11.
- Moro-Valdezate 2014** Moro-Valdezate D, Buch-Villa E, Peiró S, Morales-Monsalve MD, Caballero-Gárate A, Martínez-Agulló Á, Checa-Ayet F, Ortega-Serrano J. Factors associated with health-related quality of life in a cohort of Spanish breast cancer patients. Breast Cancer. 2014 Jul;21(4):442-52.
- MPZ 215** Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015. http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf, dostęp dnia 21.02.2017.
- Mylonas 2016** Mylonas C., Kourlaba G., Skroumpelos A., Maniadakis N. Economic evaluation of pertuzumab neoadjuvant treatment for patients with locally advanced, inflammatory, or early stage HER2-positive breast cancer in Greece. Value in Health 2016 19:7 (A735-)
- MZ 23/02/2017** Ministerstwo Zdrowia. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)
- NCPE 2015** National Centre for Pharmacoeconomics. Re-assessment of product Pertuzumab 420mg concentrate for solution for infusion (Perjeta®). 2015. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/09/Summary-Pertuzumab-16.pdf>, data dostępu 24.02.2017.
- NFZ 110/2016/1** Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 r.
- NFZ 119/2016/1** Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 119/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2016 r.
- NFZ 62/2016** Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r.
- NFZ 91/2016** Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 91/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 sierpnia 2016 r.

- NICE 2016** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL. Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer [ID767]. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA424/documents/committee-papers-2>, dostęp dnia 21.02.2017.
- Orlewska 2006** Orlewska E. Ocena ekonomiczna trastuzumabu w terapii adjuwantowym raka piersi w Polsce. Centrum Farmakoekonomiki Warszawa. Czerwiec 2006. Praca niepublikowana. Udostępniona przez wnioskodawcę.
- Palmieri 2015** Palmieri C, Macpherson IR, Yan K, Ades F, Riddle P, Ahmed R, Owadally W, Stanley B, Shah D, Gojis O, Januszewski A, Lewanski C, Asher R, Lythgoe D, de Azambuja E, Beresford M, Howell SJ. Neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy followed by post-operative trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer. *Oncotarget*. 2016 Mar 15;7(11):13209-20.
- pCODR 2015** pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Economic Guidance Report. Pertuzumab (Perjeta) Neoadjuvant Breast Cancer. April 30, 2015. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab_perjeta_nbc_in_egr.pdf, data dostępu 24.02.2017.
- Peasgood 2010** Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health-state utility values in breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010 Oct;10(5):553-66.
- Peasgood 2010** Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health-state utility values in breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010 Oct;10(5):553-66.
- Pennisi 2016** Pennisi A, Kieber-Emmons T, Makhoul I, Hutchins L. Relevance of Pathological Complete Response after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016 Jul 25;10:103-6.
- Perjeta NeoPL** Wnioskowany program lekowy: „Przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50)”.
- Pickard 2016** Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-Reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther*. 2016 Mar 31.
- Pickard 2016** Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-Reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther*. 2016 Mar 31.
- Polsky 2002** Polsky D, Keating NL, Weeks JC, Schulman KA. Patient choice of breast cancer treatment: impact on health state preferences. *Med Care*. 2002 Nov;40(11):1068-79.
- Pradelli 2015** Pradelli L., Bellone M., Era S., Campagnoli E. Cost-effectiveness analysis of neo-adjuvant pertuzumab therapy in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Italy. *Value in Health* 2015 18:7 (A454-)
- Prescott 2007** Prescott RJ, Kunkler IH, Williams LJ, King CC, Jack W, van der Pol M, Goh TT, Lindley R, Cairns J. A randomised controlled trial of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk older population. The PRIME trial. *Health Technol Assess*. 2007 Aug;11(31):1-149, iii-iv.
- PTOK 2015a** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Aktualizacja na dzień 03.12.2014. Dostęp online: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf, dostęp dnia 21.02.2017.
- PTOK 2015b** Pod redakcją Potemski P, Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Leczenie wspomagające (aktualizacja na dzień 26.07.2015). http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace_internet_2014_2015.pdf, dostęp dnia 21.02.2017.
- Reenen 2015a** van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1. April 2015. Dostęp online http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf, dostęp dnia 21.02.2017.
- Reenen 2015b** van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. April 2015. Dostęp on-line [http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf)

3L_UserGuide_2015.pdf, dostęp dnia 21.02.2017.

- Ribeiro 2016** Ribeiro I., Lourenço O., Alves C., Thuresson P., Monteiro I., Batel-Marques F. Economic evaluation of pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel in the neoadjuvant treatment of women with HER2-positive, locally advanced, inflammatory or early breast cancer in Portugal. *Value in Health* 2016 19:7 (A736-A737)
- Schleich 2015** Schleich W., Tournier C., Campagnoli E., Era S. Potential long-term cost savings due to significant clinical benefit of pertuzumab in combination with trastuzumab for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory or early stage breast cancer. *European Journal of Cancer* 2015 51 SUPPL. 3 (S180-S181)
- Schleinitz 2006** Schleinitz MD, DePalo D, Blume J, Stein M. Can differences in breast cancer utilities explain disparities in breast cancer care? *J Gen Intern Med* 2006; 21(12):1253-60.
- Schleinitz 2006** Schleinitz MD, DePalo D, Blume J, Stein M. Can differences in breast cancer utilities explain disparities in breast cancer care? *J Gen Intern Med* 2006; 21(12):1253-60.
- Schneeweiss 2011a** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Res* 2011;7(S):112s. Abstract S5-S6. http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/24_Supplement/S5-6, data dostępna 27.02.2017.
- Schneeweiss 2013** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortes J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24(9):2278-2284
- Schneeweiss 2014** Schneeweiss A, Chia S, Hegg R, Tausch C, Deb R, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Kiermaier A, Cortés J. Evaluating the predictive value of biomarkers for efficacy outcomes in response to pertuzumab- and trastuzumab-based therapy: an exploratory analysis of the TRYPHAENA study. *Breast Cancer Res.* 2014 Jul;16(4):R73
- Schneeweiss 2016** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldorn-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S, Cortes J. Pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: Efficacy analysis of a phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium, publication number: P4-21-02.
- Serafin 2017** ██████████ Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Analiza wpływu na budżet. Kraków. 2017. Praca niepublikowana. Praca stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją I ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Perjeta stosowanego w terapii neoadjuwantowej.
- Sherrill 2008** Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. Q-TWIST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(5):711-715.
- Shiroiwa 2011** Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Kuranami M, Suemasu K, Ohashi Y, Watanabe T. Comparison of EQ-5D scores among anthracycline-containing regimens followed by taxane and taxane-only regimens for node-positive breast cancer patients after surgery: the N-SAS BC 02 trial. *Value Health.* 2011 Jul-Aug;14(5):746-51.
- Simons 2007** Simons WR. Standard gamble techniques for the measurement of treatment related toxicity in oncology: Application to breast cancer. *Value Health* 2007;10(3):A5.
- Slovacek 2009** Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P, Filip S, Kopecky J. Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative cancer care. *Neoplasma.* 2009;56(6):467-72.
- SMC 2016a** The Scottish Medicines Consortium (SMC). Assessment of product Pertuzumab 420mg concentrate for solution for infusion (Perjeta®). SMC No. (1121/16). 07 March 2016. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_FINAL_February_2016_for_website.pdf, data dostępna 24.02.2017.

- SMC 2016b** The Scottish Medicines Consortium (SMC). Re-assessment of product Pertuzumab 420mg concentrate for solution for infusion (Perjeta®). SMC No. (1121/16). 12 December 2016.
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resub_FINAL_Nov_2016_Amended_08.12.16_for_website.pdf, data dostępu 24.02.2017.
- Sørensen 2004** Sørensen SV, Brown RBAFERD. Patient-rated utilities in postmenopausal early breast cancer (ebc):a cross-country comparison. *Value Health* 2004;7(6):641.
- Sørensen 2004** Sørensen SV, Brown RBAFERD. Patient-rated utilities in postmenopausal early breast cancer (ebc):a cross-country comparison. *Value Health* 2004;7(6):641.
- Swain 2015** Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive meta-static breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724–34.
- Szkulciecka-Debek 2014** Szkulciecka-Debek M, Drozd M, Kiepuska N, Janowska A, Paprzycki P, Paluchowska B. An adverse events potential costs analysis based on Drug Programs in Poland. *Dermatology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. Volume 27, Issue 3, Pages 183–186, 2014.
- Takada 2014** Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani S, Kawabata H, Yanagita Y, Hozumi Y, Shimizu C, Takao S, Sato N, Kosaka Y, Sagara Y, Iwata H, Ohno S, Kuroi K, Masuda N, Yamashiro H, Sugimoto M, Kondo M, Naito Y, Sasano H, Inamoto T, Morita S, Toi M. Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat*. 2014 May;145(1):143-53.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- von Minckwitz 2012** von Minckwitz G1, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
- von Minckwitz 2014** von Minckwitz G, Rezai M, Fasching PA, Huober J, Tesch H, Bauerfeind I, Hilfrich J, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Blohmer JU, Costa SD, Jackisch C, Paepke S, Schneeweiss A, Kümmel S, Denkert C, Mehta K, Loibl S, Untch M. Survival after adding capecitabine and trastuzumab to neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy for primary breast cancer (GBG 40--GeparQuattro). *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):81-9.
- von Minckwitz 2015** von Minckwitz G, Fontanella C. Comprehensive Review on the Surrogate Endpoints of Efficacy Proposed or Hypothesized in the Scientific Community Today. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2015;2015(51):29-31.
- Walker 2006** Walker M, de Jonge PV, Doyle S, Farina C. Elicitation of UK health utilities in primary, recurrent and metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:81-2.
- Wang-Lopez 2015** Wang-Lopez Q, Chalabi N, Abrial C, Radošević-Robin N, Durando X, Mouret-Reynier MA, Benmammour KE, Kullab S5, Bahadoor M, Chollet P, Penault-Llorca F, Nabholz JM. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Jul;95(1):88-104.
- Wapnir 2006** Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Jeong JH, Tan-Chiu E, Fisher B, Wolmark N. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2028-37.
- Ward 2007** Ward S, Simpson E, Davis S, Hind D, Rees A, Wilkinson A. Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Oct;11(40):1-144.
- Wolowacz 2008** Wolowacz SE, Cameron DA, Tate HC, Bagust A. Docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide as adjuvant treatment for early nodepositive breast cancer: a cost-effectiveness and cost-utility analysis. *J Clin Oncol* 2008;26(6):925.
- Wolowacz 2016** Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, Lloyd A, Norman R. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health*. 2016 Sep - Oct;19(6):704-719.
- Wymagania MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego,

które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- Yousefi 2016** Yousefi M, Najafi S, Ghaffari S, Mahboub-Ahari A, Ghaderi H. Comparison of SF-6D and EQ-5D Scores in Patients With Breast Cancer. Iran Red Crescent Med J. 2016 Jan 20;18(5):e23556. doi: 10.5812/ircmj.23556. eCollection 2016.
- Zeichner 2015** Zeichner SB, Koru-Sengul T, Shah N, Liu Q, Markward NJ, Montero AJ, Glück S, Silva O, Ahn ER. Improved clinical outcomes associated with vitamin D supplementation during adjuvant chemotherapy in patients with HER2+ nonmetastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 2015 Feb;15(1):e1-11.
- Zhou 2009** Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, Walker M, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. Breast Cancer Res Treat. 2009;117(3):577-589.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Wyniki modelu (zużycie zasobów, zdarzenia) możliwe do zweryfikowania w porównaniu z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych dotyczących rzeczywistej praktyki

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 model powinien być weryfikowalny, tak aby można w przyszłości porównać wygenerowane w modelu wyniki (zużycie zasobów, zdarzenia generujące koszty lub inne jednostki naturalne) z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych (rzeczywistej praktyki klinicznej, rejestrów medycznych, rejestrów kosztowych itp.)

Poniższa tabela przedstawia wyniki modelu nie przedstawione w innych miejscach niniejszego dokumentu, które mogą zostać poddane weryfikacji w sytuacji dostępności danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach polskich.

Tabela 26. Wyniki modelu (zużycie zasobów, zdarzenia) możliwe do zweryfikowania w porównaniu z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych dotyczących rzeczywistej praktyki.

Kategoria wyniku w modelu	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (P+T+Dx)	Trastuzumab + Docetaxel (T+Dx)	P+T+D x vs. T+Dx
% pacjentek, które przeżyły bez wznowy i bez progresji według pierwszych 5. lat licząc od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego			
koniec 1. roku	95,32%	94,32%	1,00%
koniec 2. roku	85,11%	82,98%	2,13%
koniec 3. roku	76,93%	74,05%	2,88%
koniec 4. roku	70,75%	67,32%	3,44%
koniec 5. roku	65,96%	62,10%	3,86%
% pacjentek, u których wystąpiło dane zdarzenie według pierwszych 5. lat licząc od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego			
Wznowa lokalna lub regionalna			
rok 1.	1,53%	1,89%	-0,37%
rok 2.	4,18%	4,68%	-0,50%
rok 3.	3,41%	3,74%	-0,33%
rok 4.	2,54%	2,79%	-0,24%
rok 5.	1,94%	2,13%	-0,19%
Remisja po wznowie lokalnej lub regionalnej			
rok 1.	0,00%	0,00%	0,00%

Kategoria wyniku w modelu	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (P+T+Dx)	Trastuzumab + Docetaxel (T+Dx)	P+T+D x vs. T+Dx
rok 2.	1,86%	2,28%	-0,42%
rok 3.	4,17%	4,65%	-0,48%
rok 4.	3,33%	3,65%	-0,32%
rok 5.	2,48%	2,72%	-0,24%
Stwierdzenie przerzutów (pacjentki rozpoczynające 1. linię leczenia w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi)			
rok 1.	2,11%	2,62%	-0,50%
rok 2.	5,88%	6,60%	-0,72%
rok 3.	5,70%	6,32%	-0,62%
rok 4.	5,32%	5,89%	-0,57%
rok 5.	4,81%	5,32%	-0,51%
Stwierdzenie progresji choroby w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi (pacjentki rozpoczynające 2. linię leczenia w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi)			
rok 1.	0,21%	0,27%	-0,06%
rok 2.	2,00%	2,35%	-0,36%
rok 3.	3,58%	4,07%	-0,49%
rok 4.	4,37%	4,91%	-0,54%
rok 5.	4,65%	5,18%	-0,54%
Zgon z dowolnej przyczyny			
rok 1.	0,24%	0,25%	-0,003%
rok 2.	0,57%	0,63%	-0,06%
rok 3.	1,34%	1,51%	-0,17%
rok 4.	2,24%	2,51%	-0,27%
rok 5.	3,03%	3,38%	-0,35%
Zgon z powodu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi			
rok 1.	0,01%	0,01%	-0,003%
rok 2.	0,31%	0,37%	-0,07%
rok 3.	1,07%	1,25%	-0,18%
rok 4.	1,96%	2,24%	-0,28%
rok 5.	2,74%	3,10%	-0,36%

Kategoria wyniku w modelu	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (P+T+Dx)	Trastuzumab + Docetaxel (T+Dx)	P+T+D x vs. T+Dx
Liczba zużytych opakowań (w przeliczeniu na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim modelu) w podziale na etap leczenia raka piersi			
Pertuzumab			
terapia neoadjuwantowa	5,0	0,0	5,0
zaawansowany/uogólniony rak piersi	4,1	4,5	-0,4
Trastuzumab iv.			
terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa	12,1	0,0	12,1
zaawansowany/uogólniony rak piersi	11,3	12,4	-1,1
Trastuzumab sc.			
terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa	12,8	16,7	-3,9
zaawansowany/uogólniony rak piersi	0,0	0,0	0,0
Lapatynib			
terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
zaawansowany/uogólniony rak piersi	0,5	0,6	-0,1

3.2. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 27. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Parametry związane z dyskontowaniem			
Brak dyskontowania kosztów	disc_c = 0	Wyższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Brak dyskontowania wyników	disc_e = 0	Wyższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w kosztach	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania kosztów	disc_c = 10%	Niższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania wyników	disc_e = 10%	Niższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową Brak zmian w kosztach	Potwierdzono
Parametry związane z horyzontem analizy			
Skrócenie horyzontu analizy	t_horizon = 10	Koszty i wyniki w obu ramionach nie wyższe niż w analizie podstawowej	Potwierdzono
Parametry związane z kosztami i zużyciem zasobów			
Wszystkie parametry kosztowe równe 0	W arkuszach z danymi wejściowymi (Model Inputs, Administration Cost, Adverse Events, Supportive Care) wszystkie koszty =0	Koszt całkowity w obu ramionach równy 0 Brak zmian w wynikach zdrowotnych	Potwierdzono
Zmniejszenie ceny T	W arkuszach z danymi wejściowymi (Model Inputs, Administration Cost, Adverse Events, Supportive Care) cena opakowania jednostkowego Herceptin = █████	Niższe koszty: leczenia neo-adj.-adj. (w ramieniu T+Dx) i leczenia mBC (w ramieniu P+T+Dx) niż w analizie podstawowej Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów	Potwierdzono
Zwiększenie ceny TRAS	W arkuszach z danymi wejściowymi (Model Inputs, Administration Cost, Adverse Events, Supportive Care) cena opakowania jednostkowego Herceptin = 100 000,00 zł	Wyższe koszty: leczenia neo-adj.-adj. (w ramieniu T+Dx) i leczenia mBC (w ramieniu P+T+Dx) niż w analizie podstawowej Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów	Potwierdzono

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Parametry związane z użytecznością			
Wszystkie użyteczności równe 0	u_efs_yr1 = 0 u_prog_yr1 = 0 u_efs_yr2on = 0 u_met_nonprog = 0 u_met_prog = 0 u_remission = 0	Wyniki w postaci QALY równe 0	Potwierdzono
Wszystkie użyteczności równe 1	u_efs_yr1 = 1 u_prog_yr1 = 1 u_efs_yr2on = 1 u_met_nonprog = 1 u_met_prog = 1 u_remission = 1	Uzyskane QALY równe LYG z uwzględnieniem korekty do połowy cyklu w arkuszach „Pertuzumab” i „Trastuzumab”	Potwierdzono
Użyteczności w stanach związanych z nawrotem równe 0, pozostałe użyteczności = 1	u_efs_yr1 = 1 u_prog_yr1 = 0 u_efs_yr2on = 1 u_met_nonprog = 0 u_met_prog = 0 u_remission = 0	Uzyskane QALY równe „EFS” z uwzględnieniem korekty do połowy cyklu w arkuszach „Pertuzumab” i „Trastuzumab”	Potwierdzono
Parametry związane ze skutecznością			
Zwiększenie prawdopodobieństwa progresji po uprzednim wystąpieniu przerzutów	p_progrOnAdv = 0,5	Niższe wartości Niższe wartości LYG, EFS i QALY w obu ramionach modelu.	Potwierdzono
Zmniejszenie prawdopodobieństwa progresji po uprzednim wystąpieniu przerzutów	p_progrOnAdv = 0	Wyższe wartości Niższe wartości LYG, EFS i QALY w obu ramionach modelu.	Potwierdzono
Zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu po uprzednim wystąpieniu przerzutów	p_deathOnAdv = 0,5	Niższe wartości Niższe wartości LYG, EFS i QALY w obu ramionach modelu.	Potwierdzono
Zmniejszenie prawdopodobieństwa zgonu po uprzednim wystąpieniu przerzutów	p_deathOnAdv = 0	Wyższe wartości Niższe wartości LYG, EFS i QALY w obu ramionach modelu.	Potwierdzono
Zwiększenie prawdopodobieństwa wznowy/progresji po osiągnięciu remisji	p_riskRecurr = 0,5	Niższe wartości Niższe wartości LYG, EFS i QALY w obu ramionach modelu.	Potwierdzono
Zmniejszenie prawdopodobieństwa wznowy/progresji po osiągnięciu remisji	p_riskRecurr = 0	Wyższe wartości Niższe wartości LYG, EFS i QALY w obu ramionach modelu.	Potwierdzono

