

Ibrance (palbocycylib)

*w skojarzeniu z letrozolem
w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi
miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej*

Analiza ekonomiczna

Wersja 1.0

Kraków 2017

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Spis treści

Streszczenie	6
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	10
Wykaz skrótów	13
1. Analiza ekonomiczna	16
1.1. Wstęp.....	17
1.2. Cel analizy	17
1.3. Problem decyzyjny.....	18
1.3.1. Populacja	18
1.3.2. Oceniana interwencja	19
1.3.3. Komparatory	20
1.3.4. Wyniki – koszty oraz efekty zdrowotne	22
1.3.5. Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) i wnioskowanie warunki objęcia refundacją.....	22
1.4. Metodyka.....	24
1.4.1. Strategia analityczna	24
1.4.2. Technika analityczna	24
1.4.3. Ustawowa wysokość progu opłacalności	27
1.4.4. Perspektywa analizy	27
1.4.5. Horyzont czasowy	27
1.4.6. Dyskontowanie.....	28
1.4.7. Model ekonomiczny	28
1.4.8. Charakterystyka populacji docelowej	35
1.4.9. Skuteczność kliniczna (przeżycie bez progresji PFS, przeżycie całkowite OS).....	36
1.4.10. Bezpieczeństwo.....	45
1.4.11. Długość leczenia	46
1.4.12. Użyteczności stanów zdrowia	48
1.4.13. Analiza kosztów	55
1.4.14. Zestawienie parametrów modelu	78
1.4.15. Walidacja modelu.....	85
1.5. Wyniki analizy podstawowej: palbocyklib+letrozol vs letrozol	91
1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów, palbocyklib+letrozol vs letrozol	91
1.5.2. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych, palbocyklib+letrozol vs letrozol	92

1.5.3.	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu letrozolu przez terapię skojarzoną palbocyklib+letrozol	93
1.5.4.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, palbocyklib+letrozol vs letrozol	94
1.5.5.	Wyniki analizy progowej, palbocyklib+letrozol vs letrozol	104
1.5.6.	Probabilistyczna analiza wrażliwości, palbocyklib+letrozol vs letrozol.....	108
1.6.	Wyniki analizy dodatkowej: palbocyklib+letrozol vs anastrozol, tamoksyfen, eksemestan ..	110
1.6.1.	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), palbocyklib+letrozol vs anastrozol, tamoksyfen i eksemestan	110
1.6.2.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy dodatkowej	114
1.6.3.	Wyniki analizy progowej, palbocyklib+letrozol vs anastrozol, tamoksyfen i eksemestan.	118
1.7.	Wyniki dodatkowej probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniającej palbocyklib+letrozol, letrozol, anastrozol, tamoksyfen i eksemestan	119
1.8.	Ograniczenia	122
1.9.	Dyskusja	129
1.10.	Wnioski końcowe.....	140
2.	Piśmiennictwo	143
3.	Załączniki	151
3.1.	Wkład autorów w opracowanie raportu	152
3.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki zdrowotne zdyskontowane): palbocyklib+letrozol, letrozol, anastrozol i tamoksyfen.	153
3.3.	Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości, palbocyklib+letrozol vs anastrozol	154
3.4.	Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	160
	160
	170
	184
	198
3.5.	Szczegółowe wyniki analizy progowej dla porównań dodatkowych.....	212
	212
	214
	217
3.6.	
	
	220

3.7. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	222
3.7.1. Metodyka	222
3.7.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	223
3.8. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia modelu: 1. linia leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi oraz linie kolejne	229
3.8.1. Metodyka	229
3.8.2. Wyniki wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia modelu	230
3.9. Szybki przegląd kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	239
3.10. Przegląd systematyczny analiz kosztów leczenia raka piersi w Polsce (2. lub kolejna linia leczenia zaawansowanego raka piersi)	241
3.10.1. Metodyka	241
3.10.2. Wyniki wyszukiwania kosztów leczenia raka piersi w Polsce (2. lub kolejna linia leczenia zaawansowanego raka piersi)	243
3.11. Strategie wyszukiwania (kwerendy oraz liczby wyników)	246
3.12. Zestawienie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz obecnych programów lekowych leczenia zaawansowanego raka piersi	250
3.13. Wykaz leków refundowanych w ramach hormonoterapii w leczeniu raka piersi	253
3.14. Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017	258
3.15. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce	260
3.16. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	261
3.17. Spis tabel	263
3.18. Spis wykresów	268

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania palbocyklibu (produkt leczniczy Ibrance) w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe) wcześniej nie leczonych z powodu zaawansowanego raka piersi, z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2.

Rak piersi HER2-ujemny, ER-dodatni stanowi ok. 70% wszystkich rozpoznań raka piersi. Mimo iż ten rodzaj nowotworu ma lepsze rokowania niż rak piersi HER2-dodatni, to jednak obserwuje się porównywalne lub krótsze przeżycia, ze względu na brak refundacji nowych leków w tym wskazaniu. Dla dużej części chorych na raka piersi istnieje więc niezaspokojona potrzeba (*unmet medical need*), na którą odpowiedzią jest nowy, innowacyjny lek – Ibrance (palbocyklib), uznany w 2015 roku przez Agencję ds. Żywności i Leków za przełomową terapię (*breakthrough therapy*).

Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy koszty-żyteczność, w której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) w sytuacji zastąpienia komparatora przez interwencję.

Interwencją była terapia skojarzona palbocyklib+letrozol (PAL+LET):

- palbocyklib w dawce 125 mg raz na dobę, doustnie (w postaci tabletek) przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni;
- letrozol w dawce 2,5 mg raz na dobę, podawany doustnie (w postaci tabletek) w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu).

Jako komparatory uwzględniono następujące leki:

- analiza podstawowa (dla której dostępne są wyniki randomizowanych badań klinicznych PALOMA-1 i PALOMA-2): letrozol (LET), podawany doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę (w postaci tabletek), w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu);
- analiza dodatkowa (w oparciu o wyniki porównania pośredniego poprzez wspólne komparatory):
 - anastrozol (ANA), podawany doustnie w dawce 1 mg raz na dobę (w postaci tabletek), w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu);
 - tamoksyfen (TAM), podawany doustnie w dawce 20 mg raz na dobę (w postaci tabletek), w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu);
 - eksemestan (EXE), podawany w dawce 25 mg raz na dobę, w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu)

Komparatory wybrano zgodnie z aktualną polską praktyką leczenia oraz dostępnością badań klinicznymi (włączonych do analizy klinicznej). Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej, w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji oraz technologii alternatywnych.