3.3. Przegląd analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej raka piersi

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu:

- identyfikacji stosowanych technik analitycznych;
- porównania wyników analizy własnej z wynikami uzyskanymi przez innych autorów,

w analizach opłacalności stosowania produktu leczniczego Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentek chorych na HER2- dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

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

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych, z uwzględnieniem analiz zawartych w raportach HTA i rekomendacjach refundacyjnych przeprowadzono 24 lutego 2017 roku zgodnie z wytycznymi AOT-MiT w bazach bibliograficznych Embase i MEDLINE oraz 2 bazach w ramach *Cochrane Library: NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED) i *Health Technology Assessment (HTA) Database*. Uzupełniająco wykonano również szybki przegląd zasobów internetu (*google.com*).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości, przedstawioną w tabelach poniżej. W kwerendach nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe ani dotyczące języka publikacji.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla neoadjuwantowego leczenia trastuzumabem – Embase i MEDLINE (via embase.com).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	pertuzumab*:de,tn,ab,ti OR perjeta*:de,tn,ab,ti OR 'pertuzumab'/exp	3 023
#2	'breast cancer'/exp OR ((cancer*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti) AND (breast:ab,ti OR mammary:ab,ti OR mammaries:ab,ti))	500 301
#3	neoadjuvant:ab,ti OR 'neo adjuvant':ab,ti OR neoadiuvant:ab,ti OR 'neo adiuvant':ab,ti OR pre-operative:ab,ti OR 'pre operative':ab,ti OR presurgical:ab,ti OR 'pre surgical':ab,ti OR '(neo)adjuvant':ab,ti OR (before NEXT/2 operation):ab,ti OR (before NEXT/2 surgery):ab,ti OR (before NEXT/2 resection):ab,ti OR (before NEXT/2 operative):ab,ti OR (primary NEXT/2 treatment):ab,ti OR (primary NEXT/2 therapy):ab,ti OR 'locally advanced':ab,ti OR 'stage iii':ab,ti OR 'stage 3':ab,ti OR inflammatory:ab,ti	1 230 827
#4	'economic evaluation'/exp OR 'economic':de,ab,ti OR 'pharmacoeconomic':de,ab,ti OR 'decision model':de,ab,ti OR 'cost analysis':de,ab,ti OR 'cost effectiveness':de,ab,ti OR 'cost utility':de,ab,ti OR 'cost benefit':de,ab,ti OR 'cost-minimization':de,ab,ti OR 'cost-minimisation':de,ab,ti OR cost*:de,ab,ti OR 'hta report':de,ab,ti OR simulation:de,ab,ti OR mi-	1 304 734

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
	crossimulation:de,ab,ti	
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	32
Data przeszukania: 24 lutego 2017 r.		

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla neoadjuwantowego leczenia trastuzumabem – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	10 051
#2	(cancer*:ab,ti or tumour*:ab,ti or tumor*:ab,ti or neoplasm*:ab,ti or carcinoma*:ab,ti) and (breast:ab,ti or mammary:ab,ti or mammaries:ab,ti)	21 474
#3	#1 or #2	22 586
#4	pertuzumab:ti,ab or Perjeta:ti,ab	119
#5	#3 and #4	83
#6	#5 in Technology Assessments and Economic Evaluations	6
Data przeszukania: 24 lutego 2017 r.		

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w ramach szybkiego przeglądu zasobów internetu (google.com).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	Perjeta, pertuzumab, neoadjuvant, cost-effectiveness, QALY	7*
Data przeszukania: 24 lutego 2017 r.		

*lista stron WWW dotyczących analiz ekonomicznych dla pertuzumabu stosowanego w ramach terapii neoadjuwantowej:
<https://www.nice.org.uk/guidance/TA424/documents/committee-papers-2>; data dostępu 24.02.2017.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25347449>; data dostępu 24.02.2017.
<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/09/Summary-Pertuzumab-16.pdf>; data dostępu 24.02.2017.
<http://meetinglibrary.asco.org/content/133666-144>; data dostępu 24.02.2017.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab_perjeta_nbc_in_egr.pdf; data dostępu 24.02.2017.
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_FINAL_February_2016_for_website.pdf; data dostępu 24.02.2017.
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resub_FINAL_Nov_2016_Amended_08.12.16_for_website.pdf; data dostępu 24.02.2017.

W wyniku wyszukiwania w bazach bibliograficznych zidentyfikowano łącznie 45 rekordów, które zostały poddane analizie.

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: dorośli chorzy na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu;
- Interwencja: przedoperacyjne (neoadjuwantowe) leczenie pertuzumabem;
- Komparator: dowolna terapia neoadjuwantowa;
- Metodyka: analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów lub doniesień konferencyjnych lub jako element raportu HTA lub rekomendacji refundacyjnej. Do analizy włączano opracowania w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

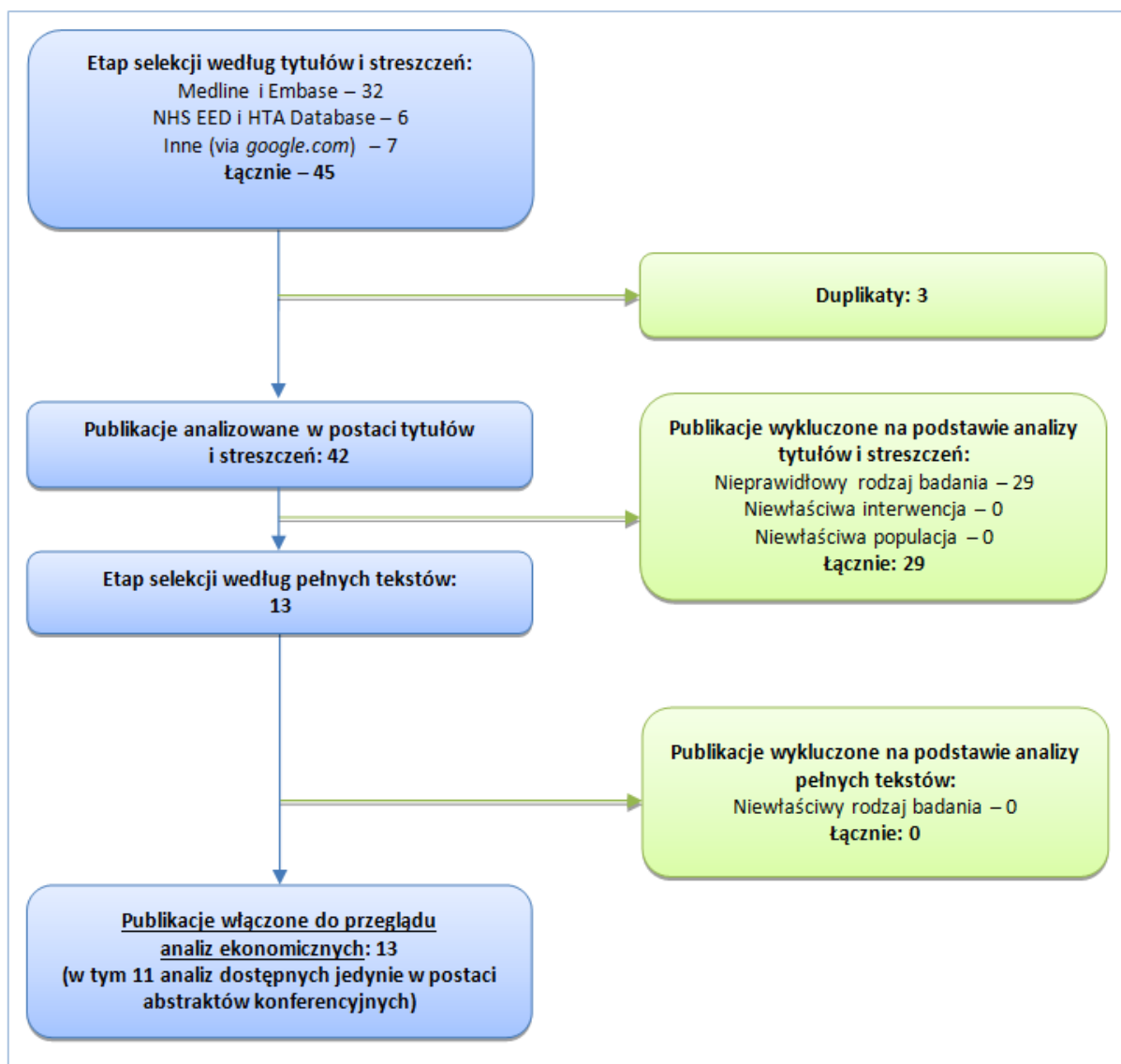
Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: wczesny rak piersi pierwotnie operacyjny lub choroba uogólniona;
- Interwencja: leczenie inne niż neoadjuwantowe;
- Komparator: nie zawężono wyszukiwań względem jakiegokolwiek komparatora;
- Metodyka: badania kosztów bez porównania wyników zdrowotnych.

W wyniku przeszukania baz bibliograficznych z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 45 doniesień. Doniesienia naukowe były wstępnie selekcjonowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie zilustrowano kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, z uwzględnieniem liczb oraz powodów wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji zidentyfikowano 13 analiz ekonomicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, w tym 11 analiz zostało opublikowanych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Tabela 31 przedstawia najważniejsze składowe metodyki oraz wyników ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalności pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej.

Tabela 31. Charakterystyki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalności pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej.

Publikacja /kraj	Populacja /interwencja /komparator /wyniki	Modelowanie	Źródła danych dotyczące użyteczności	Źródła danych dotyczących skuteczności klinicznych /kosztów	Wyniki analizy ekonomicznej																																																																											
Analizy ekonomiczne opublikowane w postaci pełnych tekstów																																																																																
Attard 2014 /Kanada	Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx (NeoSphere) oraz P+T+Cp (Tryphaena) /T+Dx oraz T+Cp (Tryphaena) /koszty, QALY, LY	Model Markowa z trzema stanami: (1) EFS, (2) Wznowa lub przerzuty, (3) Zgon. Długość cyklu: 1 miesiąc. Horyzont: 28 lat. Dyskontowanie: Koszty: 5% Wyniki zdrowotne: 5% Oprogramowanie: skoroszyt kalkulacyjny Excel.	Użyteczności nie skorygowane względem populacji ogólnej: <ul style="list-style-type: none"> EFS, rok 1.: 0,97 EFS, rok 2+: 0,99 Local recurrence: 0,75 Metastatic disease: 0,65 Użyteczności z: Hedden 2012 (analiza ekonomiczna dla trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym). Użyteczności skorygowano względem kanadyjskich użyteczności z populacji ogólnej (Wolfson 1996)	/Skuteczność kliniczna NeoSphere: % pCR (ypT0/is ypN0) TRYPHAENA: % pCR (ypT0/is ypN0). Utrata korzyści klinicznych dla P+T+Dx oraz brak prawdopodobieństwa wznowy lub progresji: po 7 latach od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego EFS i OS w zależności od statusu pCR: Kim 2013 /Koszty Dane opublikowane i bazy danych prowincji Ontario. Perspektywa: płatnik za świadczenia zdrowotne (prowincja Ontario).	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> <th>P+T+Cp</th> <th>T+Cp</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LY</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bez dyskont.</td> <td>23,088</td> <td>22,426</td> <td>23,997</td> <td>23,335</td> </tr> <tr> <td>Z dyskont.</td> <td>13,333</td> <td>13,000</td> <td>13,790</td> <td>13,457</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bez dyskont.</td> <td>18,926</td> <td>18,323</td> <td>19,753</td> <td>19,150</td> </tr> <tr> <td>Z dyskont.</td> <td>11,042</td> <td>10,732</td> <td>11,468</td> <td>11,158</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Wyniki inkrementalne</td> </tr> <tr> <td>LY</td> <td colspan="2">0,333</td> <td colspan="2">0,333</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td colspan="2">0,310</td> <td colspan="2">0,310</td> </tr> <tr> <td>Koszt/LY</td> <td colspan="2">\$23 658</td> <td colspan="2">\$43 047</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td colspan="2">\$25 388</td> <td colspan="2">\$46 196</td> </tr> <tr> <td>Wynik DSA</td> <td colspan="4">\$9 230 – \$64 421</td> </tr> <tr> <td>Wynik PSA</td> <td colspan="2">93%</td> <td colspan="2">79%</td> </tr> <tr> <td>WTP</td> <td colspan="4">\$100 000</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	P+T+Cp	T+Cp	LY					Bez dyskont.	23,088	22,426	23,997	23,335	Z dyskont.	13,333	13,000	13,790	13,457	QALY					Bez dyskont.	18,926	18,323	19,753	19,150	Z dyskont.	11,042	10,732	11,468	11,158	Wyniki inkrementalne					LY	0,333		0,333		QALY	0,310		0,310		Koszt/LY	\$23 658		\$43 047		Koszt/QALY	\$25 388		\$46 196		Wynik DSA	\$9 230 – \$64 421				Wynik PSA	93%		79%		WTP	\$100 000			
	P+T+Dx	T+Dx	P+T+Cp	T+Cp																																																																												
LY																																																																																
Bez dyskont.	23,088	22,426	23,997	23,335																																																																												
Z dyskont.	13,333	13,000	13,790	13,457																																																																												
QALY																																																																																
Bez dyskont.	18,926	18,323	19,753	19,150																																																																												
Z dyskont.	11,042	10,732	11,468	11,158																																																																												
Wyniki inkrementalne																																																																																
LY	0,333		0,333																																																																													
QALY	0,310		0,310																																																																													
Koszt/LY	\$23 658		\$43 047																																																																													
Koszt/QALY	\$25 388		\$46 196																																																																													
Wynik DSA	\$9 230 – \$64 421																																																																															
Wynik PSA	93%		79%																																																																													
WTP	\$100 000																																																																															
NICE 2016 /UK	Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx (NeoSphere) oraz P+T+Cp (Tryphaena) /T+Dx oraz T+Cp (Tryphaena) /koszty, QALY, LY	Model Markowa z 6 stanami: "death", "event free", "locoregional recurrence", "remission", "metastatic not progressed", "metastatic progressed". Długość cyklu: 4 tygodnie. Horyzont: 50 lat. Dyskontowanie: Koszty: 3,5% Wyniki zdrowotne: 3,5% Oprogramowanie: Excel.	Użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> EFS rok 1.: 0,696; Lidgren 2007 EFS rok 2+: 0,779; Lidgren 2007 Metastatic not-progressed 0,685; Lidgren 2007 Metastatic progressed: 0,452; Lloyd 2006 Locoregional: 0,696 (założenie własne: jak w EFS rok 1.) Remission: 0,779 (założenie własne: jak w EFS rok 2+) 	/Skuteczność kliniczna NeoSphere: % pCR (ypT0/is ypN0) EFS i OS w zależności od statusu pCR: CTNeoBC (Cortazar 2014) dla populacji całkowitej chorych HER2-positive i HER2-negative) Po wznowie: Hamilton 2014 Po progresji: CLEOPATRA. /Koszty Oszacowania własne w oparciu o zalecenia/wytyczne lokalne oraz taryfikatory opłat. Perspektywa: NHS	Analiza oparta na EFS dla łącznej populacji (HER2-positive i HER2-negative) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LY</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Z dyskont.</td> <td>16,719</td> <td>16,353</td> </tr> <tr> <td>QALYs</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Z dyskont.</td> <td>11,499</td> <td>11,236</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Wyniki inkrementalne</td> </tr> <tr> <td>LY</td> <td colspan="2">0,365</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td colspan="2">0,263</td> </tr> <tr> <td>Koszt/LY</td> <td colspan="2">£12 471</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td colspan="2">£17 297</td> </tr> <tr> <td>Wynik DSA</td> <td colspan="2">Największy wpływ: zmiana pCR; pozostałe parametry bez istotnego wpływu na ICUR</td> </tr> <tr> <td>Wynik PSA</td> <td colspan="2">64,1%</td> </tr> <tr> <td>WTP</td> <td colspan="2">£30 000</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	LY			Z dyskont.	16,719	16,353	QALYs			Z dyskont.	11,499	11,236	Wyniki inkrementalne			LY	0,365		QALY	0,263		Koszt/LY	£12 471		Koszt/QALY	£17 297		Wynik DSA	Największy wpływ: zmiana pCR; pozostałe parametry bez istotnego wpływu na ICUR		Wynik PSA	64,1%		WTP	£30 000																																					
	P+T+Dx	T+Dx																																																																														
LY																																																																																
Z dyskont.	16,719	16,353																																																																														
QALYs																																																																																
Z dyskont.	11,499	11,236																																																																														
Wyniki inkrementalne																																																																																
LY	0,365																																																																															
QALY	0,263																																																																															
Koszt/LY	£12 471																																																																															
Koszt/QALY	£17 297																																																																															
Wynik DSA	Największy wpływ: zmiana pCR; pozostałe parametry bez istotnego wpływu na ICUR																																																																															
Wynik PSA	64,1%																																																																															
WTP	£30 000																																																																															