Koszty oraz wyniki zdrowotne oszacowano poprzez symulację (modelowanie) przebiegu życia jednej uśrednionej pacjentki w horyzoncie dożywotnym (okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach 1. linii zaawansowanego raka piersi). Przebieg życia podzielono na rozłączne stany chorobowe mogące wystąpić w przebiegu zaawansowanego raka piersi:

- „Przeżycie bez progresji”: 1. linia leczenia;
- „Przeżycie po progresji”; kolejne linie leczenia aktywnego, najlepsza terapia podtrzymująca;
- „Zgon”; w ostatnich dwóch miesiącach życia pacjentka poddana jest opiece paliatywnej.

Prawdopodobieństwo przebywania w danym stanie modelu wynikające z zastosowania PAL+LET w ramach 1. linii leczenia wyznaczono w oparciu

o parametryczne krzywe przeżycia najlepiej dopasowane do krzywych przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego z badań klinicznych PALOMA-1 i PALOMA-2. Krzywe przeżycia dla technologii alternatywnych wyznaczono poprzez modyfikację krzywych dla PAL+LET o wyznaczone w analizie klinicznej hazardy względne. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych przyjęto z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

W modelowaniu przebiegu choroby odwzorowano polską praktykę leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi (zużyte zasoby oraz koszty jednostkowe dotyczące monitorowania, diagnostyki oraz farmakoterapii).

Zużycie zasobów przyjęto w oparciu o wyniki badań klinicznych, polskie wytyczne leczenia raka piersi, wyniki badania polskiej praktyki klinicznej oraz polskie analizy kosztów.

Oszacowanie kosztów przeprowadzono z dwóch perspektyw:

- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentek (PPP+P);
- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) (PPP).

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o opublikowane polskie analizy kosztów, zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej oraz w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

W modelu przyjęto, że zmiana stanu modelu może wystąpić co 28 dni (cykl modelu).

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

Każdemu ze stanów modelu przypisano użyteczność stanu chorobowego (odpowiadającą jakości życia). Użyteczności pochodziły z badania klinicznego PALOMA-2 oraz przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego opracowań wtórnych (wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych użyteczności).

W celu oceny stabilności wyników analizy ekonomicznej, przeprowadzono analizę wrażliwości w następujących formach:

- deterministyczna analiza wrażliwości: parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności (np. minimum i maksimum); dla wartości z zakresu zmienności obliczono koszt uzyskania dodatkowego QALY; wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozwalają zbadać stopień wpływu zmian wartości poszczególnych parametrów na koszt uzyskania dodatkowego QALY;
- probabilistyczna analiza wrażliwości; parametrom modelu przyporządkowano rozkłady prawdopodobieństwa; probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności stosowania terapii PAL+LET.

Przeprowadzono analizę progową, w której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Ibrance, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progowi opłacalności (130 002 zł/QALY).

Wszystkie obliczenia przeprowadzono w wariacie uwzględniającym wnioskowany instrument podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) oraz w wariacie bez RSS.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- 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;
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki

Analiza podstawowa: PAL+LET vs LET

[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]

[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]

[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]

Wnioski końcowe

Oszacowany koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przekroczył próg 130 002 zł/QALY, jednak leczenie z zastosowaniem terapii palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną, pozwalającą na wydłużenie przeżycia bez progresji oraz poprawę przeżycia całkowitego, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

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 1.5.3. (od str. 3.) (analizy dodatkowe – z dodatkowymi komparatorami: rozdział 1.6. od str. 3.)
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.5.4. (od str. 3.)
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 3.7. (od str. 3.)
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 1.5.3. (od str. 3.) (analizy dodatkowe: rozdział 1.6. od str. 3.)
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.5.3. (od str. 3.) (analizy dodatkowe: rozdział 1.6. od str. 3.)
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.5.3. (od str. 3.) (analizy dodatkowe: rozdział 1.6. od str. 3.)
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 1.5.3. (od str. 3.) (analizy dodatkowe: rozdział 1.6. od str. 3.)
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;	W analizie ekonomicznej oprócz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano również koszt uzyskania dodatkowego roku życia Rozdział 1.5.3. (od str. 3.) (analizy dodatkowe: rozdział 1.6. od str. 3.)
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 1.5.5. (od str. 3.) analizy dodatkowe: 1.6.3. od str. 3. oraz 3.5. od str. 3.)
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 1.4.14. (od str. 3.)
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 1.4. (od str. 3.)
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 (z wykorzystaniem języka programo-

Kryterium	Miejsce w dokumencie
	wania <i>Visual Basic for Applications VBA</i>).
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 (wykazano różnice w wynikach zdrowotnych)
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 1.5. (od str. 3.) (analiza dodatkowa: 1.6. od str. 3.)
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 1.5. (od str. 3.) (analiza dodatkowa: 1.6. od str. 3.)
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 AKL <i>Ibrance + letrozol 2017</i> włączono randomizowane badania kliniczne PALOMA-1 i PALOMA-2, w których wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (palbocyklibu) w pierwszorzędownym punkcie końcowym (przeżycie bez progresji) nad aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi (letrozol), w związku z czym nie zachodzą rzeczzone 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 1.4.6. (od str. 3.)
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 3.8. (od str. 3.)

Kryterium	Miejsce w dokumencie
9. Analiza wrażliwości zawiera:	-----
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdziały 1.4.14. (od str. 3.) oraz 3.3. (od str. 3.)
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.4.14. (od str. 3.)
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. (od str. 3.) (analiza dodatkowa: 1.6. od str. 3.)
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	-----
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 1.4.4. (str. 3.)
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 1.4.4. (str. 3.)
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.4.5. (str. 3.)

Wykaz skrótów

aBC	zaawansowany rak piersi (ang. <i>advanced breast cancer</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
ALT, AIAT	aminotransferaza alaninowa
amp.-strz.	ampułkostrzykawka
ANA	anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AQoL	ocena jakości życia (ang. <i>assessment of quality of life</i>)
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
AST, AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BC	rak piersi (ang. <i>breast cancer</i>)
Bd	brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
blist.	blistier
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDK4/6	kinazy zależne od cyklin 4 i 6. (ang. <i>Cyclin-dependent kinase 4/6</i>)
CEA	analiza koszty-efektywność (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHF	Frank szwajcarski (waluta)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSR	raport z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	dobowa dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
ECHO	echokardiografia
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja do spraw leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	kwestionariusz europejski oceny jakości życia (ang. <i>5-Dimension Euro – Quality of Life Questionnaire questionnaire</i>)
ER	receptor estrogenowy (ang. <i>estrogen receptor</i>)
EVE	ewerolimus
EXE	eksemestan
FSH	hormon folikulotropowy (ang. <i>follicle-stimulating hormone</i>)
FULW	fulwestrant
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GGN	górną granicą normy
GRADE	system oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (ang. <i>the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HER2	ludzki czynnik naskórkowy wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal receptor 2</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSUVs	wartość użyteczności stanu zdrowia (ang. <i>Health State Użyteczność Values</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HTH	hormonoterapia
HUI	indeks użyteczności zdrowia (ang. <i>Health Utilities Index</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IHC	immunohistochemia (ang. <i>ImmunoHistoChemistry</i>)
IS	istotne statystycznie
ISH	hybrydyzacji in situ (ang. <i>in-situ hybridization</i>)
ISPOR	International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research
iv	dożylnie (ang. <i>intravenously</i>)
kaps	kapsułka/kapsułki
laBC	miejscowo zaawansowany rak piersi (ang. <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>)
LET	letrozol
LH	lutropina (ang. <i>luteinizing hormone</i>)
LHRH	gonadoliberyna, hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i>)
lrBC	miejscowo nawracający rak piersi (ang. <i>Locally Recurrent Breast Cancer</i>)
LVEF	wyjściowa wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
mBC	przerzutowy rak piersi (ang. <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
mg	miligram
MGA	octan megestrolu
ml	mililitr
MUGA	angiografia radioizotopowa (ang. <i>multi gated acquisition scan</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów / liczebność badanej grupy
ND	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PAL	palbocyklib
PAL+LET	terapia skojarzona palbocyklib + letrozol
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PF-LY	lata życia bez progresji choroby (ang. <i>progressio-free life years</i>)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PgR	receptor progesteronowy (ang. <i>Progesterone Receptor</i>)

PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań lub analizy: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	punkt
PLD	wyniki dla każdej z pacjentek włączonych do badania (ang. <i>Patient-Level Data</i>)
powl.	powlekana
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALMs	miesiące życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life months</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
r	rok
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	mechanizm podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
sc	podskórnice (ang. <i>subcutaneously</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
SF-6D	6-Dimension Short-Form Health Survey (kwestionariusz oceny jakości życia)
SG	metoda loterii (ang. <i>standard gamble</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
szt.	sztuk
tabl.	tabletki
TAM	tamoksifen
TTO	metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
TWiST	okres bez wystąpienia ciężkiej toksyczności oraz bez objawów choroby (ang. <i>time without severe toxicities or symptoms of progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i>)
ust.	ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	próg opłacalności (ang. <i>willingness to pay</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1. Wstęp

Rak piersi hormonozależny stanowi największy podtyp terapeutyczny tej choroby, obejmując 60-65% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych piersi. W grupie pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi od ponad 50 lat leczenie jest nastawione na wpływ funkcjonowania szlaku sygnałowego receptora estrogenowego. Jednak u znacznej części pacjentek z czasem kształtuje się oporność na blokadę hormonalną, w związku z czym wymagane jest stałe poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych.

Palbocyklib (Ibrance) jest stosunkowo nowym lekiem (zaakceptowany przez FDA w 2015 roku, *FDA 2015*) wskazanym w skojarzeniu z letrozolem w terapii pacjentek chorych na ER+, HER2- raka piersi, które nie otrzymywały wcześniej leczenia hormonalnego, lub u których nastąpiła progresja nie wcześniej niż po 12 miesiącach od zakończenia przedoperacyjnego lub uzupełniającego leczenia hormonalnego (leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe). Palbocyklib to doustny, odwracalny inhibitor kinaz zależnych od cyklin CDK4/6, które odgrywają kluczową rolę w regulacji cyklu podziału komórkowego – inhibicja wspomnianych kinaz prowadzi więc do zaburzenia cyklu podziału komórek, a w konsekwencji do ograniczenia ich proliferacji. Badania na liniach komórkowych wykazały, że efekt ten jest szczególnie wyraźny w komórkach z ekspresją receptorów hormonalnych, a skojarzenie palbocyklibu z terapią antyestrogenową niesie dalsze korzyści, wynikające głównie z ponownej aktywacji białka retinoblastomy (Rb), które również odpowiada za zatrzymanie cyklu podziału komórki (*ChPL Ibrance*).

1.2. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe), wcześniej nie leczonych z powodu zaawansowanego raka piersi, z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2.

Niniejsza analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym – zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) – w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib).

1.3. Problem decyzyjny

1.3.1. Populacja

Charakterystyka populacji jest zgodna z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu leczenia zaawansowanego raka piersi palbocyclobem w skojarzeniu z letrozolem (*Program PAL+LET*):

1. Kryteria kwalifikacji:

- 1.1. Histologiczne rozpoznanie zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe).
- 1.2. Udokumentowana ekspresja receptora estrogenowego oraz brak nadekspresji receptora HER2 (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ (ISH).
- 1.3. Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny według kryteriów RECIST 1.1.
- 1.4. Brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi (według definicji powyżej).
- 1.5. Stan:
 - a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (1 z opcji):
 - uprzednie obustronne usunięcie jajników;
 - spontaniczny (bez innych przyczyn) brak miesiączki przez ostatnie 12 miesięcy;
 - brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH (u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią konieczna jest ocena stężeń estradiolu, FSH i LH nie rzadziej niż co 3 miesiące);
 - b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego. W takim przypadku konieczne jest stosowanie hamowania funkcji jajników za pomocą agonisty LHRH.
- 1.6. Stan sprawności 0-2 według WHO.
- 1.7. Prawidłowe wskaźniki czynności szpiku;
 - granulocyty $>1,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9 /\text{L}$);
 - płytki $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9 /\text{L}$);
 - hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ (90 g/L).
- 1.8. Brak znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby:
 - kreatynina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub $\text{GFR} \geq 60 \text{ mL/min}$;
 - bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ($\leq 3,0 \times \text{GGN}$ w przypadku potwierdzonego zespołu Gilberta);
 - AST i ALT $\leq 3 \times \text{GGN}$ ($\leq 5,0 \times \text{GGN}$ w przypadku przerzutów do wątroby).

2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:
 - 2.1. Obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia lub nasilonych dolegliwości, które nie mogą być kontrolowane innymi metodami (np. paliatywną radioterapią).
 - 2.2. Obecność objawowych przerzutów do centralnego układu nerwowego (w tym opon mózgowo-rdzeniowych) (dopuszczalne jest włączanie chorych po leczeniu miejscowym przerzutów do mózgu – leczenie chirurgiczne, radioterapia), bez klinicznych cech progresji i nie wymagających leczenia przeciwozrętkowego (dopuszczalne jest stosowanie stabilnych dawek leków przeciwpadaczkowych – o ile nie znajdują się one na liście leków, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem).
 - 2.3. Wznowa/progresja w trakcie przedoperacyjnego lub uzupełniającego leczenia hormonalnego z użyciem niesteroidowego inhibitora aromatazy (letrozol, anastrozol) lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.
 - 2.4. Wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6.
 - 2.5. Konieczność stosowania leków, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem.
 - 2.6. Współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.
 - 2.7. Nadwrażliwość na letrozol, palbocyklib lub jakikolwiek inny składnik leku.