Publikacja /kraj	Populacja /interwencja /komparator /wyniki	Modelowanie	Źródła danych dotyczące użyteczności	Źródła danych dotyczących skuteczności klinicznych /kosztów	Wyniki analizy ekonomicznej																																										
					<p>Analiza oparta na EFS dla populacji HER2-positive</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LYs</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Z dyskont.</td> <td>15,74</td> <td>15,25</td> </tr> <tr> <td>QALYs</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Z dyskont.</td> <td>10,79</td> <td>10,44</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Wyniki inkrementalne</td> </tr> <tr> <td>LY</td> <td colspan="2">0,48</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td colspan="2">0,35</td> </tr> <tr> <td>Koszt/LY</td> <td colspan="2">£5 922</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td colspan="2">£8 215</td> </tr> <tr> <td>Wynik PSA</td> <td colspan="2">82,9%</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	LYs			Z dyskont.	15,74	15,25	QALYs			Z dyskont.	10,79	10,44	Wyniki inkrementalne			LY	0,48		QALY	0,35		Koszt/LY	£5 922		Koszt/QALY	£8 215		Wynik PSA	82,9%										
	P+T+Dx	T+Dx																																													
LYs																																															
Z dyskont.	15,74	15,25																																													
QALYs																																															
Z dyskont.	10,79	10,44																																													
Wyniki inkrementalne																																															
LY	0,48																																														
QALY	0,35																																														
Koszt/LY	£5 922																																														
Koszt/QALY	£8 215																																														
Wynik PSA	82,9%																																														
Analizy ekonomiczne opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych																																															
<p><i>Babigumira 2014</i> /USA</p>	<p>Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx / T+Dx / P+T / P+Dx (<i>NeoSphere</i>) /koszty, QALY, LY</p>	<p>Model Markowa z trzema stanami: <i>disease-free, progressive disease, death</i>. Długość cyklu: nie podano. Horyzont: dożywni. Dyskontowanie: nie podano Oprogramowanie: nie podano.</p>	<p>Użyteczności: nie podano szczegółowych wartości ani źródeł danych.</p>	<p>/Skuteczność kliniczna <i>NeoSphere</i>: % pCR (ypT0/is ypN0) EFS i OS w zależności od statusu pCR (nie podano źródła danych) /Koszty nie podano źródła danych Perspektywa: nie podano.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Lifetime cost (\$)</th> <th>LY</th> <th>QALY</th> <th>cost /LY</th> <th>cost /QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P+T+Dx</td> <td>143 000</td> <td>18,41</td> <td>16,51</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P+Dx</td> <td>132 000</td> <td>17,69</td> <td>15,86</td> <td>\$16 100</td> <td>\$17 800</td> </tr> <tr> <td>T+Dx</td> <td>124 000</td> <td>17,85</td> <td>16,01</td> <td>\$34 700</td> <td>\$38 500</td> </tr> <tr> <td>P+T</td> <td>112 000</td> <td>17,45</td> <td>15,65</td> <td>\$33 000</td> <td>\$36 900</td> </tr> <tr> <td>Wynik DSA</td> <td colspan="5">Największy wpływ: zmiana pCR</td> </tr> <tr> <td>WTP</td> <td colspan="5">Nie podano</td> </tr> </tbody> </table>		Lifetime cost (\$)	LY	QALY	cost /LY	cost /QALY	P+T+Dx	143 000	18,41	16,51			P+Dx	132 000	17,69	15,86	\$16 100	\$17 800	T+Dx	124 000	17,85	16,01	\$34 700	\$38 500	P+T	112 000	17,45	15,65	\$33 000	\$36 900	Wynik DSA	Największy wpływ: zmiana pCR					WTP	Nie podano				
	Lifetime cost (\$)	LY	QALY	cost /LY	cost /QALY																																										
P+T+Dx	143 000	18,41	16,51																																												
P+Dx	132 000	17,69	15,86	\$16 100	\$17 800																																										
T+Dx	124 000	17,85	16,01	\$34 700	\$38 500																																										
P+T	112 000	17,45	15,65	\$33 000	\$36 900																																										
Wynik DSA	Największy wpływ: zmiana pCR																																														
WTP	Nie podano																																														
<p><i>Colomer 2016</i> /Hiszpania</p>	<p>Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx / T+Dx (<i>NeoSphere</i>) /koszty, QALY</p>	<p>Model Markowa z 6 stanami: EFS, <i>locoregional-relapse, remission, metastatic-relapse</i> [1. line], <i>metastatic-relapse</i> [2. line], <i>death</i>. Długość cyklu: nie podano. Horyzont: dożywni. Dyskontowanie: koszty i wyniki zdrowotne: 3%. Oprogramowanie: nie podano.</p>	<p>Użyteczności: literatura, panel Delphi (15 onkologów), narodowe bazy danych</p>	<p>/Skuteczność kliniczna <i>NeoSphere</i>: EFS Wariant dodatkowy: % pCR (ypT0/is ypN0) EFS w zależności od statusu pCR (<i>CTNeoBC</i>) OS: nie podano założeń dotyczących modelowania. /Koszty: literatura, panel Delphi (15 onkologów), narodowe bazy danych Perspektywa: narodowy system</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Wyniki inkrementalne</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td colspan="2">0,56</td> </tr> <tr> <td>Różnica kosztów</td> <td colspan="2">-€ 7 230 (P+T+Dx generuje mniej kosztów)</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td colspan="2">P+T+Dx jest strategią dominującą</td> </tr> <tr> <td>Wynik PSA</td> <td colspan="2">91%%</td> </tr> <tr> <td>WTP</td> <td colspan="2">€ 30 000/QALY</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	Wyniki inkrementalne			QALY	0,56		Różnica kosztów	-€ 7 230 (P+T+Dx generuje mniej kosztów)		Koszt/QALY	P+T+Dx jest strategią dominującą		Wynik PSA	91%%		WTP	€ 30 000/QALY																						
	P+T+Dx	T+Dx																																													
Wyniki inkrementalne																																															
QALY	0,56																																														
Różnica kosztów	-€ 7 230 (P+T+Dx generuje mniej kosztów)																																														
Koszt/QALY	P+T+Dx jest strategią dominującą																																														
Wynik PSA	91%%																																														
WTP	€ 30 000/QALY																																														

Publikacja /kraj	Populacja /interwencja /komparator /wyniki	Modelowanie	Źródła danych dotyczące użyteczności	Źródła danych dotyczących skuteczności klinicznych /kosztów	Wyniki analizy ekonomicznej																								
<i>Ignatyeva 2016</i> /Rosja	Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx / T+Dx (NeoSphere) /koszty, QALY	Model Markowa z trzema stanami: „brak progresji”, „progresja”, „zgon”. Długość cyklu: 4 tygodnie. Horyzont: dożywotni. Dyskontowanie: koszty i wyniki zdrowotne: 3%. Oprogramowanie: nie podano	Użyteczności: literatura, nie podano szczegółowych wartości	opieki zdrowotnej (<i>the Spanish National Healthcare System, NHS</i>) /Skuteczność kliniczna NeoSphere: EFS OS: CLEOPATRA (leczenie w zaawansowanym BC); w stanie „brak progresji” z populacji ogólnej. /Koszty: dane z realnej praktyki, lokalne taryfikatory opłat. Perspektywa: płatnik za świadczenia zdrowotne.	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>QALYs</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Z dyskont.</td> <td>13,36</td> <td>12,30</td> </tr> <tr> <td>Wyniki inkrementalne</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td colspan="2">1,06</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td colspan="2">€ 14 645/QALY</td> </tr> <tr> <td>Wynik PSA</td> <td colspan="2">63,4%</td> </tr> <tr> <td>WTP</td> <td colspan="2">€ 24 344 (3 x GDP per capita)</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	QALYs			Z dyskont.	13,36	12,30	Wyniki inkrementalne			QALY	1,06		Koszt/QALY	€ 14 645/QALY		Wynik PSA	63,4%		WTP	€ 24 344 (3 x GDP per capita)	
	P+T+Dx	T+Dx																											
QALYs																													
Z dyskont.	13,36	12,30																											
Wyniki inkrementalne																													
QALY	1,06																												
Koszt/QALY	€ 14 645/QALY																												
Wynik PSA	63,4%																												
WTP	€ 24 344 (3 x GDP per capita)																												
<i>Mylonas 2016</i> /Grecja	Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx / T+Dx (NeoSphere) /koszty, QALY, LY	Model Markowa z 6 stanami: (nie podano szczegółów). Długość cyklu: 1 miesiąc. Horyzont: dożywotni. Dyskontowanie: koszty i wyniki zdrowotne: 3,5%. Oprogramowanie: nie podano	Użyteczności: literatura, nie podano szczegółowych wartości	/Skuteczność kliniczna randomizowane badanie II fazy oraz inne opublikowane wyniki badań (nie podano szczegółów) /Koszty: medyczne bezpośrednie (nie podano szczegółów). Perspektywa: płatnik za świadczenia zdrowotne.	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wyniki inkrementalne</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LY</td> <td colspan="2">0,35</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td colspan="2">0,3</td> </tr> <tr> <td>Koszt/LY</td> <td colspan="2">€ 11,734/LY</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td colspan="2">€ 12,090/QALY</td> </tr> <tr> <td>Wynik PSA</td> <td colspan="2">Przeprowadzono (nie podano wyników)</td> </tr> <tr> <td>WTP</td> <td colspan="2">Nie podano</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	Wyniki inkrementalne			LY	0,35		QALY	0,3		Koszt/LY	€ 11,734/LY		Koszt/QALY	€ 12,090/QALY		Wynik PSA	Przeprowadzono (nie podano wyników)		WTP	Nie podano	
	P+T+Dx	T+Dx																											
Wyniki inkrementalne																													
LY	0,35																												
QALY	0,3																												
Koszt/LY	€ 11,734/LY																												
Koszt/QALY	€ 12,090/QALY																												
Wynik PSA	Przeprowadzono (nie podano wyników)																												
WTP	Nie podano																												
<i>Pradelli 2015</i> /Włochy	Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx / T+Dx (NeoSphere) /koszty, QALY	Model Markowa z 6 stanami: (nie podano szczegółów). Długość cyklu: nie podano. Horyzont: 50 lat. Dyskontowanie: koszty i wyniki zdrowotne: 3%. Oprogramowanie: nie podano	Użyteczności: literatura, nie podano szczegółowych wartości	/Skuteczność kliniczna EFS w oparciu o pCR z badania NeoSphere; wariant dodatkowy: EFS z NeoSphere. /Koszty: medyczne bezpośrednie (w oparciu o ogólnodostępne dane włoskie). Perspektywa: narodowy system opieki zdrowotnej (SSN).	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wyniki inkrementalne</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td colspan="2">Nie podano</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td colspan="2">€ 3 000 – € 19 000</td> </tr> <tr> <td>Wynik PSA</td> <td colspan="2">Bardzo wysokie prawdopodobieństwo opłacalności (nie podano szczegółowych wyników)</td> </tr> <tr> <td>WTP</td> <td colspan="2">€ 40 000</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	Wyniki inkrementalne			QALY	Nie podano		Koszt/QALY	€ 3 000 – € 19 000		Wynik PSA	Bardzo wysokie prawdopodobieństwo opłacalności (nie podano szczegółowych wyników)		WTP	€ 40 000							
	P+T+Dx	T+Dx																											
Wyniki inkrementalne																													
QALY	Nie podano																												
Koszt/QALY	€ 3 000 – € 19 000																												
Wynik PSA	Bardzo wysokie prawdopodobieństwo opłacalności (nie podano szczegółowych wyników)																												
WTP	€ 40 000																												
<i>Ribeiro 2016</i> /Portugalia	Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx / T+Dx (NeoSphere)	Model Markowa z 6 stanami: (nie podano szczegółów). Długość cyklu: nie podano. Horyzont: dożywotni (50 lat). Dyskontowanie: koszty i wyniki	Użyteczności: Lidgren 2007	/Skuteczność kliniczna: EFS z NeoSphere (<i>Gianni 2016</i>); OS z NeoSphere oraz z populacji ogólnej /Koszty: dane specyficzne dla portugali.	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wyniki inkrementalne</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LY</td> <td colspan="2">0,31</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td colspan="2">0,26</td> </tr> <tr> <td>Koszt/LY</td> <td colspan="2">€ 20 957</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td colspan="2">€ 24 428</td> </tr> <tr> <td>WTP</td> <td colspan="2">Nie podano</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	Wyniki inkrementalne			LY	0,31		QALY	0,26		Koszt/LY	€ 20 957		Koszt/QALY	€ 24 428		WTP	Nie podano				
	P+T+Dx	T+Dx																											
Wyniki inkrementalne																													
LY	0,31																												
QALY	0,26																												
Koszt/LY	€ 20 957																												
Koszt/QALY	€ 24 428																												
WTP	Nie podano																												

Publikacja /kraj	Populacja /interwencja /komparator /wyniki	Modelowanie	Źródła danych dotyczące użyteczności	Źródła danych dotyczących skuteczności klinicznych /kosztów	Wyniki analizy ekonomicznej																					
Analizy ekonomiczne opisane w ramach raportu oceny technologii medycznej																										
NCPE 2015 /Irlandia	Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx / T+Dx (NeoSphere) /koszty, QALY, LY	Model Markowa z 6 stanami: "death", "event free", "locoregional recurrence", "remission", "metastatic not progressed", "metastatic progressed". Długość cyklu: 1 miesiąc Horyzont: dożywotni. Dyskontowanie: koszty i wyniki zdrowotne: nie podano. Oprogramowanie: Excel	Użyteczności: nie podano szczegółów	Perspektywa: narodowy system opieki zdrowotnej (NHS). /Skuteczność kliniczna: tpCR z NeoSphere EFS i OS w zależności od statusu pCR: CTNeoBC (Cortazar 2014) dla populacji całkowitej chorych HER2-positive i HER2-negative) PFS i OS po wystąpieniu przerzutów: CLEOPATRA /Koszty: medyczne bezpośrednio. Perspektywa: system opieki zdrowotnej (the Health Service Executive).	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Wyniki inkrementalne</td> </tr> <tr> <td>LY</td> <td></td> <td>0,30</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td></td> <td>0,27</td> </tr> <tr> <td>Koszt/LY</td> <td></td> <td>€ 2 490/LY</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td></td> <td>€ 9 365/QALY</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	Wyniki inkrementalne			LY		0,30	QALY		0,27	Koszt/LY		€ 2 490/LY	Koszt/QALY		€ 9 365/QALY			
	P+T+Dx	T+Dx																								
Wyniki inkrementalne																										
LY		0,30																								
QALY		0,27																								
Koszt/LY		€ 2 490/LY																								
Koszt/QALY		€ 9 365/QALY																								
SMC 2016a /Szkocja	Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx / T+Dx (NeoSphere) /koszty, QALY	Model Markowa z 6 stanami: "death", "event free", "locoregional recurrence", "remission", "metastatic not progressed", "metastatic progressed". Długość cyklu: nie podano. Horyzont: dożywotni (50 lat). Dyskontowanie: koszty i wyniki zdrowotne: nie podano. Oprogramowanie: Excel	Użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> • EFS rok 1.: 0,696 • EFS rok 2+: 0,779 • metastatic not progressed: 0,685 • Metastatic progressed: 0,5 	Perspektywa: nie podano /Skuteczność kliniczna: tpCR z NeoSphere EFS i OS w zależności od statusu pCR: CTNeoBC (Cortazar 2014) dla populacji całkowitej chorych HER2-positive i HER2-negative) PFS i OS po wystąpieniu przerzutów: CLEOPATRA Brak korzyści klinicznych dla P+T+Dx oraz brak prawdopodobieństwa wznowy lub progresji: po 7 latach od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego /Koszty: w oparciu o panel ekspertów, wytyczne kliniczne oraz założenia własne. Perspektywa: nie podano	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Wyniki inkrementalne</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td></td> <td>0,31</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td></td> <td>£34 100</td> </tr> <tr> <td>Wyniki DSA</td> <td></td> <td>Największy wzrost: horyzont czasowy = 30 lat (£40 172/QALY)</td> </tr> <tr> <td>Wyniki PSA</td> <td></td> <td>56%</td> </tr> <tr> <td>WTP</td> <td></td> <td>£40 000</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	Wyniki inkrementalne			QALY		0,31	Koszt/QALY		£34 100	Wyniki DSA		Największy wzrost: horyzont czasowy = 30 lat (£40 172/QALY)	Wyniki PSA		56%	WTP		£40 000
	P+T+Dx	T+Dx																								
Wyniki inkrementalne																										
QALY		0,31																								
Koszt/QALY		£34 100																								
Wyniki DSA		Największy wzrost: horyzont czasowy = 30 lat (£40 172/QALY)																								
Wyniki PSA		56%																								
WTP		£40 000																								

Publikacja /kraj	Populacja /interwencja /komparator /wyniki	Modelowanie	Źródła danych dotyczące użyteczności	Źródła danych dotyczących skuteczności klinicznych /kosztów	Wyniki analizy ekonomicznej															
SMC 2016b /Szkocja, resubmisja	Dorośle chore na HER2-dodatniego, miejscowo zaawansowanego raka piersi /P+T+Dx / T+Dx (NeoSphere) /koszty, QALY	Model Markowa z 6 stanami: "death", "event free", "locoregional recurrence", "remission", "metastatic not progressed", "metastatic progressed". Długość cyklu: nie podano Horyzont: dożywotni (40 lat). Dyskontowanie: koszty i wyniki zdrowotne: nie podano. Oprogramowanie: Excel	Użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> • EFS rok 1.: 0,749 • EFS rok 2+: 0,847 • Locoregional, remission: 0,810 • metastatic not progressed: 0,685 • Metastatic progressed: 0,5 • Obniżenie związane z utratą włosów: 0,114 	<p>/Skuteczność kliniczna: tpCR z NeoSphere</p> <p>EFS i OS w zależności od statusu pCR: CTNeoBC (Cortazar 2014) dla populacji całkowitej chorych HER2-positive i HER2-negative)</p> <p>PFS i OS po wystąpieniu przerzutów: CLEOPATRA</p> <p>Brak korzyści klinicznych dla P+T+Dx oraz brak prawdopodobieństwa wznowy lub progresji: po 7 latach od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego</p> <p>/Koszty: w oparciu o panel ekspertów, wytyczne kliniczne oraz założenia własne.</p> <p>Uwzględniono Patient Access Scheme (PAS).</p> <p>Perspektywa: nie podano</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>P+T+Dx</th> <th>T+Dx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Wyniki inkrementalne</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td colspan="2">0,363</td> </tr> <tr> <td>Koszt/QALY</td> <td colspan="2">£24,843</td> </tr> <tr> <td>Wyniki DSA</td> <td colspan="2">Największy wzrost: obniżenie pCR lewy koniec 95%CI (£58,638/QALY)</td> </tr> </tbody> </table>		P+T+Dx	T+Dx	Wyniki inkrementalne			QALY	0,363		Koszt/QALY	£24,843		Wyniki DSA	Największy wzrost: obniżenie pCR lewy koniec 95%CI (£58,638/QALY)	
	P+T+Dx	T+Dx																		
Wyniki inkrementalne																				
QALY	0,363																			
Koszt/QALY	£24,843																			
Wyniki DSA	Największy wzrost: obniżenie pCR lewy koniec 95%CI (£58,638/QALY)																			

3.4. Przegląd systematyczny publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w *Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT*, przeprowadzono systematyczny przegląd pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych MEDLINE poprzez bazę Pubmed. Przeszukania bazy danych dokonano w dniu 24 lutego 2017 roku.

Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów:

- Populacja: poszukiwano wartości użyteczności stanów zdrowia odpowiedniej dla populacji dorosłych chorych z rakiem piersi;
- Metodyka: pierwotne badania użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem preferowanych metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D Index (zalecane przez wytyczne *AOTMiT 2016*), SF-6D, HUI. Do przeglądu kwalifikowano badania w postaci pełnych tekstów w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

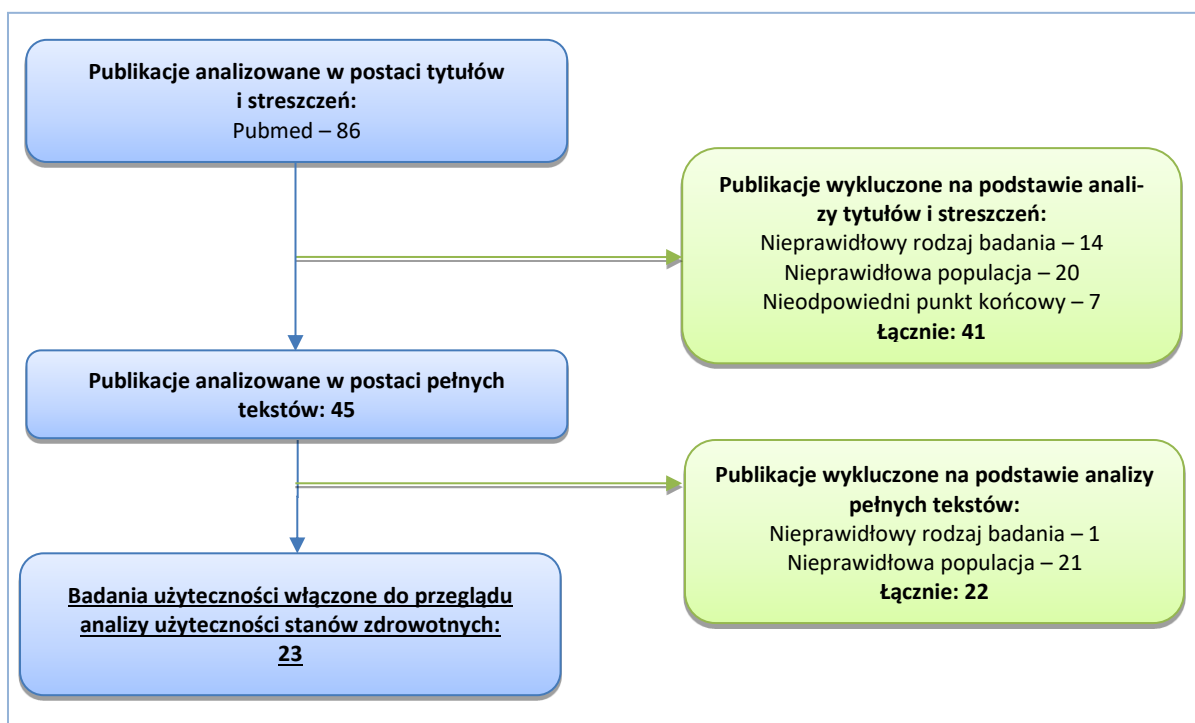
Tabela 32. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (MEDLINE poprzez Pubmed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	(malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND breast[tiab]	300 825
2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	7 486
3	#1 AND #2	86

Data przeszukania bazy danych: 24 lutego 2017 roku

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **86 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **45 publikacji**, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło **23 publikacji**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 16. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



Do analizy użyteczności stanów zdrowotnych włączano **23 pierwotnych badań użyteczności** spełniający przyjęte kryteria włączenia.

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT* w poniższej tabeli (Tabela 33) przedstawiono zidentyfikowane badania użyteczności wraz z ich charakterystyką – metodą pomiaru użyteczności, populacją badaną, szczegółami dotyczącymi ocenianego stanu zdrowia oraz zestawieniem raportowanych użyteczności.

Do przeglądu badań użyteczności zakwalifikowano łącznie 23 publikacje spełniające uprzednio ściśle zdefiniowane kryteria włączenia. We wszystkich badaniach populację docelową, dla której określano wartości użyteczności stanowili chorzy na raka piersi, w różnych stadiach zaawansowania. W większości badań do oceny użyteczności stanów zdrowia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D (19 badań), poza tym w 2 badaniach posłużono się SF-6D, oraz w 2 badaniach – kwestionariuszem HUI.

Tabela 33. Charakterystyka pierwotnych badań użyteczności włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego w bazie medycznej Pubmed.

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
Luo 2015 (Singapur)	Brak objawów choroby	0,875 (0,132)	EQ-5D	Rak piersi (n = 269)
	Objawy choroby	0,753 (0,208)		
Hildebrandt 2014 (Niemcy)	Pierwotny rak piersi (n = 312)	[0,887]	EQ-5D	Kobiety (n = 494) i mężczyźni (n = 3) z rakiem piersi
	Przerzuty odległe (n = 80)	[0,887]		
	Nawrót (n = 21)	[0,887]		
Färkkilä 2013 (Finlandia)	Schyłkowa faza przerzutowego raka piersi (n = 25)	0,447 (0,370)	EQ-5D	Paliatywni rak piersi (n = 27)
Moro-Valdezate 2013 (Hiszpania)	1 miesiąc po zabiegu BSC	[0,81]	EQ-5D	Rak piersi w 1, 6 lub 12 miesiącu po zabiegu BSC (n = 336)
	6 miesięcy po zabiegu BSC	[0,83]		
	12 miesięcy po zabiegu BSC	[0,83]		
Moro-Valdezate 2014 (Hiszpania)	1 rok po mastektomii (n = 137)	[0,7996]	EQ-5D	Rak piersi po zabiegu operacyjnym (n = 364)
	1 rok po zabiegu BCS (n = 227)	[0,8771]		
	1 rok po zabiegu operacyjnym ogółem (n = 364)	[0,8320]		
Lee 2013 (Singapur)	Brak objawów choroby (wersja angielska n = 168; wersja chińska n = 99)	Angielska: 0,81 (0,14) Chińska: 0,84 (0,17)	EQ-5D w wersji angielskiej oraz chińskiej	Rak piersi (n = 269)
	Objawy choroby (wersja angielska n = 168; wersja chińska n = 99)	Angielska: 0,72 (0,17) Chińska: 0,68 (0,20)		
Shiroiwa 2011 (Japonia)	Terapia: 4 cykle leczenia antracyklinami, a następnie paklitaksel (n = 74)	1 rok od CTH adjuwantowej	EQ-5D	Rak piersi po zabiegu operacyjnym (n = 299)
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adjuwantowej		

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
	Terapia: 4 cykle leczenia antracyklinami, a następnie docetaksel (n =75)	1 rok od CTH adjuwantowej		0,833
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adjuwantowej		0,853
	Terapia: 8 cykli leczenia paklitakselem (n= 75)	1 rok od CTH adjuwantowej		0,777
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adjuwantowej		0,804
	Terapia: 8 cykli leczenia docetakselem (n =75)	1 rok od CTH adjuwantowej		0,756
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adjuwantowej		0,793
łącznie (n = 299)	1 rok od CTH adjuwantowej		0,794^	
	12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adjuwantowej		0,825^	
<i>Slovacek 2009</i> (Czechy)	Przerzutowy rak piersi	0,55	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi (n = 41)
<i>Freedman 2010</i> (Stany Zjednoczone)	1 rok po zabiegu BCS i RTH	ogółem (n = 482)		0,87
		ogółem (n = 171)		0,89
	5 lat po zabiegu BCS i RTH	18-44 lat		0,95
		45-64 lat		0,90
		65+ lat		0,88
	10 lat po zabiegu BCS i RTH	ogółem (n = 64)		0,90
		ogółem (n = 64)		0,96
	45-64 lat		0,93	

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
	65+ lat	0,76			
	15 lat po zabiegu BCS i RTH	ogółem (n = 21)			
<i>Zhou 2009</i>	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Lap + Kap (n = 0,64)	0,64 (0,258)	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi HER2-dodatni, terapia Lap + Kap (n = 198) lub Kap (n = 201)	
	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap (n = 163)	0,66 (0,240)			
<i>Sherrill 2008</i> (Wielka Brytania)	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap + Lap	okres bez progresji choroby i toksyczności (n = 168)	0,66	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi z HER2-dodatnim po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, taksanami i/lub trastuzumabem
		progresja choroby (n = 50)	0,41		
	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap	okres bez progresji choroby i toksyczności (n = 157)	0,66		
		progresja choroby (n = 67)	0,44		
<i>Lovrics 2008</i> (Kanada)	Pierwsza konsultacja przed zabiegiem operacyjnym		0,74 (0,26)	HUI3	Wczesne stadium raka piersi (N = 85)
	1 tydzień przed zabiegiem operacyjnym		0,76 (0,26)		
	1 tydzień zabiegu operacyjnym		0,49 (0,33)		
	3 miesiące po zabiegu operacyjnym		0,73 (0,27)		
	6 miesięcy po zabiegu operacyjnym		0,73 (0,28)		
	12 miesięcy po zabieg operacyjnym		0,79 (0,23)		
	18 miesięcy po zabieg operacyjnym		0,81 (0,22)		
24 miesiące po zabieg operacyjnym		0,78 (0,24)			
<i>Prescott 2007</i>	Zabieg BCS + RTH (n = 102)	wyjściowo	0,77	EQ-5D	Rak piersi po zabiegu BCS w wieku

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
(Wielka Brytania)	po 3,5 miesiącach	0,78		65+ lat (n = 203)
	po 9 miesiącach	0,76		
	po 15 miesiącach	0,74		
	wyjściowo	0,74		
	Zabieg BCS + brak RTH (n = 101)			
	po 3,5 miesiącach	0,76		
	po 9 miesiącach	0,72		
	po 15 miesiącach	0,73		
<i>Lidgren 2007</i> (Szwecja)	1. rok po rozpoznaniu BC (n = 72)	0,696 [0,725]		
	1. rok po nawrocie (n = 21)	0,779 [0,725]		
	2. i kolejny rok po nawrocie (n = 177)	0,779 [0,796]		
	Przerzutowy rak piersi (n = 65)	0,685 [0,725]	EQ-5D	Rak piersi (n = 361)
	1 rok po rozpoznaniu raka piersi, adjuwantowe leczenie hormonalne (n = 17)	0,744		
	1 rok po rozpoznaniu raka piersi, adjuwantowe leczenie hormonalne (n = 23)	0,62		
<i>Milne 2006</i> (Nowa Zelandia)	Zaawansowany rak piersi, terapia hormonalna	EQ-5D Wielka Brytania	0,60	
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,54	EQ-5D Wielka Brytania
	Zaawansowany rak piersi, silny ból kości wymagający RTH	EQ-5D Wielka Brytania	0,25	EQ-5D Nowa Zelandia
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,31	Populacja zdrowych kobiet (n = 50)

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
	Zaawansowany rak piersi,, średnia do ciężkiej hiperkalcemia	EQ-5D Wielka Brytania	-0,52		
		EQ-5D Nowa Zelandia	-0,05		
	Zaawansowany rak piersi,, terapia CTH, brak RTH	EQ-5D Wielka Brytania	0,51		
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,48		
<i>Conner-Spady 2005</i> (Kanada)	Wyjściowo (n = 48)	0,78 (0,18)	EQ-5D	Rak piersiprzed lub po zabiegu operacyjnym w stadium II/III (wg nowej kasyfikacji – st. III) otrzymujący wysokie dawki CTH po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (n = 52)	
	3 tygodnie po rozpoczęciu CTH (przed- lub pooperacyjnej; n = 48)	0,61 (0,29)			
	6 miesięcy po CTH (n=45)	0,79 (0,19)			
	12 miesięcy po rozpoczęciu CTH (przed- lub pooperacyjnej; n = 40)	0,84 (0,19)			
	18 miesięcy po rozpoczęciu CTH (przed- lub pooperacyjnej; n = 36)	0,84 (0,13)			
	24 miesięcy po rozpoczęciu CTH (przed- lub pooperacyjnej; n = 37)	0,89 (0,13)			
<i>Jansen 2004</i> (Holandia)	Po adjuwantowej CTH	brak wyboru leczenia (n = 54)	0,84	EQ-5D	Wczesne stadium raka piersi (n = 405), podgrupa chorych, którzy mieli możliwość wyboru stosowanego leczenia oraz podgrupa chorych bez takiej możliwości
		wybór leczenia (n = 105)	0,82		
	Bez adjuwantowej CTH	brak wyboru leczenia (n = 28)	0,74		
		wybór leczenia (n = 174)	0,83		
<i>Polsky 2002</i> (Stany Zjednoczone)	Lokalnie zaawansowany rak piersi	wybór leczenia	0,825	HUI	Lokalnie zaawansowany rak piersi, wiek 67+, podgrupa chorych, którzy mieli możliwość wyboru stosowanego leczenia (n = 566) oraz podgrupa chorych bez takiej możliwości (n = 117)
		brak wyboru leczenia	0,768		
<i>Pickard 2016</i>	Zaawansowany rak piersi	0,75 (0,17)	SF-6D	Zaawansowany rak piersi (n =52)	

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
(Stany Zjednoczone)				
Hays 2014 (Stany Zjednoczone)	Rak piersi	0,724 (0,002)	SF-6D	Rak piersi (n = 4 311)
Kim 2015 (Korea Pd)	Mastektomia (n = 303)	0,915 (0,088)	EQ-5D	Rak piersi po zabiegu operacyjnym (n =827)
	Zabieg BSC (n = 524)	0,914 (0,088)		
Yousefi 2016 (Iran)	1. rok choroby (<i>primary breast cancer</i>) (n=48)	0,674 (0,201)	EQ-5D	Rak piersi (n = 158)
	stan po wznowie (n=15)	0,718 (0,139)		
	2. rok oraz kolejne lata (<i>primary breast cancer</i>) (n=71)	0,730 (0,221)		
	uogólniony rak piersi (n=24)	0,552 (0,227)		
Shiroiwa 2017 (Japonia)	Pacjentki z rakiem piersi – do 60 miesiąca	0,741 [95% CI: 0,713–0,769]	EQ-5D	Rak piersi, pacjentki leczone taksanami (n=175)
	Pacjentki z rakiem piersi – do 30 miesiąca	0,750 [95% CI:0,728–0,772]		
	Przed progresją choroby – do 36 miesiąca	0,781 [95% CI:0,754–0,809]		
	Przed progresją choroby – do 12miesiąca	0,772 [95% CI:0,751–0,792]		
	Po progresji choroby – do 36 miesiąca	0,721 [95% CI:0,698–0744]		
	0-6 miesiąca przed śmiercią	0,621 [95% CI:0,584–0,657]		
6-12 miesiąca przed śmiercią	0,713 [95% CI:0,688–0,738]			

[^] oszacowanie własne

3.5. Przegląd systematyczny publikowanych przeglądów systematycznych wartości użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 wykonano przegląd mający na celu zidentyfikowanie publikowanych przeglądów systematycznych zawierających użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeszukania baz informacji medycznych Pubmed dokonano w dniu 24 lutego 2017 roku.

Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów:

- Populacja: poszukiwano wartości użyteczności stanów zdrowia odpowiedniej dla populacji dorosłych chorych z rakiem piersi;
- Metodyka: przeglądy systematyczne, do których włączano badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich bezpośrednich i pośrednich metod pomiaru: klasyfikacja stanu zdrowia EQ-5D Index (metoda zalecana przez Wytyczne AOTMiT 2016) oraz inne metody (metoda handlowania czasem (TTO – *time trade-off*), metoda loterii (SG – *standard gamble*), SF-6D, HUI). Do przeglądu kwalifikowano przeglądy systematyczne publikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Zastosowano ograniczenie czasowe do prac opublikowanych w ostatnich 10 latach.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: zawężona do określonych stanów związanych z rakiem piersi (np. przegląd użyteczności tylko w uogólnionym raku piersi);

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe, systemy klasyfikacji stanów zdrowia oraz poszukiwany rodzaj publikacji. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (Pubmed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	("health") AND ((state*) AND (((value*) OR preference*) OR utilit*)) OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "quality adjusted life year"[tiab] OR "health utility"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR "tto"[tiab] OR "sf6d"[tiab] OR "sf 6d"[tiab] OR "short form 6d"[tiab] OR qaly* OR "health utilities"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "time trade off"[tiab])	112 001
2	(((((malignan*) OR malignan*) OR neoplasm*) OR tumor*) OR neoplasia) OR cancer*) OR carcinoma*)) AND breast[tiab]	300 825
3	review[tiab]	1 207 018
4	#1 AND #2 AND #3	188

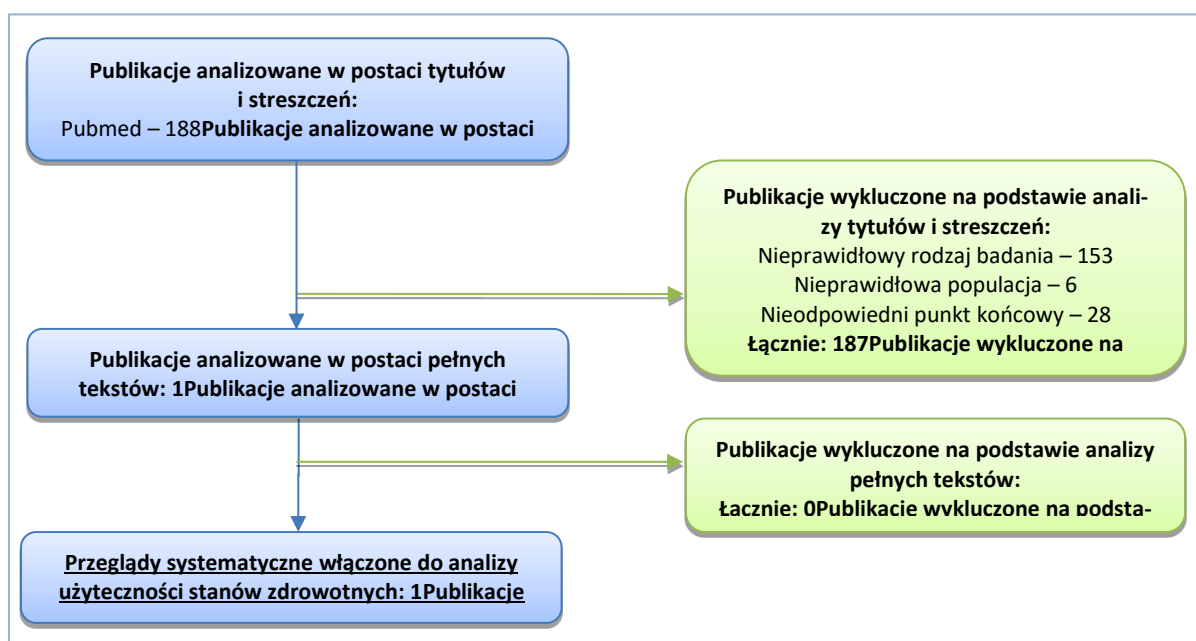
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
----	----------------------	---------------------

Filters: published in the last 10 years

Data przeszukania bazy danych: 24 lutego 2017 roku

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **188 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **1 publikację**, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniła **1 publikacja**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania przeglądów systematycznych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



Do analizy użyteczności stanów zdrowotnych włączano **1 przegląd systematyczny** spełniający przyjęte kryteria włączenia (*Peasgood 2010*).

W ramach przeglądu systematycznego *Peasgood 2010* poszukiwano wartości użyteczności stanów zdrowia odpowiedniej dla populacji chorych na raka piersi. W ramach przeglądu przeszukano 13 baz danych medycznych tj. *MEDLINE, MEDLINE-in progress, MEDLINE other non-index citations, Econlit, EMBASE, Cochrane databases (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Cochrane Central Register of Clinical Trials, Technology Assessment, Economic Evaluation), Science Citation Index, Social Science Citation Index oraz the Conference Proceedings Citation Index – Science*, poza tym dodatkowo przeszukano *Google Scholar, The Center for the*

Evaluation of Value and Risk in Health CEA registry of preference weights i Patient Reported Outcome Measurement. Do przeglądu kwalifikowano badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich bezpośrednich i pośrednich metod pomiaru np. VAS, TTO, SG, klasyfikacja stanu zdrowia EQ-5D, SF-6D lub HUI3, w których dokładnie scharakteryzowano wykorzystaną metodę pomiaru użyteczności oraz liczebność populacji. Do przeglądu nie włączano badań, w których wartości użyteczności zostały oszacowane przez ekspertów klinicznych lub autorów badania, jednak odnalezione wartości użyteczności oszacowane w ten sposób przedstawiono w załączniku do pracy.

Spośród badań włączonych do przeglądu *Peasgood 2010*, wyselekcjonowano wyłącznie prace, w których wartości użyteczności odpowiednie dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym. Tabela 35 (str. 4) przedstawia wartości użyteczności dla chorych na raka piersi znajdujących się w stanie wolnym od choroby. Tabela 36 (str. 4) przedstawia wartości użyteczności dla chorych na raka piersi z obecnością przerzutów odległych (wznowa uogólniona). Tabela 37 (str. 4) przedstawia wartości użyteczności dla chorych na raka piersi znajdujących się w stanie z miejscową wznową.

Zakres wartości użyteczności w publikowanych badaniach jest szeroki, co wynika z różnic w definicji stanów zdrowotnych, populacji badanej a przede wszystkim z zastosowanych instrumentów pomiaru użyteczności. Generalnie, zastosowanie metod bezpośrednich (SG, TTO) prowadziło do większego zróżnicowania użyteczności w skrajnych – ze względu na zaawansowanie choroby – stanach zdrowotnych, podczas gdy użyteczność mierzona kwestionariuszem EQ-5D nie wykazywała tak znacznych wahań.

Tabela 35. Zestawienie użyteczności: stan wolny od choroby; w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego Peasgood 2010.

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
Bonomi 2008 (USA)	Leczenie: stan wolny od choroby w 1 roku	0,768 (0,13) [0,50]	VAS	Populacja ogólna kobiet w wieku od 50 do 79 lat losowo wybrana z Group Health's BC Screening Program (n =137)
De Haes 1991 (Holandia)	3 miesiące-1 rok po zabiegu mastektomii	VAS: 0,65 (0,165) [0,64] TTO: 0,884	VAS, TTO = 1 - (1-VAS) ^1,82	Pracownicy wydziału zdrowia publicznego i medycyny społecznej (n = 15) oraz eksperci w leczeniu raka piersi z Holandii (n =12)
	Wczesny rak piersi			
	Stan wolny od choroby > 1 rok po mastektomii	VAS: 0,77 (0,127) [0,80] TTO: 0,947		
	Stan wolny od choroby > 1 rok po terapii mającej na celu uniknięcie mastektomii	VAS: 0,82 (0,115) [0,83] TTO: 0,960		
Jansen 1998 (Holandia)	Wczesne stadium raka piersi (aktualny stan zdrowia)	TTO: 0,94 (0,12) SG: 0,94 (0,11)	SG, TTO	Chorzy we wczesnym stadium raka piersi (n = 61) po mastektomii lub lumpektomii przed terapią radiologiczną
Jansen 2004 (Holandia)	Wczesne stadium raka piersi		EQ-5D	Wczesne stadium raka piersi (n = 448)
	po CTH adjuwantowej, wybór (n = 54)	0,84		
	po CTH adjuwantowej, brak wyboru (n = 105)	0,82		
	brak CTH adjuwantowej, wybór (n = 28)	0,74		
	brak CTH adjuwantowej, brak wyboru (n = 28)	0,83		
Lidgren 2007 (Szwecja)	1 rok po diagnozie pierwotnego raka piersi	EQ-5D (n = 72): 0,696 (95% CI 0,634-0,747) [0,725] TTO (n = 69): 0,901 (95% CI 0,848-0,935) [1,0]	EQ-5D, TTO	Chorzy na raka piersi (n = 361) zdiagnozowani w Szpitalu Uniwersyteckim Karolinska w Szwecji

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
	1 rok po diagnozie pierwotnego raka piersi, CTH adjuwantowa	EQ-5D (n = 23): 0,620 (95% CI 0,509-0,697) TTO (n = 22): 0,886 (95% CI 0,801-0,943)		
Mansel 2007 (UK)	Wczesne stadium raka piersi: stan wolny od choroby, brak działań niepożądanych	0,989 (0,010)	SG	26 chorych we wczesnym stadium raka piersi lub z zaawansowanym rakiem piersi, średni wiek 68 lat
Sørensen 2004 (USA, UK)	Stan wolny od choroby, brak działań niepożądanych	0,974 (0,033)	SG	Kobiety w USA (n = 44) i UK (n = 23) w wieku od 55 do 70 lat z rozpoznaniem w przeszłości operacyjnym rakiem piersi w 1 lub 2 stadium otrzymujące leczenie hormonalne
Walker 2006 (UK)	Wczesne stadium raka piersi (< 5 lat)	0,75	SG	Populacja ogólna (n = 100)
Wołowacz 2008 (20 krajów)	Wczesne stadium raka piersi z przerzutami do węzłów: remisja	0,79	QLQ-C30 mapowany do EQ-5D	Chorzy z zakończoną chemioterapią bez nawrotu choroby (n = 929)
Carter 1998	Stan po mastektomii	0,99	SG	Eksperti z dziedziny raka piersi oraz Basic Reference Gamble

Tabela 36. Zestawienie użyteczności: wznowa miejscowa.

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
Mansel 2007 (UK)	Wznowa miejscowa	0,911 (0,098)	SG	26 chorych we wczesnym stadium raka piersi lub z zaawansowanym rakiem piersi, średni wiek 68 lat
Sørensen 2004 (USA, UK)	Wznowa miejscowa	0,816 (0,244)	SG	Kobiety w USA (n = 44) i UK (n = 23) w wieku od 55 do 70 lat z rozpoznaniem w przeszłości operacyjnym rakiem piersi 1 lub 2 stadium otrzymujące leczenie hormonalne
Carter 1998	Wznowa miejscowa	0,80	SG	Eksperti z dziedziny raka piersi oraz Basic Reference Gamble

Tabela 37. Zestawienie użyteczności: przerzutowy rak piersi.

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
Bonomi 2008 (USA)	Leczenie: stan paliatywny/schyłek życia	0,358 (0,27) [0,30]	VAS	Populacja ogólna kobiet w wieku od 50 do 79 lat losowo wybrana z <i>Group Health's BC Screening Program</i> (n =137)	
	Leczenie: nawrót w 1 roku	0,330 (0,19) [0,30]			
Cykert 2004 (USA)	Przerzutowy rak piersi, następnie śmierć w ciągu 2 lat	0,3	SG	Próba kobiet w wieku powyżej 50 lat z Północnej Karoliny oraz południowej Florydy (n = 106)	
De Haes 1991 (Holandia)	Przerzutowy rak piersi	leczenie paliatywne + operacja (5 tygodni)	VAS: 0,46 (0,164) [0,41] TTO: 0,617	Pracownicy wydziału zdrowia publicznego i medycyny społecznej (n = 15) oraz eksperci w leczeniu raka piersi w Holandii (n =12)	
		leczenie paliatywne + chemioterapia (4 miesiące)	VAS: 0,36 (0,170) [0,34] TTO: 0,531		
		stadium terminalne	VAS: 0,19 (0,153) [0,17] TTO: 0,288		
Grann 1998 (USA)	Przerzutowy rak piersi	0,63 (IQR 0,50-0,83)	TTO	Populacja ogólna (n= 54), średni wiek: 38 lat	
Hauser 2001 (USA)	Przerzutowy rak piersi	choroba stabilna	pacjentki: 0,72 (0,15) pielęgniarki: 0,54 (0,22)	SG	Pacjenci (n = 45) oraz pielęgniarki onkologiczne (n = 57)
		późna progresja choroby	pacjentki: 0,63 (0,18) pielęgniarki: 0,45 (0,25)		
		stadium terminalne	pacjentki: 0,40 (0,26) pielęgniarki: 0,19 (0,21)		
Hutton 1996	Przerzutowy rak piersi	częściowa odpowiedź	Av: 0,81 UK: 0,84	SG	Populacja pielęgniarek onkologicznych z 5 krajów (Av) (n = 129), w tym z Wielkiej Brytanii (UK), średni wiek : 33,7 lat
		choroba stabilna	Av: 0,62 UK: 0,62		
		progresja	Av: 0,41 UK: 0,33		

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
	stadium terminalne	Av: 0,16 UK: 0,13			
Lidgren 2007 (Szwecja)	Przerzutowy rak piersi	EQ-5D (n = 65): 0,685 (95% CI 0,620-0,735) [0,725] TTO (n = 61): 0,820 (95% CI 0,760-0,874) [0,850]	EQ-5D, TTO	Chorzy na raka piersi (n = 361) zdiagnozowani w Szpitalu Uniwersyteckim Karolinska w Szwecji	
	Przerzutowy rak piersi, chemioterapia adjuwantowa	EQ-5D (n = 38): 0,692 (95% CI 0,611-0,746) TTO (n = 35): 0,776 (95% CI 0,695-0,8411)			
Lloyd 2006 (UK)	Przerzutowy rak piersi	choroba stabilna	0,715	SG	Populacja ogólna (n =100), średni wiek: 40,16 lat
		odpowiedź na leczenie	+0,075		
		progresja	-0,272		
Mansel 2007 (UK)	CTH z powodu odległych przerzutów	0,710 (0,254)	SG	26 chorych na EBC lub aBC, średni wiek 68 lat	
Schleinitz 2006 (USA)	Przerzutowy rak piersi	stadium IV ER+	[0,36] zakres: 0-0,75	SG, TTO	Populacja ogólna kobiet (n =156), chore na raka piersi zostały wykluczone
		stadium IV ER-	[0,40] zakres: 0-0,79		
Simons 2007 (USA)	Zaawansowany rak piersi	odpowiedź na leczenie	0,75 (0,16), zakres: 0,25-0,95	SG	Populacja kobiet w około-po menopauzie (n = 100)
		brak odpowiedzi na leczenie ale brak progresji	0,67 (0,18), zakres: 0,25-0,95		
		progresja	0,51 (0,20), zakres: -0,05-0,95		
Sørensen 2004 (USA, UK)	Przerzutowy rak piersi	terapia hormonalna/ przerzuty odległe	0,724 (0,289)	SG	Kobiety w USA (n = 44) i UK (n = 23) w wieku od 55 do 70 lat z rozpoznaniem w przeszłości operacyjnym EBC w 1 lub 2 stadium otrzymujące leczenie hormonalne
		chemioterapia/ przerzuty odległe	0,432 (0,392)		

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
<i>Walker 2006</i> (UK)	Przerzutowy rak piersi	0,48	SG	Populacja ogólna (n = 100)
<i>Brown 2001</i> (UK)	Przerzutowy rak piersi	częściowa/całkowita odpowiedź	SG	Próba 30 lekarzy onkologów
		stabilna choroba		
		progresja choroby		
		stadium terminalne		
<i>Brown 1998</i> (USA)	Przerzutowy rak piersi	częściowa/ całkowita odpowiedź	SG	Próba pielęgniarek onkologicznych z 6 krajów (Av), w tym z USA, (n = 25-30 w każdym z krajów)
		stabilna choroba		
		progresja		
		stadium terminalne		
<i>Carter 1998</i>	Przerzuty odległe	0,50	SG	Eksperti z dziedziny raka piersi oraz Basic Reference Gamble

3.6. Analiza kosztów jednostkowych

3.6.1. Stan modelu „EFS”

3.6.1.1. Koszty leków (pertuzumab, trastuzumab, Dx) w stanie „EFS”

W poniższej tabeli przedstawiono schematy leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Tabela 38. Schematy leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Schemat leczenia stosowany terapii neoadjuwantowej	Schemat leczenia stosowany terapii neoadjuwantowej
4 cykle P+T(i.v.)+Dx (schemat zgodny z ChPL Perjeta, uwzględniony w badaniu NeoSphere)	3 cykle FEC oraz T(s.c.) do końca pierwszego roku licząc od momentu rozpoczęcia terapii neoadjuwantowej (schemat uwzględniony w badaniu NeoSphere)
4 cykle T(s.c.)+Dx (schemat zgodny z MZ 23/02/2016, uwzględniony w badaniu NeoSphere)	3 cykle FEC oraz T(s.c.) do końca pierwszego roku licząc od momentu rozpoczęcia terapii neoadjuwantowej (schemat uwzględniony w badaniu NeoSphere)

W poniższej tabeli przedstawiono koszty schematów P+T+Dx ora T+Dx w modelu według kolejnych cykli leczenia schematy leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego. Koszty w tabeli zaczerpnięto z tabeli prezentującej koszty jednostkowe w przeliczeniu na cykl leczenia (Tabela 49, str. 4.) Koszty diagnostyki i monitorowania przedstawiono w rozdziałach 3.6.1.2. (str. 4.) oraz 3.6.1.3. (str. 4.)

Tabela 39. Koszty schematów P+T+Dx ora T+Dx w modelu według kolejnych cykli leczenia (bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka).

Tydzień terapii	Cykl modelu	Koszty schematu leczenia P+T+Dx [zł]					Koszty schematu leczenia T+Dx [zł]				
		P	T(i.v.) ->T(s.c.)	Dx	FEC	Podanie i diagnostyka	T(s.c.)	Dx	FEC	Podanie i diagnostyka	
1	1	■	■	121,98	0,00	■	■	121,98	0,00	■	
2	1	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
3	1	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
4	2	■	■	162,64	0,00	■	■	162,64	0,00	■	
5	2	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
6	2	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
7	3	■	■	162,64	0,00	■	■	162,64	0,00	■	
8	3	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
9	3	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
10	4	■	■	162,64	0,00	■	■	162,64	0,00	■	

Tydzień terapii	Cykl modelu	Koszty schematu leczenia P+T+Dx [zł]					Koszty schematu leczenia T+Dx [zł]				
		P	T(i.v.) ->T(s.c.)	Dx	FEC	Podanie i diagnostyka	T(s.c.)	Dx	FEC	Podanie i diagnostyka	
11	4	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
12	4	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
13	5	■	■	0,00	296,45	■	■	0,00	296,45	■	
14	5	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
15	5	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
16	6	■	■	0,00	296,45	■	■	0,00	296,45	■	
17	6	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
18	6	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
19	7	■	■	0,00	296,45	■	■	0,00	296,45	■	
20	7	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
21	7	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
22	8	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
23	8	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
24	8	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
25	9	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
26	9	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
27	9	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
28	10	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
29	10	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
30	10	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
31	11	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
32	11	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
33	11	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
34	12	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
35	12	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
36	12	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
37	13	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	
38	13	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■	

Tydzień terapii	Cykl modelu	Koszty schematu leczenia P+T+Dx [zł]					Koszty schematu leczenia T+Dx [zł]			
		P	T(i.v.) ->T(s.c.)	Dx	FEC	Podanie i diagnostyka	T(s.c.)	Dx	FEC	Podanie i diagnostyka
39	13	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
40	14	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
41	14	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
42	14	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
43	15	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
44	15	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
45	15	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
46	16	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
47	16	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
48	16	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
49	17	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
50	17	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■
51	17	■	■	0,00	0,00	■	■	0,00	0,00	■

Tabela prezentuje obliczenia własne. Koszty w tabeli zaczerpnięto z tabeli prezentującej koszty jednostkowe w przeliczeniu na cykl leczenia (Tabela 49, str. 4.) Koszty diagnostyki i monitorowania przedstawiono w rozdziałach 3.6.1.2. (str. 4.) oraz 3.6.1.3. (str. 4.)

Koszty w powyższej tabeli przedstawiają sytuację, w której 100% pacjentek leczonych będzie w ramach 17 cykli (terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa). W rzeczywistości część pacjentek może przerwać leczenie (np. z powodu progresji choroby), w związku z czym całkowite koszty 17 cykli leczenia będą w realnej praktyce mniejsze niż suma wszystkich kosztów z powyższej tabeli. W modelu – aby odwzorować realne koszty leczenia – uwzględniono prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy lokalnej lub regionalnej i przerzutów w trakcie trwania terapii neoadjuwantowej oraz adjuwantowej

3.6.1.2. Koszty podania leków w stanie „EFS”

W ramach stanu „EFS” należy uwzględnić koszty odpowiadające następującym schematom podania:

- podanie technologii ocenianej w analizie ekonomicznej, tj. schematu stosowanego w ramach leczenia neoadjuwantowego P+T(i.v.)+Dx(docetaksel i.v.);
- podanie komparatora, tj. schematu stosowanego w ramach leczenia neoadjuwantowego T(s.c.)+Dx(docetaksel i.v.);

- podawanie schematu stosowanego w ramach leczenia adjuwantowego: 3 cykle T(s.c.)+FEC(i.v.); rzeczony schemat jest wspólny dla terapii adjuwantowej dla technologii ocenianej i komparatora;
- podawanie schematu stosowanego w ramach leczenia adjuwantowego: T(s.c.) podawany od zakończenia podawania T(s.c.)+FEC(i.v.) do upływu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego; rzeczony schemat jest wspólny dla terapii adjuwantowej dla technologii ocenianej i komparatora.

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjentki po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W związku z niejednoznacznością rzeczywistego sposobu rozliczania świadczeń związanych z przepisaniem i podaniem leków w programie, przeanalizowano bazę danych NFZ zawierającą zestawienie kosztów wszystkich świadczeń refundowanych przez NFZ w grupie █████ chorych na raka piersi w okresie od █████. (Kozierkiewicz 2013). Analizę bazy danych NFZ i przedstawione obliczenia wykonano pierwotnie na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet refundacji leku Perjeta® (MAHTA 2013). Oszacowany dla schematów podawanych dożylnie koszt pojedynczego podania chemioterapii wynosi █████ zł w przeliczeniu na pacjentkę (Rozdział 3.12. str. 4.)

Analiza bazy danych NFZ nie dostarczyła informacji o koszcie jednostkowym podania leków aplikowanych drogą podskórną (dotyczy podawania trastuzumabu s.c.) Przyjęto, iż 90% pacjentek będzie przyjmowało lek s.c. w trybie ambulatoryjnym, natomiast u 10% pacjentek lek zostanie podany w ramach jednodniowej hospitalizacji. Konieczność hospitalizacji może wynikać ze stanu zdrowia pacjentki lub potrzeby podania innych leków podawanych drogą dożylną). Oszacowany koszt podania leków aplikowanych drogą podskórną (dotyczy podawania trastuzumabu s.c.) wyniósł 140,40 zł (szczegóły obliczeń przedstawia Tabela 40).

Zbiorcze zestawienie wartości przyjętych w analizie ekonomicznej (wraz z wyjaśnieniami dotyczącymi założeń oraz obliczeń) przedstawia Tabela 40.