Kryteria kwalifikacji oraz kryteria uniemożliwiające udział w programie są zbieżne z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Ibrance (*ChPL Ibrance*) oraz z kryteriami włączenia do badań klinicznych PALOMA-1 (*Finn 2015*) i PALOMA-2 (*Finn 2016*).

1.3.2. Oceniana interwencja

W populacji chorych kwalifikujących się do 1. linii leczenia ocenianą interwencją w ramach zaawansowanego raka piersi była terapia skojarzona palbocyklib + letrozol (PAL+LET) według następującego dawkowania:

- palbocyklib (PAL) w dawce 125 mg raz na dobę, doustnie (w postaci tabletek) przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni;
- letrozol (LET) w dawce 2,5 mg raz na dobę, podawany doustnie (w postaci tabletek) w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu).

Modyfikacja dawki produktu leczniczego Ibrance jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji. Pierwsze zmniejszenie dawki oznacza podanie dawki 100 mg/dobę. Drugie

zmniejszenie dawki oznacza podanie dawki 75 mg/dobę. Jeśli konieczne byłoby dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie. (*ChPL Ibrance*)

Leczenie skojarzone palbocyklibem i letrozolem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych zdarzeń o istotnym znaczeniu klinicznym, które nie ustępują po zastosowaniu przerwy w leczeniu oraz redukcji dawki leku.

Powyższy schemat dawkowania jest zgodny z:

- wnioskowanym programem lekowym leczenia zaawansowanego raka piersi palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem (*Program PAL+LET*);
- charakterystyką produktu leczniczego Ibrance (*ChPL Ibrance*);
- charakterystyką produktu leczniczego Aromek, zawierającego letrozol (*ChPL Aromek*)¹;
- badaniami klinicznymi PALOMA-1 (*Finn 2015*) i PALOMA-2 (*Finn 2016*).

1.3.3. Komparatory

W populacji chorych kwalifikujących się do 1. linii leczenia w ramach zaawansowanego raka piersi uwzględniono następujące komparatory (technologie alternatywne):

- analiza główna:
 - Letrozol (LET) podawany w dawce 2,5 mg raz na dobę, doustnie (w postaci tabletek), w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu).
Schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Aromek*) oraz z badaniami klinicznymi PALOMA-1 (*Finn 2015*) i PALOMA-2 (*Finn 2016*).
Letrozol jest optymalną technologią alternatywną w związku z faktem, że istnieją randomizowane badania kliniczne (RCT) PALOMA-1 i PALOMA-2, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol vs letrozol. Ważny jest również znaczący udział pacjentek stosujących letrozol spośród całej populacji docelowej (1. linia leczenia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi) – [REDACTED]
- analizy dodatkowe:
 - Tamoksyfen (TAM) podawany w dawce 20 mg raz na dobę doustnie (w postaci tabletek), w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu).
Schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Tamoxifen-Egis*)² oraz z polskimi wytycznymi leczenia raka piersi (*PTOK 2015a*).

¹ Inne produkty lecznicze zawierające letrozol, refundowane w Polsce zawierają analogiczny schemat dawkowania (według wyszukiwarki <http://leki.urpl.gov.pl/>, data dostępu 26.04.2017).

Nie odnaleziono badań RCT porównujących palbocyklib+letrozol vs tamoksyfen, jednak możliwe było przeprowadzenie analizy pośredniej poprzez wspólny komparator (letrozol) (*AKL Ibrance + letrozol 2017*). W związku z powyższym tamoksyfen uwzględniono jako komparator dodatkowy. [REDACTED]

- Anastrozol (ANA) podawany w dawce 1 mg raz na dobę doustnie (w postaci tabletek), w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu).

Schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Atrozol*)³. Anastrozol należy do niesteroidowych inhibitorów aromatazy, do których należy również letrozol.

Nie odnaleziono badań RCT porównujących palbocyklib+letrozol vs anastrozol, możliwe było jednak przeprowadzenie analizy pośredniej poprzez wspólne komparatory (palbocyklib+letrozol vs letrozol → letrozol vs tamoksyfen → tamoksyfen vs anastrozol) (*AKL Ibrance + letrozol 2017*). W związku z powyższym anastrozol został uwzględniony jako komparator dodatkowy. [REDACTED]

- Eksemestan podawany w dawce 25 mg raz na dobę, podawany w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu).

Schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Etadron*)⁴. Eksemestan należy do steroidowych inhibitorów aromatazy. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (*ChPL Etadron*) oraz wskazaniami refundacyjnymi (*MZ 26/04/2017*) eksemestan może być stosowany i refundowany w II rzucie hormonoterapii (tj. u pacjentek stosujących uprzednio hormonoterapię w ramach zaawansowanego raka piersi lub w stadiach wcześniejszych).

Nie odnaleziono badań RCT porównujących palbocyklib+letrozol vs eksemestan, możliwe było jednak przeprowadzenie analizy pośredniej poprzez wspólne komparatory (*AKL Ibrance + letrozol 2017*). W związku z powyższym eksemestan został uwzględniony jako komparator dodatkowy. Udziały eksemestanu w liczbie leczonych pacjentek w ramach 1. linii leczenia za-

² Inne produkty lecznicze zawierające tamoksyfen, refundowane w Polsce zawierają analogiczny schemat dawkowania (według wyszukiwarki <http://leki.urpl.gov.pl/>, data dostępu 26.04.2017).

³ Inne produkty lecznicze zawierające anastrozol, refundowane w Polsce zawierają analogiczny schemat dawkowania (według wyszukiwarki <http://leki.urpl.gov.pl/>, data dostępu 26.04.2017).

⁴ Inne produkty lecznicze zawierające eksemestan, refundowane w Polsce zawierają analogiczny schemat dawkowania (według wyszukiwarki <http://leki.urpl.gov.pl/>, data dostępu 26.04.2017).

awansowanego raka piersi kształtują się na bardzo niskim poziomie [REDACTED]

Szczegółowy opis wyboru technologii alternatywnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Ibrance + letrozol 2017).

1.3.4. Wyniki – koszty oraz efekty zdrowotne

Wynikami analizy ekonomicznej są koszty oraz wyniki zdrowotne wynikające ze stosowania porównywanych technologii medycznych:

- łączne koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę z uwzględnieniem następujących kosztów: leki (1. linia leczenia oraz linie kolejne, leczenie zdarzeń niepożądanych, najlepsze leczenie podtrzymujące, opieka paliatywna), podanie leków (wizyty ambulatoryjne), monitorowanie stanu chorej (wizyty ambulatoryjne, badania diagnostyczne);
- łączne wyniki zdrowotne w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę:
 - łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*);
 - łączna liczba lat życia bez progresji choroby (PF-LY; ang. *Progressio-Free Life Years*);
 - łączna liczba lat życia (LY; ang. *Life Years*).