Tabela 40. Koszt jednostkowy podania leków i przepisania leków w 21-dniowym cyklu przypadający na jedną pacjentkę leczoną w ramach terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej.

Schemat leczenia	Koszt jednostkowy świadczenia / cykl 21-dniowy [zł]	Komentarz
Schematy podawane drogą dożylną:		
<ul style="list-style-type: none"> • P+T(i.v.)+Dx(docetaksel i.v.) • T(s.c.)+Dx(docetaksel i.v.) • T(s.c.)+FEC(i.v.) 	■ zł	Analizę bazy danych NFZ <i>Kozierkiewicz 2013 (MAHTA 2013)</i>
Schemat podawany drogą podskórną:		
<ul style="list-style-type: none"> • T(s.c.) 	140,40 zł	<p>Przyjęto, iż 90% pacjentek będzie przyjmowało lek w trybie ambulatoryjnym, natomiast u 10% pacjentek lek zostanie podany w ramach jednodniowej hospitalizacji. Konieczność hospitalizacji może wynikać ze stanu zdrowia pacjentki lub potrzeby podania innych leków podawanych drogą dożylną).</p> <p>Koszt obliczony w następujący sposób: 90% × przyjęcie pacjentki w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (świadczenie 5.08.07.0000004) + 10% × hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (świadczenie 5.08.07.0000003) = (90% × 2 pkt × 52 zł/pkt) + (10% × 9 pkt × 52 zł/pkt) =140,40 zł</p> <p>(wycena punktowa świadczeń na podstawie NFZ 110/2016/1)</p>

3.6.1.3. Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia w stanie „EFS”

Koszty diagnostyki i monitorowania w programie przyjęto na poziomie ryczału za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „Leczenie raka piersi”. Wycena punktowa rocznego ryczału za diagnostykę w ww. programie wynosi 30 pkt w ramach leczenia adjuwantowego oraz 51 pkt w ramach leczenia neoadjuwantowego lub leczenia zaawansowanego raka piersi.

Tabela 41 przedstawia jednostkowy koszt diagnostyki i monitorowania leczenia P+T+Dx.

Tabela 41. Koszty jednostkowy monitorowania w programie leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego raka piersi.

Świadczenie	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu rozliczeniowego [zł/pkt]	Roczny koszt [zł]	Liczba cykli w roku ²	Koszt diagnostyki /cykl ³ [zł]
5.08.08.0000014 Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi ¹	51 pkt	52,00 zł	2 652,00 zł (=51 pkt × 52 zł/pkt)	17,38	152,58 zł
5.08.08.0000015 Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi ¹	30 pkt	52,00 zł	1 560,00 zł (=30 pkt × 52 zł/pkt)	17,38	89,75 zł

¹ Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ: NFZ 119/2016/1.

² Obliczone jako iloraz 365 dni roku i 21 dni w cyklu (365/21).

³ Iloraz rocznego kosztu oraz liczby cykli w roku.

W horyzoncie 21-dniowego cyklu leczenia w przeliczeniu na jedną pacjentkę koszt diagnostyki terapii ramach programu lekowego leczenia neoadjuwantowego oraz adjuwantowego raka piersi przyjęto na poziomie, odpowiednio 152,58 zł oraz 89,75 zł.

3.6.1.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w stanie „EFS”

Tabela 42 (str. 4.) przedstawia przyjęte w analizie ekonomicznej koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych. W tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące obliczeń każdego z kosztów.

Tabela 42. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Łysienie	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Brak menstruacji	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Dusznicza bolesna	1 511,45 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2015 rok: grupa E57 – Choroba niedokrwienności serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw, w ramach której rozliczane jest leczenie duszniczy bolesnej (ICD10 I20) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=XUy-6MW_9yY%3d , data dostępu 21.02.2017 r.
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 611,82 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2015 rok: grupa F86 – Choroby wyrostka robaczkowego, w ramach której rozliczane jest zapalenie wyrostka robaczkowego (ICD10 K35) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=MoM5ahG9zRl%3d , data dostępu 21.02.2017 r.
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Astenia	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Ból kości	484,53 zł	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2016 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii Zdrowie = 1,0311; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) 484,53 zł = 469,92 zł [Ługowska 2012] × 1,0311 [CPI z okresu 2012-2016; rozdział 3.8. , str. 4.]
Infekcje związane z drogą podania	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Biegunka	2 948,95 zł	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2016 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,0311; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) 2 948,95 zł = 2 860 zł [Ługowska 2012] × 1,0311 [CPI z okresu 2012-2016; rozdział 3.8. , str. 4.]
Nadwrażliwość na lek	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Zmęczenie	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Neutropenia z gorączką	5 950,78 zł	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2016 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,0311; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) 5 950,78 zł = 5 771,29 zł [Ługowska 2012] × 1,0311 [CPI z okresu 2012-2016; rozdział 3.8. , str. 4.]
Granulocytopenia	2 102,20 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP: <ul style="list-style-type: none"> S05 (liczba hospitalizacji: 14725; średnia wartość hospitalizacji: 4 732,64) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=JsRON5i3CQo%3d, data dostępu 21.02.2017 r. S06 (liczba hospitalizacji: 25279; średnia wartość hospitalizacji: 1 587,27) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=_uANF4iLuhl%3d, data dostępu 21.02.2017 r. S07 (liczba hospitalizacji: 16018; średnia wartość hospitalizacji: 496,75) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=d39NhHegqU8%3d, data dostępu 21.02.2017 r. ważona liczbą hospitalizacji
Obniżony poziom hemoglobiny	2 102,20 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP: <ul style="list-style-type: none"> S05 (liczba hospitalizacji: 14725; średnia wartość hospitalizacji: 4 732,64) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=JsRON5i3CQo%3d, data dostępu 21.02.2017 r. S06 (liczba hospitalizacji: 25279; średnia wartość hospitalizacji: 1 587,27) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=_uANF4iLuhl%3d, data dostępu 21.02.2017 r. S07 (liczba hospitalizacji: 16018; średnia wartość hospitalizacji: 496,75) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=d39NhHegqU8%3d, data dostępu 21.02.2017 r. ważona liczbą hospitalizacji
Piorunujące zapalenie wątroby	3 306,26 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2015 rok: grupa G16 - <i>Ostre choroby wątroby</i> , w ramach której rozliczane jest zapalenie https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=g5Oln1qMv-4%3d , data dostępu 21.02.2017 r.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Półpasiec	2 270,04 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2015 rok: grupa J46 - <i>Duże choroby infekcyjne skóry</i> , w ramach której rozliczane jest leczenie półpaśca (ICD-10 B02) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=rELse98hG1A%3d , data dostępu 21.02.2017 r.
Zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory	2 155,04 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2015 rok: grupa E54 - <i>Niewydolność krążenia < 70 r.ż. bez pw</i> , w ramach której rozliczane jest lewokomorowej niewydolności serca (ICD10 I50.1) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=EWeaUKIUkEw%3d , data dostępu 21.02.2017 r.
Leukopenia	2 102,20 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP: <ul style="list-style-type: none"> S05 (liczba hospitalizacji: 14725; średnia wartość hospitalizacji: 4 732,64) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=JsRON5i3CQo%3d, data dostępu 21.02.2017 r. S06 (liczba hospitalizacji: 25279; średnia wartość hospitalizacji: 1 587,27) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=_uANF4iLuhl%3d, data dostępu 21.02.2017 r. S07 (liczba hospitalizacji: 16018; średnia wartość hospitalizacji: 496,75) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=d39NhHegqU8%3d, data dostępu 21.02.2017 r. ważona liczbą hospitalizacji
Nieregularna miesiączka	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Zapalenie błon śluzowych	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Nudności	2 948,95 zł	Przyjęto wartość z publikacji <i>Ługowska 2012</i> , korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2016 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,0311; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) 2 948,95 zł = 2 860 zł [<i>Ługowska 2012</i>] × 1,0311 [CPI z okresu 2012-2016; rozdział 3.8. , str. 4.]
Neutropenia	5 950,78 zł	Przyjęto koszty jak w leczeniu neutropenii z gorączką
Infekcje związane z neutropenią	5 950,78 zł	Przyjęto koszty jak w leczeniu neutropenii z gorączką
Posocznica	5 950,78 zł	Przyjęto koszty jak w leczeniu neutropenii z gorączką

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Zespół dłoniowo-podeszwy	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Neuropatia obwodowa	3 002,21 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2015 rok: grupa A31 - <i>Choroby nerwów obwodowych</i> , w ramach której rozliczane jest leczenie neuropatii obwodowej https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=8Qt1SjjCu34%3d , data dostępu 21.02.2017 r.
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 397,10 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2015 rok: grupa L07 – <i>Zakażenia nerek lub dróg moczowych</i> , w ramach której rozliczane jest zapalenie nerek (ICD10 N10/N11) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=jwJVw2Xverc%3d , data dostępu 21.02.2017 r.
Wysypka	77,63 zł	Przyjęto wartość z publikacji <i>Szkultecka-Debek 2014</i> , korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2016 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,0311; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) $77,63 \text{ zł} = 75,29 \text{ zł} [\text{Szkultecka-Debek 2014}] \times 1,0311 [\text{CPI z okresu 2012-2016; rozdział 3.8. , str. 4.}]$
Zmiany skórne (<i>SKIN TOXICITY</i>)	1 873,57 zł	Przyjęto wartość z publikacji <i>Szkultecka-Debek 2014</i> (leczenie wymagające hospitalizacji) korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2016 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,0311; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) $1 873,57 \text{ zł} = 1817,06 \text{ zł} [\text{Szkultecka-Debek 2014}] \times 1,0311 [\text{CPI z okresu 2012-2016; rozdział 3.8. , str. 4.}]$
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	69,72 zł	Przyjęto wizytę ambulatoryjną w poradni onkologicznej (świadczenie: 5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; 7 pkt; 9,96 zł/pkt; koszt jednostkowy = 7 pkt × 9,96 zł/pkt = 69,72)
Zakażenie dróg moczowych	1 397,10 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2015 rok: grupa L07 – <i>Zakażenia nerek lub dróg moczowych</i> , w ramach której rozliczane jest zakażenie układu moczowego (ICD10 N30/N39) https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=jwJVw2Xverc%3d , data dostępu 21.02.2017 r.
Wymioty	2 948,95 zł	Przyjęto wartość z publikacji <i>Ługowska 2012</i> , korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2016 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,0311; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) $2 948,95 \text{ zł} = 2 860 \text{ zł} [\text{Ługowska 2012}] \times 1,0311 [\text{CPI z okresu 2012-2016; rozdział 3.8. , str. 4.}]$

3.6.1.5. Koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby w stanie „EFS”

Zalecane jest by chore po zakończeniu radykalnego leczenia z powodu raka piersi pozostawały pod stałą obserwacją lekarską. Głównym celem badań kontrolnych są: wczesne wykrycie miejscowego i regionalnego nawrotu choroby oraz wtórnych nowotworów, obserwacja w kierunku późnych powikłań, poradnictwo psychologiczne i socjologiczne (w tym zalecenie fizycznej aktywności i odpowiedniej diety w celu zmniejszenia nadwagi), a także ocena późnych wyników leczenia. Tabela 43 przedstawia zasady obowiązujące w obserwacji chorych po leczeniu przedinwazyjnego raka przewodowego oraz raka inwazyjnego w stopniu I–III.

Tabela 43. Zalecenia dotyczące obserwacji po radykalnym leczeniu z powodu raka piersi (PTOK 2015a).

Badania zalecane	Częstość
Samobadanie	Co miesiąc
Badanie przedmiotowe	Pierwsze 2 lata co 3 miesiące ¹
	2–5 lat co 6 miesięcy
	> 5 lat co 12 miesięcy
Mammografia ²	Co 12 miesięcy
	Pierwsze badanie po 6 miesiącach u chorych po BCS
Badanie ginekologiczne	Co 12 miesięcy u kobiet z zachowaną macicą, leczonych tamoksyfenem ³
Badania obrazowe i laboratoryjne	Tylko ze wskazań klinicznych
Ocena stanu mineralizacji kości (densytometria) ⁴	Co 12–24 miesiące
Ocena masy ciała	Zalecane utrzymanie BMI w przedziale 20–25

¹ W przedinwazyjnym raku badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata; następnie co 12 miesięcy;

² MR do rozważenia u chorych nosicielek mutacji w genach BRCA;

³ u chorych bez objawów ze strony narządu rodnoego nie ma wskazań do USG-TV oraz biopsji endometrium;

⁴ dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników.

Na podstawie zaleceń dotyczących obserwacji po radykalnym leczeniu z powodu raka piersi w niniejszej analizie przyjęto, że u pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi, u których nie występuje nawrót choroby po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym, raz na kwartał będą przeprowadzane badania kontrolne, a raz w roku mammografia. Wycenę punktową wizyty ambulatoryjnej, w ramach której będą rozliczane badania kontrolne, przyjęto na poziomie wyceny *Świadczenia specjalistycznego 2-go typu*. Ponadto, na podstawie charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (Załącznik 7 do NFZ 62/2016) ustalono, że badanie mammografii piersi (lista W3 Badania dodatkowe -

grupa 2) może być rozliczone w ramach Świadczenia specjalistycznego 3-go typu z katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 62/2016). Kalkulację rocznego kosztu monitorowania w oparciu o powyższe założenia przedstawia Tabela 44.

Tabela 44. Miesięczny koszt monitorowania pacjentki bez objawów choroby po zabiegu chirurgicznym i po zakończeniu leczenia adjuwantowego.

Świadczenie	Wartość punktowa [pkt]	Częstość /rok	Wycena punktu [zł] ¹	Koszt/rok [zł]	Liczba cykli modelu w roku ²	Koszt/cykl modelu ³ [zł]
5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0 pkt	3	9,96 zł/pkt	209,16 zł	12	17,43 zł
5.30.00.0000013 W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0 pkt	1	9,96 zł/pkt	129,48 zł	12	10,79 zł
łącznie				338,64 zł	12	28,22 zł

¹ wartość punktu stanowi średnią z ceny punktów świadczeń w zakresie onkologii w 2016 roku ustaloną na podstawie Informatora o umowach NFZ, uwzględniając świadczeniodawców z najwyższą sumą kontraktu w każdym Oddziale Wojewódzkim NFZ (zob. Rozdział 3.10. str. 4.)

² Jeden rok zawiera 12 miesięcy.

³ Iloraz rocznego kosztu oraz liczby cykli w roku.

Łączny roczny koszt monitorowania stanu chorej w stanie wolnym od objawów choroby po zabiegu chirurgicznym wynosi 338,64 zł, tj. 28,22 zł w przeliczeniu na miesięczny cykl modelu.

3.6.2. Stan modelu „Locoregional recurrence”

3.6.2.1. Koszty wznowy lokalnej lub regionalnej stanie „Locoregional recurrence”

Koszty leczenia wznowy lokalnej lub regionalnej przyjęto na podstawie pracy *Orlewska 2006* mającej na celu ocenę ekonomiczną trastuzumabu w terapii adjuwantowej raka piersi w Polsce. Rodzaj i ilość zużytych zasobów w analizie *Orlewska 2006* określono na podstawie opinii 3 ekspertów onkologów z Centrum Onkologii w Warszawie oraz Wojewódzkiego Ośrodka Onkologicznego w Opolu i 3 ekspertów kardiologów z Centrum Kardiologii w Warszawie, którzy wypełnili odpowiednio skonstruowane kwestionariusze. Źródłem danych na temat cen jednostkowych z perspektywy płatnika był dział administracyjny Centrum Onkologii w Warszawie oraz dział administracyjny Wojewódzkiego Ośrodka Onkologicznego w Opolu. Koszt rozważanego stanu przyjęto na poziomie średniej z kosztów w stacjach „nawrót choroby” oraz „wznowa w drugiej piersi”. Wartości z analizy *Orlewska 2006*, oszacowane dla 2006 roku, zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” (*GUS CPI 2016*). Skumulowany wskaźnik inflacji w kategorii „Zdrowie” w latach 2006-2015 wyniósł 24,66%.

Tabela 45. Roczny koszt leczenia nawrotu miejscowego (Orlewska 2006).

Stan	Charakterystyka stanu	Koszt [zł]	
		2006 rok	2016 rok*
nawrót choroby	obejmuje hospitalizacje, konsultacje, badania laboratoryjne, radioterapię, koszt nabycia leków	16 454,00	20 512,10
wznowa w drugiej piersi	obejmuje hospitalizacje, konsultacje, badania laboratoryjne, radioterapię, koszt nabycia leków.	14 426,00	17 983,93
Średni koszt		19 248,02	

* wartości z analizy *Orlewska 2006*, oszacowane dla 2006 roku, zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” (*GUS CPI 2016*; wartości indeksów przedstawiono w załączniku – Tabela 53, str. 4.

Średni roczny koszt leczenia nawrotu miejscowego wynosi 19 248,02 zł (1 604,00 zł w przeliczeniu na miesięczny cykl modelu).

3.6.1. Stan modelu „*Remission*”

3.6.1.1. Koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby w stanie „*Remission*”

Przyjęto, że pacjentki po osiągnięciu remisji w ramach leczenia nawrotu regionalnego lub lokalnego, będą pozostawać pod stałą obserwacją lekarską. Głównym celem badań kontrolnych jest wczesne wykrycie wtórnych nowotworów, obserwacja w kierunku późnych powikłań, poradnictwo psychologiczne i socjologiczne (w tym zalecenie fizycznej aktywności i odpowiedniej diety w celu zmniejszenia nadwagi), a także ocena późnych wyników leczenia. Wobec powyższego koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby w stanie „*Remission*” przyjęto na poziomie kosztów monitorowania bez objawów choroby po zabiegu chirurgicznym; koszt monitorowania wyniósł 28,22 zł w przeliczeniu na miesięczny cykl modelu (Tabela 44 w rozdziale 3.6.1.3. str. 4.)

3.6.2. Stany modelu „*Metastatic not progressed*” i „*Metastatic progressed*”

3.6.2.1. Koszty leków (*pertuzumab, trastuzumab, CTH, lapatynib, kapecytabina*) w stanach „*Metastatic not progressed*” i „*Metastatic progressed*”

W rozdziale 1.3.11.7. (str. 4.) przedstawiono założenia dotyczące schematów leczenia stosowanych w uogólnionym raku piersi. W przypadku 62,7% pacjentek w ramach 1. linii leczenia uogólnionego raka piersi otrzyma schemat leczenia P+T+Dx, natomiast w 2. linii leczenia otrzyma Lap+kap; u pozostałych 37,3% pacjentek w ramach 1. linii leczenia uogólnionego raka piersi otrzyma schemat leczenia Lap+kap, natomiast w 2. linii leczenia otrzyma standardowe schematy CTH.

Tabela 46 przedstawia oszacowanie średniego miesięcznego kosztu leczenia w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi, wraz z objaśnieniem poczynionych założeń.

Tabela 46. Oszacowanie średniego miesięcznego kosztu leczenia w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi.