1.3.5. Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) i wnioskowanie warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Ibrance (palbocyklib) nie podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 26/04/2017).

Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib).

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

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

1.4. Metodyka

1.4.1. Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy. Model globalny został przygotowany przez firmę Mapi (<http://mapigroup.com/>) w sposób umożliwiający wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju. Autorzy niniejszej analizy wprowadzili następujące zmiany w modelu, służące dostosowaniu modelu do polskich realiów:

- wprowadzono odpowiadające warunkom polskim dane wejściowe, dotyczące kosztów i zużycia zasobów (wymóg zgodny z MZ 02/04/2012 i wytycznymi AOTMiT 2016);
- wprowadzono obowiązujące w Polsce wysokości stóp dyskontowania dla kosztów oraz wyników zdrowotnych (wymóg zgodny z MZ 02/04/2012 i wytycznymi AOTMiT 2016);
- uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy (wymóg zgodny z MZ 02/04/2012 i wytycznymi AOTMiT 2016);
- wprowadzono korektę do połowy cyklu (wymóg zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016);
- uwzględniono wyniki analizy klinicznej (AKL *Ibrance + letrozol 2017*), w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol u chorych na zaawansowanego hormonozależnego raka piersi; przeprowadzenie analizy klinicznej AKL *Ibrance + letrozol 2017* poprzedziło niniejszą analizę ekonomiczną; analiza kliniczna AKL *Ibrance + letrozol 2017* stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ibrance; (wymóg zgodny z MZ 02/04/2012 i wytycznymi AOTMiT 2016).

Model spełnia wymogi związane z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej w warunkach polskich. Analizę wykonano według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (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 (MZ 02/04/2012).

1.4.2. Technika analityczna

W analizie klinicznej AKL *Ibrance + letrozol 2017* wykazano istotne różnice w ocenie skuteczności (mierzonej przeżyciem bez progresji oraz przeżyciem całkowitym) i w profilu bezpieczeństwa (mierzonego prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych) dla stosowania terapii skoja-

rzanej palbocyklib+letrozol w porównaniu z technologiami alternatywnymi aktualnie refundowanymi w Polsce.

Różnice w czasie przeżycia bez progresji oraz w prawdopodobieństwie występowania zdarzeń niepożądanych wpływają na jakość życia (*Paracha 2016*), natomiast różnice w czasie przeżycia całkowitego znajdują bezpośrednie przełożenie na różnice w oczekiwanej długości życia. Różnice w jakości życia oraz długości przeżycia przekładają się na różnicę w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), przypadających na jedną uśrednioną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim. Różnice w skuteczności oraz bezpieczeństwie znajdują również odzwierciedlenie w zasobach zużytych w przebiegu leczenia chorej, a co za tym idzie – różne są koszty (np. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki paliatywnej; jeśli u mniejszego odsetka wystąpi progresja, różne są koszty monitorowania stanu chorej po wystąpieniu progresji).

Wszystko powyższe sprawia, że w celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych wymagane jest modelowanie, w którym przeprowadzona została symulacja przebiegu życia chorych od momentu rozpoczęcia leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol albo technologiami alternatywnymi, aż do momentu śmierci. Szczegółowe założenia dotyczące modelowania przedstawiono w rozdziale 1.4.7. *Model ekonomiczny* (od str. 3.)

W ramach modelowania przeprowadzana została symulacja przebiegu życia chorych zgodnych z charakterystyką populacji, której dotyczy wnioski o objęcie refundacją produktu leczniczego Ibrance. Symulacja przebiegu życia chorych przeprowadzana jest dwukrotnie (dla identycznej grupy pacjentek):

- pacjentki rozpoczynają leczenie terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol, a dalszy przebieg leczenia/przeżycia zależy od wyników leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol;
- pacjentki rozpoczynają leczenie technologią alternatywną, a dalszy przebieg leczenia/przeżycia zależy od wyników leczenia technologią alternatywną.

W trakcie symulacji generowane są koszty oraz wyniki zdrowotne (np. lata życia skorygowane o jakość, QALY), związane z dożywotnim przebiegiem choroby w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę. Ostatecznym wynikiem analizy ekonomicznej jest inkrementalny współczynnik kosztowo-żyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), interpretowany jako koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu technologii alternatywnej przez terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol u jednej typowej chorej. Wartość współczynnika ICUR obliczana jest ze wzoru:

$$ICUR [zł/QALY] = \frac{Koszt_{palbocyklib+letrozol} - Koszt_{technologia\ alternatywna}}{QALY_{palbocyklib+letrozol} - QALY_{technologia\ alternatywna}}$$

W analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące rodzaje analizy wrażliwości:

- jedno- i wielokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości;
parametrom modelu przypisano zakresy zmienności (np. minimum oraz maksimum szacowanego miesięcznego kosztu opieki paliatywnej), a następnie obliczono wartości współczynnika ICUR dla zakresów zmienności poszczególnych parametrów modelu (np. dla minimum oraz maksimum szacowanego miesięcznego kosztu opieki paliatywnej); deterministyczna analiza wrażliwości pozwoliła zbadać wpływ zmiany wartości poszczególnych parametrów na wyniki analizy ekonomicznej;
- probabilistyczna analiza wrażliwości;
parametrom modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa (np. przyjęto, że miesięczny koszt opieki paliatywnej cechuje się rozkładem Gamma o wartości średniej na poziomie wartości z analizy podstawowej oraz 95% CI przyjętym na poziomie minimum – maksimum z deterministycznej analizy wrażliwości); probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności terapii skojarzonej palbocycylib+letrozol przy uwzględnieniu ustawowej wysokości progu opłacalności.

Analizę ekonomiczną oraz deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla każdej z perspektyw ekonomicznych, przy czym w każdej z perspektyw ekonomicznych przeprowadzono obliczenia w dwóch wariantach – z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Ibrance oraz bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka.

Przeprowadzono analizę progową, w której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Ibrance, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progowi opłacalności (130 002 zł/QALY). Pierwszym etapem obliczeń w analizie progowej było wyznaczenie kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Ibrance, dla której to kwoty koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności. W drugim etapie rzezoną kwotę refundacji pomniejszono o marżę hurtową oraz podatek VAT, uzyskując cenę zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Ibrance. Powyżej opisany etap pierwszy służył obliczeniu progowego kosztu refundacji w wariantach z RSS oraz bez RSS (progowe koszty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego w wariacie z RSS i bez RSS są sobie równe). Etap drugi możliwy był do przeprowadzenia jedynie w wariacie bez RSS.

[Redacted text block]

1.4.3. Ustawowa wysokość progu opłacalności

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną (opłacalną) 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*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 130 002 zł ($3 \times 43\,334$ zł; *GUS 31/10/2016*).