Schemat leczenia	Średnia liczba cykli leczenia [cykle]	Średnia liczba miesięcy leczenia [miesiące]	Całkowity koszt leczenia [zł]	% pacjentek	Średni miesięczny koszt leczenia [zł]
1. linia leczenia zaawansowanego/uogólnionego raka piersi					
P+T+Dx	39,3 ⁰	27,2	$= \text{liczba cykli leczenia} \times (\text{koszt P/cykl} + \text{koszt T/cykl} + \text{koszt podania i monitorowania}) + 6 \text{ cykli} \times \text{koszt Dx/cykl}$ $= \text{[redacted]}$ $+ 6 \text{ cykli} \times (\text{Dx}) 121,98 \text{ zł}^1$ $+ 39,3 \text{ cykle} \times (\text{[redacted]} \text{ zł}^2 + 152,58 \text{ zł}^3)$	62,7%	[redacted]
Lap+kap	21,0 ⁰	14,5	$= \text{liczba cykli leczenia} \times (\text{koszt Lap/cykl} + \text{koszt kap/cykl} + \text{koszt podania i monitorowania})$ $= 21 \text{ cykli} \times (5 511,12 \text{ zł}^1 + 183,16 \text{ zł}^1 + \text{[redacted]} \text{ zł}^2 + 152,58 \text{ zł}^3)$	37,3%	[redacted]
2. linia leczenia zaawansowanego/uogólnionego raka piersi					
Lap+kap	15,6 ⁰	10,8	$= \text{liczba cykli leczenia} \times (\text{koszt lapatinibu/cykl} + \text{koszt kapecytabiny/cykl} + \text{koszt podania i monitorowania})$ $= 15,6 \text{ cykli} \times (5 511,12 \text{ zł}^1 + 183,16 \text{ zł}^1 + \text{[redacted]} \text{ zł}^2 + 152,58 \text{ zł}^3)$	62,7%	[redacted]
inne schematy chemioterapii (CTH)	15,6 ⁰	10,8	$= \text{liczba cykli leczenia} \times (\text{koszt CTH/cykl} + \text{koszt podania i monitorowania})$ $= 15,6 \text{ cykli} \times (148,71 \text{ zł}^4 + \text{[redacted]} \text{ zł}^2 + 59,84 \text{ zł}^5)$	37,3%	[redacted]

⁰ P+T+Dx: średnia liczba miesięcy wyznaczona w oparciu o krzywe *Time To Off Treatment* (TTOT) z badania CLEOPATRA; Lap+kap w 1. linii: wyznaczono w oparciu o średnią liczbę miesięcy w terapii T+Dx (z badania CLEOPATRA; 26,31 miesiąca) oraz iloraz median PFS dla Lap+CTH i T+CTH z przeglądu systematycznego *Mendes 2015* (stosunek median: 9 miesięcy dla Kap+CTH / 11,3 miesięcy dla T+CTH z badania *Gelmon 2015*); obliczono jako: 26,31 miesiąca \times (9/11,3).

Lap+kap w 1. linii: wyznaczono w oparciu o krzywe *Time To Off Treatment* (TTOT) z badania EMILIA.

CTH w 2. linii leczenia: w przeglądzie systematycznym *Gelmon 2015* wskazano na brak istotnych statystycznie różnic w PFS pomiędzy Lap+CTH i CTH w ramach 2. linii leczenia w związku z czym przyjęto, że czas leczenia CTH będzie równy czasowi leczenia Lap+CTH.

W związku z dużą liczbą danych krzywe TTOT nie zostały przedstawione w niniejszym dokumencie, natomiast znajdują się w modelu globalnym załączonym do niniejszego dokumentu, w arkuszu „Supportive Care”.

¹ zobacz Tabela 49, str. 4.

² koszt podania – zobacz Tabela 47, str. 4.

³ koszt monitorowania i diagnostyki – zobacz Tabela 41, str. 4.

⁴ W oparciu o koszty schematów chemioterapii oszacowanych w analizie wpływu na budżet *Serafin 2017* (w niniejszej analizie w ramach leczenia 2. linii uwzględniono średnią arytmetyczną kosztów schematów AC->P, AC, AT).

⁵ Koszt monitorowania i diagnostyki – zobacz Tabela 48, str. 4.

⁶ obliczone jako iloraz liczby miesięcy leczenia oraz stosunku (21 dni w cyklu / 30,4 dni w miesiącu).

3.6.2.2. Koszty podania leków w stanach „Metastatic not progressed” i „Metastatic progressed”

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjentki po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W związku z niejednoznacznością rzeczywistego sposobu rozliczania świadczeń związanych z przepisaniem i podaniem leków w programie, przeanalizowano bazę danych NFZ zawierającą zestawienie kosztów wszystkich świadczeń refundowanych przez NFZ w grupie [redacted] chorych na raka piersi w okresie od [redacted] (Kozierkiewicz 2013). Analizę bazy danych NFZ i przedstawione obliczenia wykonano pierwotnie na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet refundacji leku Perjeta® (MAHTA 2013). Oszacowany dla schematów podawanych dożylnie koszt pojedynczego podania chemioterapii wynosi [redacted] zł w przeliczeniu na pacjentkę, natomiast w przypadku leczenia jedynie drogą doustną (tabletki) oszacowany koszt jednostkowy podania wynosi [redacted] zł (Rozdział 3.12. str. 4.) Zbiorcze zestawienie wartości przyjętych w analizie ekonomicznej przedstawia Tabela 47.

Tabela 47. Koszt jednostkowy podania leków i przepisania leków w 21-dniowym cyklu przypadający na jedną pacjentkę leczoną w ramach zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi.

Koszt jednostkowy świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia / cykl 21-dniowy [zł]		
	Schematy zawierające trastuzumab	Schematy zawierające lapatynib	inne schematy leczenia – chemioterapia
Koszt jednostkowy świadczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie MAHTA 2013

3.6.2.3. Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia w stanach „Metastatic not progressed” i „Metastatic progressed”

Koszty diagnostyki i monitorowania w programie przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenia zaawansowanego raka piersi”. Wycena punktowa rocznego ryczałtu za diagnostykę w ww. programie wynosi 51 pkt, tj. 2 652 zł (przy założeniu ceny punktu w wysokości 52 zł). Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach leczenia chemioterapią (nie w ramach programu lekowego) przyjęto w oparciu o zasady rozliczania świadczenia „określona ocena skuteczności chemioterapii”.

Tabela 48 przedstawia obliczenie jednostkowego kosztu diagnostyki i monitorowania w ramach leczenia w chorych na zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi.

Tabela 48. Koszty jednostkowe monitorowania w ramach leczenia zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi.

Świadczenie	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu rozliczeniowego [zł/pkt]	Roczny koszt [zł]	Liczba cykli w roku ³	Koszt diagnostyki/cykl ⁵ [zł]
5.08.08.0000014 Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi ¹	51 pkt ¹	52,00 zł	2 652,00 zł (=51 pkt × 52 zł/pkt)	17,38	152,58 zł
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii ²	5 pkt ²	52,00 zł	1 040,00 zł (=5 pkt × 52 zł/pkt × 4/rok) ⁴	17,38	59,84 zł

¹ Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ: NFZ 119/2016/1.

² Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ: NFZ 91/2016; świadczenie rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące.

³ obliczone jako iloraz 365 dni roku i 21 dni w cyklu (365/21).

⁴ Świadczenie 5.08.05.0000008 jest rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące, w związku z czym przyjęto, że pełne świadczenie może być rozliczone 4-krotnie w ciągu roku kalendarzowego (12 miesięcy w roku / 3 miesiąca).

⁵ Iloraz rocznego kosztu oraz liczby cykli w roku.

W horyzoncie 21-dniowego cyklu leczenia w przeliczeniu na jedną pacjentkę koszt diagnostyki terapii ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego raka piersi wynosi 152,58 zł natomiast chemioterapii – wynosi 59,84 zł.

3.7. Koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu raka piersi

Tabela 49. Koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu raka piersi.

Lek	Wielkość jednostki uwzględnionej w obliczeniach [mg]	Koszt jednostki z perspektywy PPP [zł]	Dawkowanie	Masa ciała / powierzchnia ciała	Podana dawka		Podana dawka	
					1. cykl	następne cykle	1. cykl	następne cykle
Pertuzumab	420	████████	stałe*	nie dotyczy	840 (NeoSphere Tryphaena, ChPL Perjeta, MZ 23/02/2016)	420 (NeoSphere Tryphaena, ChPL Perjeta, MZ 23/02/2016)	████████	████████
Trastuzumab i.v.	150	████████	mg/kg	████ kg	8 (NeoSphere Tryphaena, ChPL Perjeta, MZ 23/02/2016)	6 (NeoSphere Tryphaena, ChPL Perjeta, MZ 23/02/2016)	████████	████████
Trastuzumab i.v. z RSS	150	████	mg/kg	████ kg	8 (NeoSphere Tryphaena, ChPL Perjeta, MZ 23/02/2016)	6 (NeoSphere Tryphaena, ChPL Perjeta, MZ 23/02/2016)	████	████
Trastuzumab s.c.	600	████████	stałe*	nie dotyczy	600 (MZ 23/02/2016)		████████	████████
Trastuzumab s.c. z RSS	600	████	stałe*	nie dotyczy	600 (MZ 23/02/2016)		████	████
Docetaxel	1	0,9137 [#]	mg/m ²	1,78 m ²	75 (ChPL Perjeta)	100 (ChPL Perjeta)	121,98 zł	162,64 zł
Fluorouracyl	1	0,0133 [#]	mg/m ²	1,78 m ²	600 [#]		14,19 zł	
Epirubicyna	1	1,3819 [#]	mg/m ²	1,78 m ²	90 [#]		221,38 zł	
Cyklofosfamid	1	0,0570 [#]	mg/m ²	1,78 m ²	600 [#]		60,89 zł	
Karboplatyna	1	0,218 ^{##}	stałe*	nie dotyczy	708 (mediana dawki z badania Tryphaena)		154,11 zł	154,11 zł
Lapatynib	1	0,210 ^{##}	stałe*	nie dotyczy	26250 (1250 mg/dzień × 21 dni;		5 511,12 zł	5 511,12 zł

Lek	Wielkość jednostki	Koszt jednostki	Dawkowanie	Masa ciała	Podana dawka	Podana dawka	
					MZ 23/02/2016)		
Kapecytabina	1	0,0037 ^{##}	mg/m ²	1,78 m ²	2000 (MZ 23/02/2016)	183,16 zł	183,16 zł

¥ Dane udostępnione przez wnioskodawcę.

Obliczenia przeprowadzone w analizie wpływu na budżet *Serafin 2017*.

obliczenia własne w oparciu o dane NFZ (zobacz Tabela 50, Tabela 51, Tabela 52).

* dawkowanie stałe – nie zależy od masy ciała ani powierzchni ciała.

Tabela 50. Koszty jednostkowe refundowanych leków zawierających kapecytabinę.

Kod EAN	Produkt leczniczy	Wielkość dawki	Jednostka dawki	Wielkość opakowania	Koszt NFZ za opakowanie jednostkowe ¹	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie 12.2015-11.2016 ¹	Liczba mg zrefundowanych w okresie 12.2015- 11.2016 ²	Koszt/mg ³
5055565707531	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	150	mg	60 szt.	20,24	3 894,24	35 048 199,10	0,0022
5909991003456	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg	150	mg	60 szt.	25,11	115,58	1 040 258,90	0,0028
5909991004736	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	150	mg	60 szt.	13,46	808,01	7 272 080,00	0,0015
5909991011079	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	150	mg	60 tabl.	30,89	217,00	1 952 999,40	0,0034
5909991000448	Symlođa, tabl. powl., 150 mg	150	mg	60 szt.	25,01	328,72	2 958 438,70	0,0028
5909991034047	Vopecidex, tabl. powl., 150 mg	150	mg	60 szt.	20,24	542,48	4 882 299,50	0,0022
5909990893416	Xeloda, tabl. powl., 150 mg	150	mg	60 szt.	79,64	2 463,13	22 168 130,60	0,0088
5055565709153	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	300	mg	60 szt.	47,06	359,62	6 473 161,99	0,0026
5909991011147	Ecansya, tabl. powl., 300 mg	300	mg	60 tabl.	48,60	5,00	90 000,00	0,0027
5055565707548	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	500	mg	120 szt.	114,87	12 681,49	760 889 294,02	0,0019
5909991003463	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg	500	mg	120 szt.	179,80	298,52	17 911 020,98	0,0030
5909991004699	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	500	mg	120 szt.	95,93	2 481,55	148 892 895,00	0,0016
5909991011239	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	500	mg	120 tabl.	129,04	1 197,21	71 832 700,00	0,0022
5909991000455	Symlođa, tabl. powl., 500 mg	500	mg	120 szt.	104,14	825,26	49 515 765,00	0,0017
5909991034139	Vopecidex, tabl. powl., 500 mg	500	mg	120 szt.	99,96	1 514,63	90 878 088,00	0,0017

Kod EAN	Produkt leczniczy	Wielkość dawki	Jednostka dawki	Wielkość opakowania	Koszt NFZ za opakowanie jednostkowe ¹	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie 12.2015-11.2016 ¹	Liczba mg zrefundowanych w okresie 12.2015- 11.2016 ²	Koszt/mg ³
5909990893515	Xeloda, tabl. powl., 500 mg	500	mg	120 szt.	428,27	9 713,12	582 787 047,53	0,0071
Średni koszt NFZ / jednostka dawki ⁴								0,0037

¹ W oparciu o dane NFZ pochodzące z komunikatów DGL za okres od 12.2015-11.2016 (zobacz Tabela 54, str. 4.)

² Iloczyn liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych i liczby jednostek dawki w opakowaniu jednostkowym.

³ Iloraz kosztu NFZ za opakowanie jednostkowe oraz liczby jednostek dawki w opakowaniu.

⁴ Średni ważony koszt/mg z wagami w postaci liczby zrefundowanych mg w okresie 12.2015-11.2016.

Tabela 51. Koszty jednostkowe refundowanych leków zawierających lapatynib.

Kod EAN	Produkt leczniczy	Wielkość dawki	Jednostka dawki	Wielkość opakowania	Koszt NFZ za opakowanie jednostkowe ¹	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie 12.2015-11.2016 ¹	Liczba mg zrefundowanych w okresie 12.2015- 11.2016 ²	Koszt/mg ³
5909990851966	Tyverb, tabl. powl., 250 mg	250	mg	70 tabl.(but.)	3 675,18	3 827,20	66 976 056,00	0,2100
5909990851973	Tyverb, tabl. powl., 250 mg	250	mg	140 tabl.(but.)	7 345,47	1 559,61	54 586 407,49	0,2099
Średni koszt NFZ / jednostka dawki ⁴								0,210

¹ W oparciu o dane NFZ pochodzące z komunikatów DGL za okres od 12.2015-11.2016 (zobacz Tabela 54, str. 4.)

² Iloczyn liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych i liczby jednostek dawki w opakowaniu jednostkowym.

³ Iloraz kosztu NFZ za opakowanie jednostkowe oraz liczby jednostek dawki w opakowaniu.

⁴ Średni ważony koszt/mg z wagami w postaci liczby zrefundowanych mg w okresie 12.2015-11.2016.

Tabela 52. Koszty jednostkowe refundowanych leków zawierających karboplatynę .

Kod EAN	Produkt leczniczy	Wielkość dawki	Jednostka dawki	Wielkość opakowania	Koszt NFZ za opakowanie jednostkowe ¹	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie 12.2015-11.2016 ¹	Liczba mg zrefundowanych w okresie 12.2015- 11.2016 ²	Koszt/mg ³
5909990776733	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. a 15 ml	33,16	11 877,75	1 781 662,94	0,22104
5909990776740	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. a 45 ml	94,29	20 646,88	9 291 094,09	0,209524
5909990816194	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 100 ml	255,76	490,96	490 960,97	0,255756
5909990816163	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 15 ml	39,64	1 782,33	267 349,12	0,264257
5909990816170	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 45 ml	104,03	3 917,94	1 763 070,80	0,231179
5909990816156	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 5 ml	16,37	976,96	48 848,15	0,327408
5909990816187	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 60 ml	149,79	4 440,53	2 664 319,09	0,249654
5909990662760	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 100 ml	brak zrefundowanych opakowań	0,00	0,00	0,00
5909990450022	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 15 ml	37,47	6,61	991,00	0,249782
5909990477425	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 15 ml	34,76	6 919,65	1 037 947,33	0,231709
5909990450039	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 45 ml	107,37	54,41	24 483,40	0,2386
5909990477432	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 45 ml	94,69	14 414,99	6 486 744,97	0,210427
5909990776726	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 5 ml	12,24	5 606,52	280 325,81	0,244733
5909990477418	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol. po 5 ml	12,64	3 089,57	154 478,51	0,252769

Kod EAN	Produkt leczniczy	Wielkość dawki	Jednostka dawki	Wielkość opakowania	Koszt NFZ za opakowanie jednostkowe ¹	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie 12.2015-11.2016 ¹	Liczba mg zrefundowanych w okresie 12.2015- 11.2016 ²	Koszt/mg ³
5909990662753	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol.po 60 ml	brak zrefundowanych opakowań	0,00	0,00	0,00
5909990851058	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10	mg/ml	1 fiol.po 60 ml	125,22	9 703,25	5 821 947,59	0,208697
Średni koszt NFZ / jednostka dawki ⁴								0,218

¹ W oparciu o dane NFZ pochodzące z komunikatów DGL za okres od 12.2015-11.2016 (zobacz Tabela 54, str. 4.)

² Iloczyn liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych i liczby jednostek dawki w opakowaniu jednostkowym.

³ Iloraz kosztu NFZ za opakowanie jednostkowe oraz liczby jednostek dawki w opakowaniu.

⁴ Średni ważony koszt/mg z wagami w postaci liczby zrefundowanych mg w okresie 12.2015-11.2016.

3.8. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2016

Tabela 53. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2016.

Rok	Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” za okres I-XII dane roku (I-XII poprzedniego roku = 100)	Źródło danych (strony www; data dostępu 17.02.2017)
2007	102,1	http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/3/1/inflacja_01-12_2007.zip
2008	103,4	http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/4/1/inflacja_cpi_01-12_2008.zip
2009	103,2	http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/inflacja_cpi_01-12_2009.zip
2010	102,9	http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/chu_inflacja_cpi_01-12_2010.zip
2011	104,5	http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/chu_inflacja_cpi_01-12_2011.zip
2012	103,2	http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/8/2/chu_inflacja_cpi_01-12_2012.zip
2013	101,8	http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosc/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip
2014	100,2	http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-2,33.html
2015	101,9	http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html
2016	99,2	http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html
od 2007 do 2016	124,66	Iloczyn indeksów z lat 2007-2016

3.9. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce

Tabela 54. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce z okresu 01.2015-11.2016.

Miesiąc oraz rok którego dotyczą dane NFZ	Adres strony internetowej z dostępem do danych NFZ (data dostępu 24.02.2017)
01.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6674.html
02.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6681.html
03.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6701.html
04.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6719.html
05.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html
06.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6754.html
07.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6768.html
08.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6782.html
09.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6791.html
10.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6810.html
11.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6825.html
12.2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6879.html
01.2016	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6854.html
02.2016	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6864.html
03.2016	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6881.html
04.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6890.html
05.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6909.html
06.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6918.html
07.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6933.html
08.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html
09.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6943.html
10.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6958.html
11.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6972.html

3.10. Wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń w zakresie onkologii (ambulatoryjna opieka specjalistyczna)

Tabela 55. Świadczenia w zakresie onkologii – średnia cena punktu.

OW NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Cena punktu
Dolnośląskie	"MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE	9,20
Kujawsko-Pomorskie	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	11,00
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	9,50
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	10,40
Łódzki	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	9,00
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	8,80
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	12,00
Opolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ - OPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM.PROF.T.KOSZAROWSKIEGO	10,00
Podkarpacki	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	9,80
Podlaski	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM.KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO	11,00
Pomorski	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA	10,00
Śląski	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	10,00
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	10,00
Warmińsko-Mazurski	"PRO-MEDICA" W EŁKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,60
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	9,20
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY	9,79
Średnia	-	9,96

3.11. Estymator Kaplana-Meiera EFS – badanie NeoSphere

Tabela 56. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w badaniu NeoSphere – estymator KM.

Miesiąc	EFS P+T+Dx	Miesiąc	EFS T+Dx
0,00	1,0000	0,00	1,0000
2,30	1,0000	7,03	1,0000
2,30	0,9904	7,03	0,9904
2,89	0,9904	10,38	0,9904
2,89	0,9808	10,38	0,9807
7,62	0,9808	12,94	0,9807
7,62	0,9711	12,94	0,9707
10,32	0,9711	13,83	0,9707
10,32	0,9613	13,83	0,9607
14,46	0,9613	14,75	0,9607
14,46	0,9516	14,75	0,9507
14,62	0,9516	16,13	0,9507
14,62	0,9419	16,13	0,9405
20,47	0,9419	18,23	0,9405
20,47	0,9321	18,23	0,9304
26,91	0,9321	19,58	0,9304
26,91	0,9221	19,58	0,9203
27,50	0,9221	20,24	0,9203
27,50	0,9121	20,24	0,9102
31,41	0,9121	20,86	0,9102
31,41	0,9020	20,86	0,9001
41,07	0,9020	26,22	0,9001
41,07	0,8918	26,22	0,8899
51,12	0,8918	28,42	0,8899
51,12	0,8814	28,42	0,8796
52,80	0,8814	29,73	0,8796

Miesiąc	EFS P+T+Dx	Miesiąc	EFS T+Dx
52,80	0,8708	29,73	0,8694
59,89	0,8708	35,06	0,8694
59,89	0,8578	35,06	0,8592
62,62	0,8578	37,29	0,8592
62,62	0,8248	37,29	0,8487
70,57	0,8248	37,36	0,8487
-	-	37,36	0,8382
-	-	45,21	0,8382
-	-	45,21	0,8276
-	-	55,10	0,8276
-	-	55,10	0,8166
-	-	57,10	0,8166
-	-	57,10	0,8054
-	-	69,75	0,8054
-	-	69,75	0,8054

3.12. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków

Poniższe oszacowanie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla produktu Perjeta®, innego leku wytwarzanego przez wnioskodawcę, wykonanej przez MAHTA (MAHTA 2013).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table]

[Redacted Text]

3.13. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków – dane z bazy NFZ

Tabela 60. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych TRAS, cz. 1 (na podstawie Kozierekiewicz 2013).

Kod	Opis	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Stwierdzenie	Wykonalność	Wykonalność	Wykonalność	Wykonalność	Wykonalność	Wykonalność
01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01	01
02	02	02	02	02	02	02	02	02	02	02	02
03	03	03	03	03	03	03	03	03	03	03	03
04	04	04	04	04	04	04	04	04	04	04	04
05	05	05	05	05	05	05	05	05	05	05	05
06	06	06	06	06	06	06	06	06	06	06	06
07	07	07	07	07	07	07	07	07	07	07	07
08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08	08
09	09	09	09	09	09	09	09	09	09	09	09
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
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	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	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	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	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
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	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	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	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
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	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	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
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	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	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
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	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	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
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	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	1	1	1	1	1	1	1	1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
55	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
57	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
58	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
59	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
61	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
62	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
63	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
64	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
65	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
66	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
67	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
68	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
69	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
71	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
72	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
73	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
74	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
75	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
76	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
77	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
78	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
79	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
80	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
82	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
83	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
84	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
85	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
86	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
87	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
88	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
89	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
90	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
91	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
92	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
93	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
94	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
95	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
96	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
97	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
98	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
99	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

№	Imię i nazwisko	Wiek	Waga	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
01		10	10	10	10	10	10	10	10
02		10	10	10	10	10	10	10	10
03		10	10	10	10	10	10	10	10
04		10	10	10	10	10	10	10	10
05		10	10	10	10	10	10	10	10
06		10	10	10	10	10	10	10	10
07		10	10	10	10	10	10	10	10
08		10	10	10	10	10	10	10	10
09		10	10	10	10	10	10	10	10
10		10	10	10	10	10	10	10	10
11		10	10	10	10	10	10	10	10
12		10	10	10	10	10	10	10	10
13		10	10	10	10	10	10	10	10
14		10	10	10	10	10	10	10	10
15		10	10	10	10	10	10	10	10
16		10	10	10	10	10	10	10	10
17		10	10	10	10	10	10	10	10
18		10	10	10	10	10	10	10	10
19		10	10	10	10	10	10	10	10
20		10	10	10	10	10	10	10	10
21		10	10	10	10	10	10	10	10
22		10	10	10	10	10	10	10	10
23		10	10	10	10	10	10	10	10
24		10	10	10	10	10	10	10	10
25		10	10	10	10	10	10	10	10
26		10	10	10	10	10	10	10	10
27		10	10	10	10	10	10	10	10
28		10	10	10	10	10	10	10	10
29		10	10	10	10	10	10	10	10
30		10	10	10	10	10	10	10	10
31		10	10	10	10	10	10	10	10
32		10	10	10	10	10	10	10	10
33		10	10	10	10	10	10	10	10
34		10	10	10	10	10	10	10	10
35		10	10	10	10	10	10	10	10
36		10	10	10	10	10	10	10	10
37		10	10	10	10	10	10	10	10
38		10	10	10	10	10	10	10	10
39		10	10	10	10	10	10	10	10
40		10	10	10	10	10	10	10	10
41		10	10	10	10	10	10	10	10
42		10	10	10	10	10	10	10	10
43		10	10	10	10	10	10	10	10
44		10	10	10	10	10	10	10	10
45		10	10	10	10	10	10	10	10
46		10	10	10	10	10	10	10	10
47		10	10	10	10	10	10	10	10
48		10	10	10	10	10	10	10	10
49		10	10	10	10	10	10	10	10
50		10	10	10	10	10	10	10	10
51		10	10	10	10	10	10	10	10
52		10	10	10	10	10	10	10	10
53		10	10	10	10	10	10	10	10
54		10	10	10	10	10	10	10	10
55		10	10	10	10	10	10	10	10
56		10	10	10	10	10	10	10	10
57		10	10	10	10	10	10	10	10
58		10	10	10	10	10	10	10	10
59		10	10	10	10	10	10	10	10
60		10	10	10	10	10	10	10	10
61		10	10	10	10	10	10	10	10
62		10	10	10	10	10	10	10	10
63		10	10	10	10	10	10	10	10
64		10	10	10	10	10	10	10	10
65		10	10	10	10	10	10	10	10
66		10	10	10	10	10	10	10	10
67		10	10	10	10	10	10	10	10
68		10	10	10	10	10	10	10	10
69		10	10	10	10	10	10	10	10
70		10	10	10	10	10	10	10	10
71		10	10	10	10	10	10	10	10
72		10	10	10	10	10	10	10	10
73		10	10	10	10	10	10	10	10
74		10	10	10	10	10	10	10	10
75		10	10	10	10	10	10	10	10
76		10	10	10	10	10	10	10	10
77		10	10	10	10	10	10	10	10
78		10	10	10	10	10	10	10	10
79		10	10	10	10	10	10	10	10
80		10	10	10	10	10	10	10	10
81		10	10	10	10	10	10	10	10
82		10	10	10	10	10	10	10	10
83		10	10	10	10	10	10	10	10
84		10	10	10	10	10	10	10	10
85		10	10	10	10	10	10	10	10
86		10	10	10	10	10	10	10	10
87		10	10	10	10	10	10	10	10
88		10	10	10	10	10	10	10	10
89		10	10	10	10	10	10	10	10
90		10	10	10	10	10	10	10	10
91		10	10	10	10	10	10	10	10
92		10	10	10	10	10	10	10	10
93		10	10	10	10	10	10	10	10
94		10	10	10	10	10	10	10	10
95		10	10	10	10	10	10	10	10
96		10	10	10	10	10	10	10	10
97		10	10	10	10	10	10	10	10
98		10	10	10	10	10	10	10	10
99		10	10	10	10	10	10	10	10
100		10	10	10	10	10	10	10	10

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabela 61. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych TRAS, cz. 2 (na podstawie Kozierekiewicz 2013).

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
■	■					■	■		■
■	■					■	■		■
■	■						■		■
■	■				■	■	■		■
■	■						■		
■							■		
■	■						■		■
■	■						■		■
■	■						■		■
■	■						■		■
■	■						■		■
■	■						■		■
■	■						■		■
■	■				■		■		■
■							■		
■	■					■	■		■
■	■						■		
■	■						■		■
■	■						■		
■	■						■		
■	■						■		■
■	■						■		
■	■		■				■		■
■	■						■		
■	■		■				■		■

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
■	■						■		
■	■					■	■		■
■	■						■		■
■	■						■		■
■	■					■	■		■
■							■		
■	■			■	■	■	■		
■	■						■		■
■							■		
■	■						■		
■	■		■				■		■
■	■						■		■
■	■						■		
■									
■	■						■		■
■			■						
■	■						■		■
■	■						■		
■	■				■		■		
■	■						■		
■	■						■		

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+								
+	+				+		+		+
+									
+	+		+			+	+		+
+	+						+		
+	+								+
+									
+	+						+		+
+			+						+
+	+								
+	+								+
+	+						+		+
+	+								
+	+								+
+									+
+	+								+
+							+		+
+	+								+
+	+								+
+						+			+
+	+								
+	+						+		+

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								
-	-								

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabela 62. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych LAP, cz. 1 (na podstawie Kozierkiewicz 2013).

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 63. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych LAP, cz. 2 (na podstawie Kozierkiewicz 2013).

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

3.14. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	<ul style="list-style-type: none"> • redakcja naukowa • bieżące konsultacje • projekt metodologiczny • ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[ANALIZA]	<ul style="list-style-type: none"> • założenia analizy • analiza kosztów • modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich • walidacja modelu • korekta i formatowanie tekstu
[KONSULTACJE]	<ul style="list-style-type: none"> • założenia analizy • bieżące konsultacje • ocena jakości raportu
[PRZEGLĄD]	<ul style="list-style-type: none"> • analiza kosztów • przegląd systematyczny analiz ekonomicznych • przegląd systematyczny użyteczności
[ANALIZA]	<ul style="list-style-type: none"> • założenia analizy • analiza kosztów • modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich • przegląd systematyczny analiz ekonomicznych • przegląd systematyczny użyteczności • walidacja modelu • przeprowadzenie obliczeń • korekta i formatowanie tekstu

3.15. Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta® w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi.....	4
Tabela 2. Kategorie parametrów uwzględnionych w modelu.....	4
Tabela 3. Charakterystyka demograficzna wejściowej „uśrednionej” pacjentki w modelu.	4
Tabela 4. Odsetek chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź patologiczną (tpCR) po leczeniu neoadjuwantowym w badaniach klinicznych.....	4
Tabela 5. Zdarzenia niepożądane występujące w stopniu co najmniej 3., które miały miejsce w trakcie terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej.	4
<i>Tabela 6. Parametry krzywych przeżycia bez wznowy lub progresji w zależności od statusu odpowiedzi tpCR w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z analizy CTneoBC; kryteria AIC i BIC dopasowania krzywych.</i>	<i>4</i>
<i>Tabela 7. Parametry krzywych przeżycia bez wznowy lub progresji w zależności od statusu odpowiedzi tpCR w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania NeoSphere; kryteria AIC i BIC dopasowania krzywych.</i>	<i>4</i>
Tabela 8. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej kobiet w Polsce (GUS 2016).	4
Tabela 9. Zestawienie założeń odnośnie schematów leczenia zastosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych.	4

Tabela 10. Zestawienie kosztów jednostkowych.	4
Tabela 11. Zestaw użyteczności stanów zdrowia przyjęty w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości	4
Tabela 12. Zestawienie wyników zdrowotnych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej u chorych na raka piersi.	4
Tabela 13. Przeżycie wolne od nawrotu (DFS / EFS) – leczenie neoadjuwantowe+adjuwantowe T+CTH.	4
Tabela 14. Przeżycie wolne od nawrotu (DFS / EFS) – leczenie neoadjuwantowe P+T+Dx.	4
Tabela 15. Przeżycie całkowite (OS) – leczenie neoadjuwantowe z udziałem T+Dx.	4
Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS) – leczenie neoadjuwantowe z udziałem P+T+Dx.	4
Tabela 17. Kategorie parametrów uwzględnionych w modelu.	4
Tabela 18. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia raka piersi P+T+Dx vs T+Dx w horyzoncie dożywoćnym w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę.	4
Tabela 19. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia raka piersi P+T+Dx vs T+Dx w horyzoncie dożywoćnym w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę.	4
Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej: P+T+Dx vs T+Dx, analiza podstawowa, warianty z RSS i bez RSS.	4
Tabela 21. Oznaczenie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.	4
Tabela 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	4
Tabela 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	4
Tabela 24. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, P+T+Dx vs T+Dx, warianty z RSS i bez RSS.	4
Tabela 25. Wyniki analizy progowej, warianty z RSS i bez RSS.	4
Tabela 26. Wyniki modelu (zużycie zasobów, zdarzenia) możliwe do zweryfikowania w porównaniu z danymi pochodzącymi z zasobów informatycznych płatnika publicznego lub też innych źródeł danych dotyczących rzeczywistej praktyki.	4
Tabela 27. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.	4
<i>Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla neoadjuwantowego leczenia trastuzumabem – Embase i MEDLINE (via embase.com).</i>	<i>4</i>
<i>Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla neoadjuwantowego leczenia trastuzumabem – Cochrane Library.</i>	<i>4</i>
<i>Tabela 30. Strategia wyszukiwania w ramach szybkiego przeglądu zasobów internetu (google.com).</i>	<i>4</i>
Tabela 31. Charakterystyki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalności pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej.	4
<i>Tabela 32. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (MEDLINE poprzez Pubmed).</i>	<i>4</i>

Tabela 33. Charakterystyka pierwotnych badań użyteczności włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego w bazie medycznej Pubmed.	4
<i>Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (Pubmed).</i>	4
Tabela 35. Zestawienie użyteczności: stan wolny od choroby; w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego Peasgood 2010.	4
Tabela 36. Zestawienie użyteczności: wznowa miejscowa.	4
Tabela 37. Zestawienie użyteczności: przerzutowy rak piersi.	4
Tabela 38. Schematy leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego uwzględnione w analizie ekonomicznej.	4
Tabela 39. Koszty schematów P+T+Dx ora T+Dx w modelu według kolejnych cykli leczenia (bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka).	4
Tabela 40. Koszt jednostkowy podania leków i przepisania leków w 21-dniowym cyklu przypadający na jedną pacjentkę leczoną w ramach terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej.	4
Tabela 41. Koszty jednostkowy monitorowania w programie leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego raka piersi.	4
Tabela 42. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych.	4
Tabela 43. Zalecenia dotyczące obserwacji po radykalnym leczeniu z powodu raka piersi (PTOK 2015a).	4
Tabela 44. Miesięczny koszt monitorowania pacjentki bez objawów choroby po zabiegu chirurgicznym i po zakończeniu leczenia adjuwantowego.	4
Tabela 45. Roczny koszt leczenia nawrotu miejscowego (Orlewska 2006).	4
Tabela 46. Oszacowanie średniego miesięcznego kosztu leczenia w ramach zaawansowanego/uogólnionego raka piersi.	4
Tabela 47. Koszt jednostkowy podania leków i przepisania leków w 21-dniowym cyklu przypadający na jedną pacjentkę leczoną w ramach zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi.	4
Tabela 48. Koszty jednostkowe monitorowania w ramach leczenia zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi.	4
Tabela 49. Koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu raka piersi.	4
Tabela 50. Koszty jednostkowe refundowanych leków zawierających kapecytabinę.	4
Tabela 51. Koszty jednostkowe refundowanych leków zawierających lapatynib.	4
Tabela 52. Koszty jednostkowe refundowanych leków zawierających karboplatynę	4
Tabela 53. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2016.	4
Tabela 54. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce z okresu 01.2015-11.2016.	4

Tabela 55. Świadczenia w zakresie onkologii – średnia cena punktu.	4
Tabela 56. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w badaniu NeoSphere – estymator KM.....	4
.....	4
.....	4
.....	4
Tabela 60. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych TRAS, cz. 1 (na podstawie Koziarkiewicz 2013).	4
Tabela 61. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych TRAS, cz. 2 (na podstawie Koziarkiewicz 2013).	4
Tabela 62. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych LAP, cz. 1 (na podstawie Koziarkiewicz 2013).	4
Tabela 63. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych LAP, cz. 2 (na podstawie Koziarkiewicz 2013).	4

3.16. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu	4
Wykres 2. Krzywe przeżycia EFS wyznaczone w analizie CTneoBC (Cortazar 2014).	4
Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera EFS z analizy CTneoBC w grupie pacjentek z odpowiedzią pCR oraz dopasowane krzywe parametryczne	4
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera EFS z analizy CTneoBC w grupie pacjentek bez odpowiedzi pCR oraz dopasowane krzywe parametryczne	4
Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera EFS z badania NeoSphere w ramieniu T+Dx oraz dopasowane krzywe parametryczne	4
Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera EFS z badania NeoSphere w ramieniu P+T+Dx oraz dopasowane krzywe parametryczne	4
Wykres 7. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia raka piersi P+T+Dx vs T+Dx.	4
Wykres 8. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia raka piersi P+T+Dx vs T+Dx.	4
Wykres 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	4
Wykres 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	4
Wykres 11. Krzywa akceptowalności, P+T+Dx vs T+Dx, wariant z RSS.....	4
Wykres 12. Krzywa akceptowalności, P+T+Dx vs T+Dx, wariant bez RSS.....	4
Wykres 13. Wykres rozrzutu wyników w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości , P+T+Dx vs T+Dx, wariant z RSS	4
Wykres 14. Wykres rozrzutu wyników w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości , P+T+Dx vs T+Dx, wariant bez RSS	4
Wykres 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.	4
Wykres 16. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	4
Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	4