1.4.4. Perspektywa analizy

W analizie przeprowadzono obliczenia z dwóch perspektyw ekonomicznych:

- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentek (PPP+P);
- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) (PPP).

W zakresie kosztów utraconej produktywności spowodowanej rakiem piersi dostępne są dane zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dotyczące absencji chorobowej oraz rent z tytułu niezdolności do pracy (*Nojszewska 2016*). Rzeczone dane dotyczą całkowitej populacji chorych na raka piersi, bez rozróżnienia na stopień zaawansowania choroby, linię leczenia ani zastosowaną terapię, w związku z czym dane te nie mogą zostać uwzględnione w niniejszej analizie. Przeprowadzenie symulacji przebiegu choroby wymagałoby przyjęcia danych dotyczących utraconej produktywności z rozróżnieniem na stopień zaawansowania oraz linię leczenia; w związku z brakiem takich danych perspektywa społeczna nie została uwzględniona w analizie.

1.4.5. Horyzont czasowy

Przebieg choroby został przeprowadzony do momentu zgonu. Przyjęto, że horyzontowi dożywotniemu odpowiada 30-letni horyzont czasowy. Zgodnie z *MZ 02/04/2012* i wytycznymi *AOTMiT 2016*, przyjęty horyzont pozwolił oszacować wszystkie istotne skutki (wyrażone w kosztach oraz QALY) wynikające z zastosowania terapii skojarzonej palbocycylib+letrozol oraz technologii alternatywnych w horyzoncie dożywotnim.

Mediana wieku pacjentek włączonych do badań klinicznych PALOMA-1 i PALOMA-2 przekroczyła 60 rok życia (w zależności od ramienia badania wyniosła: od 61 roku życia do 64 roku życia; *Finn 2015, Finn 2016*). Horyzont 30-letni oznacza modelowanie przebiegu życia do przekroczenia 90. roku życia. Przyjęte w modelu ekstrapolowanie wyników badań klinicznych wskazuje, że w ramach 1. linii leczenia zaawansowanego raka piersi do końca 30. roku horyzontu czasowego modelowania przeżyje (odsetki pochodzą z modelu, z arkuszy „SemiMarkov Palbo” i „SemiMarkov Comp”):

- 1,9% pacjentek leczonych terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol w ramach 1. linii;
- 0,7% pacjentek leczonych letrozolem;
- 0,9% pacjentek leczonych anastrozolem;
- 0,8% pacjentek leczonych tamoksyfenem;
- 0,4% pacjentek leczonych eksemestanem.

Powyższe odsetki są bliskie zeru, w związku z czym zasadne jest przyjęcie, że horyzont 30-letni pozwala oszacować wszystkie istotne dożywotnie koszty oraz wyniki zdrowotne wynikające z dożywotnego przebiegu raka piersi.

1.4.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej 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*).

1.4.7. Model ekonomiczny

1.4.7.1. Struktura modelu

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych skonstruowany został model z wyróżnieniem trzech rozłącznych stanów, w których może przebywać chora:

- „Przeżycie bez progresji”: 1. linia leczenia;
- „Przeżycie po progresji”; kolejne linie leczenia aktywnego, najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, ang. *best supportive care*);
- „Zgon”; przyjęto, że w ostatnich dwóch miesiącach życia pacjentka poddana jest opiece paliatywnej.

Horyzont czasowy został podzielony na cykle modelu (28-dniowe odcinki czasu). Należy mieć na uwadze, że cykl modelu i cykl terapii nie są pojęciami zamiennymi: cykl modelu jest odcinkiem

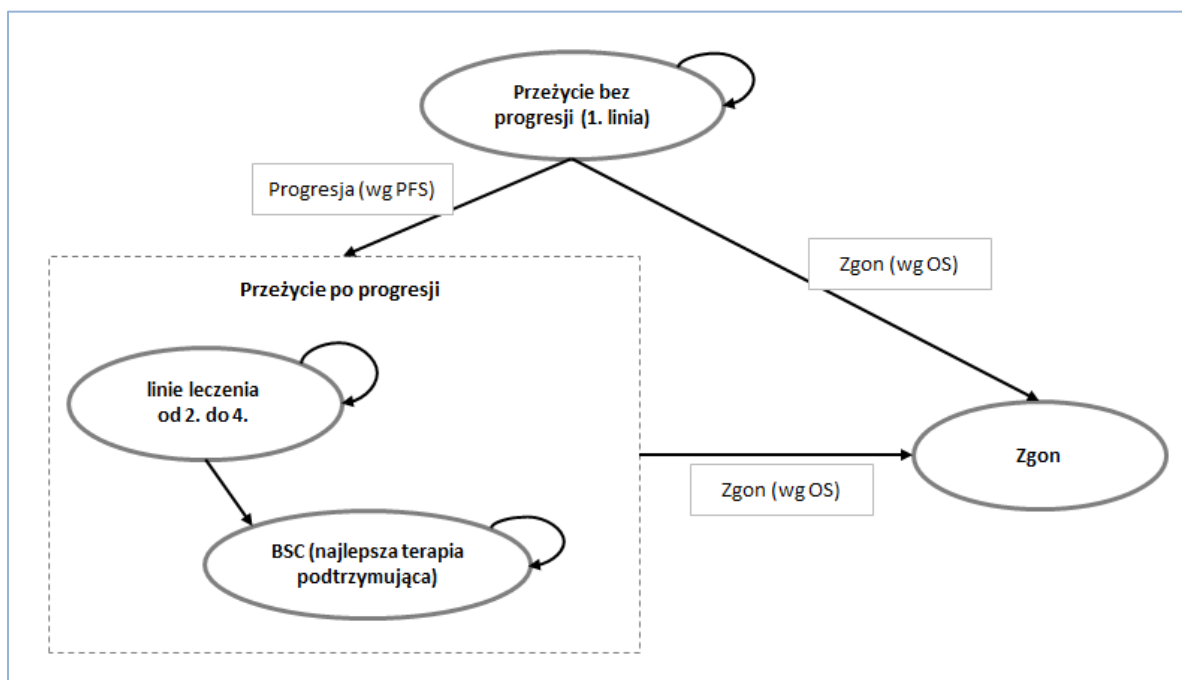
czasu wyznaczającym częstotliwość zdarzeń w modelu (np. w modelu prawdopodobieństwo wystąpienia progresji wyznaczone jest na koniec 28-dniowych okresów czasu), natomiast cykl terapii jest okresem, na który składa się schemat podania leków, który to schemat powtarzany jest w każdym cyklu terapii (np. 28-dniowy cykl terapii może oznaczać, że przez 21 dni stosowany jest lek, następnie przez 7 dni ma miejsce przerwa w podawaniu leku, po czym rozpoczynany jest kolejny 28-dniowy cykl terapii; dla porównania: większość schematów chemioterapii stosowanych w zaawansowanym raku piersi podawana jest w 21-dniowych cyklach leczenia; *PTOK 2015a*). W niniejszej analizie, gdy będzie mowa o cyklu określone zostanie czy mowa jest o cyklu terapii czy cyklu modelu. Jednemu cyklowi modelu odpowiada okres 28 dni. W danym cyklu modelu pacjentka może znajdować się tylko w jednym stanie modelu. Pacjentka może przejść do innego stanu jedynie z początkiem następnego cyklu modelu. Okres 28 dni jest odpowiednim przedziałem czasu, w którym mogą nastąpić zmiany stanu, co wynika z następujących aspektów:

- jeden cykl leczenia palbocyklibem trwa 28 dni: zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni (*ChPL Ibrance*);
- w programie lekowym dla palbocyklibu zalecane jest aby podstawowe badania w zakresie monitorowania stanu chorej (morfologia krwi z rozmazem) były przeprowadzane co cykl (*Program PAL+LET*);
- okres 28 dni jest okresem czasu, pozwalającym wiarygodnie odwzorować przebieg choroby (zmiany stanów modelu), uwzględniając częstości stwierdzenia progresji lub zgonu zobrazowane krzywymi Kaplana-Meiera w badaniach klinicznych PALOMA-1 (*Finn 2015*) i PALOMA-2 (*Finn 2016*).

Przyjęto, że w rok składa się z 13,04 cykli modelu (obliczone jako: 365,25 dni w skali roku / 28 dni składających się na cykl modelu).

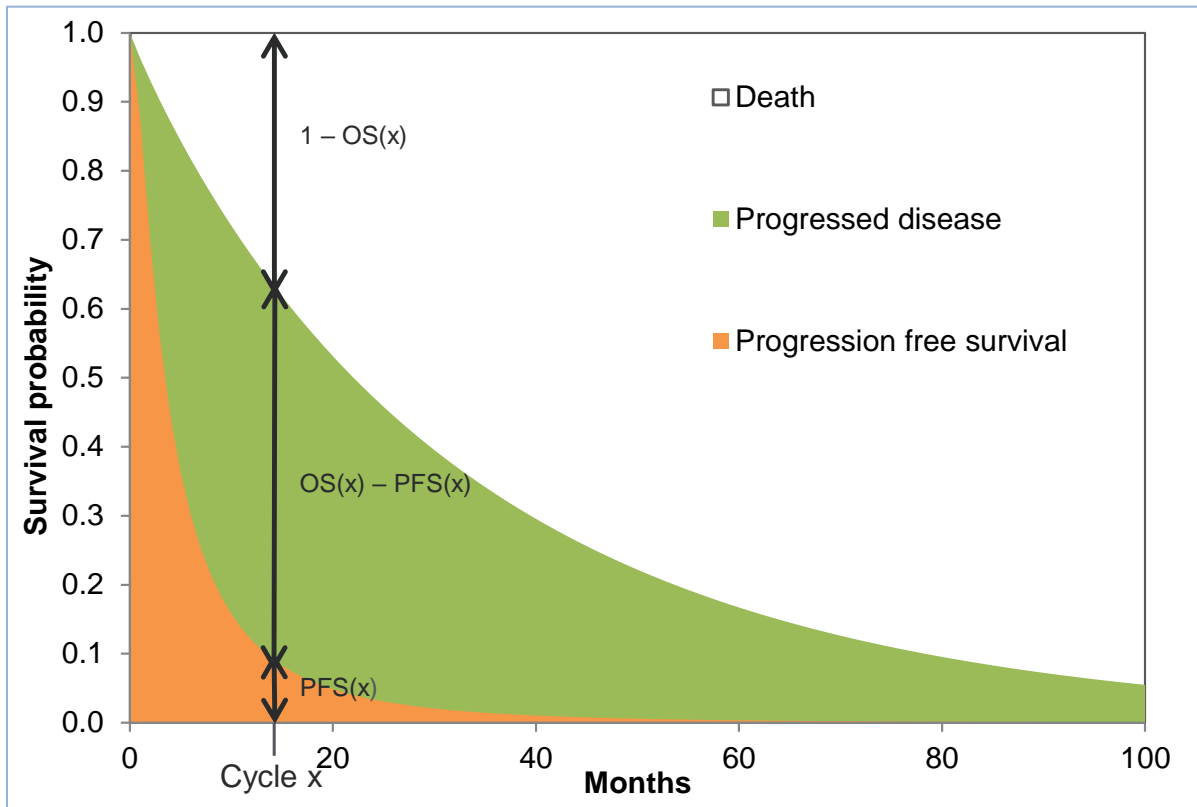
Wykres 1 przedstawia schemat modelu służącego przeprowadzeniu symulacji przebiegu życia chorych z populacji docelowej.

Wykres 1. Schemat modelu przebiegu życia chorej na zaawansowanego hormonozależnego raka piersi.



W modelu zastosowano obliczenia bazujące na metodzie „powierzchni pod krzywą” (dotyczy to krzywej przeżycia bez progresji PFS oraz krzywej przeżycia całkowitego OS). W metodzie tej, powierzchnie pod krzywymi (PFS, OS) pozwalają wyznaczyć odsetek pacjentek znajdujących się w danym cyklu modelu w poszczególnych stanach modelu („Przeżycie bez progresji”, „Przeżycie po progresji”, „Zgon”). Przykład wykorzystania metody „powierzchni pod krzywą” przedstawia Wykres 2. Przykładowo, w cyklu modelu „x” odsetek pacjentek w stanie „Przeżycie bez progresji” (na wykresie jest to obszar „*Progression-free survival*” zaznaczony kolorem pomarańczowym) jest odczytany z krzywej przeżycia PFS. Odsetek pacjentek znajdujących się w stanie „Przeżycie po progresji” (obszar „*Progressed disease*” zaznaczony kolorem zielonym) obliczony jest jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentek (odczytanym z krzywej przeżycia całkowitego OS), które dożyły do cyklu modelu „x” i odsetkiem pacjentek bez progresji choroby (stan modelu „Przeżycie bez progresji”). Skumulowany odsetek pacjentek, które zmarły (w cyklu modelu „x” albo wcześniej; na wykresie jest to obszar biały) jest obliczany jako różnica pomiędzy 100% i odsetkiem pacjentek, które dożyły do cyklu modelu „x”.

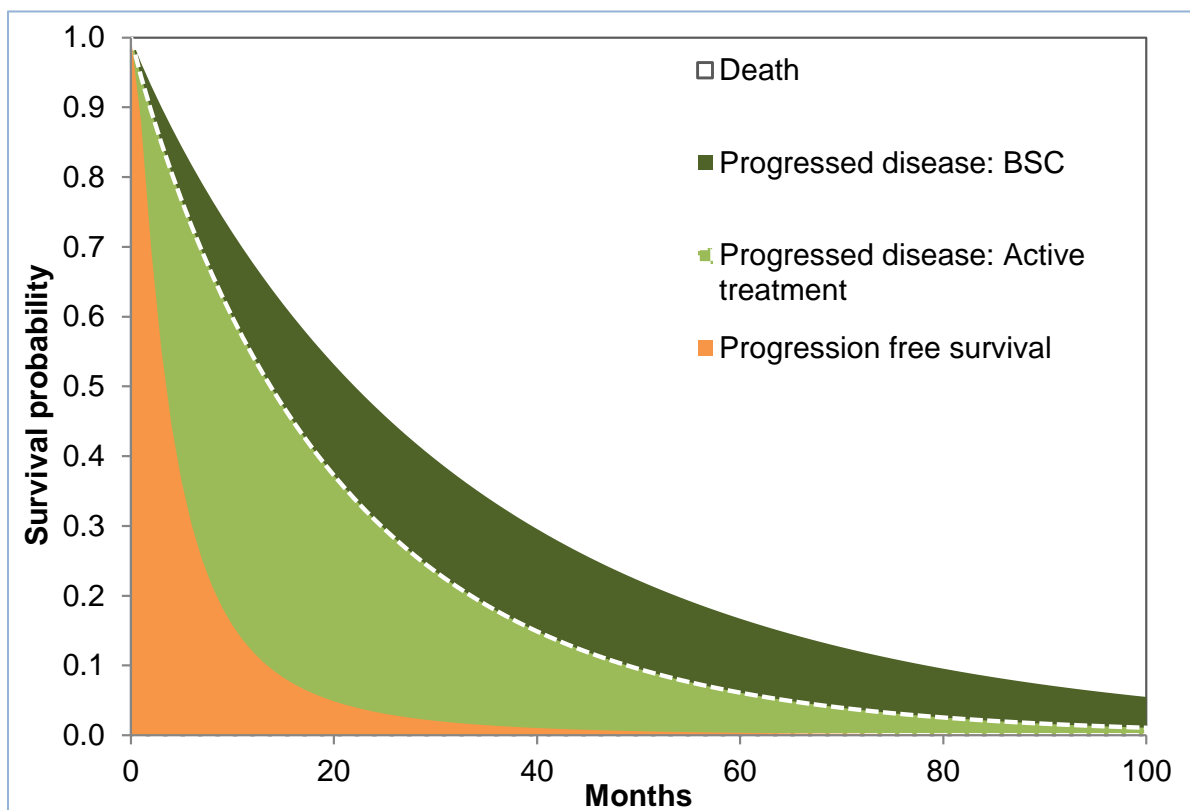
Wykres 2. Schemat wyznaczania prawdopodobieństw przebywania pacjentki w danym stanie modelu, z wykorzystaniem krzywych przeżycia (PFS, OS).



W modelu przyjęto, że pacjentkom w stanie „Przeżycie po progresji” może zostać przypisany jeden z podstanów: „linie leczenia od 2. do 4.” (leczenia aktywne, ang. „*active treatment*”) albo „BSC” (najlepsza terapia podtrzymująca, ang. *Best Supportive Care*). [REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 3. Schemat krzywych przeżycia z uwzględnieniem stanów modelu „Przeżycie bez progresji”, „Przeżycie po progresji” (z podstanami „leczenie aktywne” oraz „najlepsze leczenie podtrzymujące”), „Zgon”.



Przebywanie przez jeden cykl modelu w danym stanie modelu generuje:

- 0,077 roku życia (obliczone jako: $1 / 365,25$ dni w roku / 28 dni w cyklu modelu) skorygowanego o jakość (obliczonego jako 0,077 roku \times użyteczność w danym stanie);
- koszty w przeliczeniu na cykl modelu przypisane do danego stanu modelu.

Tabela 2 przedstawia zestawienie przyjętych parametrów kosztowych uwzględnionych w modelu.

Tabela 2. Zestawienie przyjętych parametrów kosztowych uwzględnionych w modelu.

Stan modelu	Składowa kosztu	Źródło danych o kosztach
„Przeżycie bez progresji”	koszty palbocyklibu / technologii alternatywnej	<ul style="list-style-type: none"> • cena palbocyklibu: zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji; • ceny technologii alternatywnych: w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych
	koszty podania palbocyklibu / technologii alternatywnej	<ul style="list-style-type: none"> • koszty jednostkowe wyznaczono w oparciu o aktualne zarządzenia Prezesa NFZ określające warunki realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej
	koszty monitorowania leczenia palbocyklibem / technologią alternatywną	<ul style="list-style-type: none"> • koszty jednostkowe wyznaczono w oparciu o aktualne zarządzenia Prezesa NFZ określające warunki realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej
	koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem palbocyklibem / technologią alternatywną	<ul style="list-style-type: none"> • opublikowane polskie analizy kosztów leczenia działań niepożądanych (odnalezione w ramach przeglądu piśmiennictwa, zobacz rozdział 2.5. , str. 99.); • w oparciu o aktualne zarządzenia Prezesa NFZ określające warunki realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej (dotyczy zdarzeń niepożądanych)

Stan modelu	Składowa kosztu	Źródło danych o kosztach
		danych nie uwzględnionych w odnalezionych analizach kosztów)
	koszt monitorowania pomiędzy zakończeniem leczenia a progresją (przejściem do stanu „Przeżycie po progresji”)	<ul style="list-style-type: none"> koszty jednostkowe wyznaczono w oparciu o aktualne zarządzenia Prezesa NFZ określające warunki realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej
„Przeżycie po progresji”	koszty leczenia aktywnego: leki, podanie leków, monitorowanie przebiegu leczenia	<ul style="list-style-type: none"> przeprowadzono przegląd systematyczny analiz kosztów leczenia raka piersi w Polsce w ramach 2. lub kolejnych linii leczenia (zobacz rozdział 1.1. str. 3.); odnaleziona analiza (MAHTA 2016) przedstawiała oszacowanie jedynie 2. linii leczenia u pacjentek ER+/HER2-; [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] koszty leków przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych; koszty podania leków oraz monitorowania przebiegu leczenia przyjęto w oparciu o aktualne zarządzenia Prezesa NFZ określające warunki realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej
	koszty najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC): monitorowanie stanu chorej prowadzone przez poradnię onkologiczną	<ul style="list-style-type: none"> w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz kosztów leczenia raka piersi w Polsce w ramach 2. lub kolejnych linii leczenia (zobacz rozdział 1.1. str. 3.) odnaleziono analizę (MAHTA 2016), w której oszacowano koszty opieki w stanie terminalnym z podziałem na miejsce pobytu chorej (hospicjum domowe, hospicjum stacjonarne, oddział szpitalny, dom opieki społecznej). Zużycie zasobów przyjęto w oparciu o badanie ankietowe wśród trzech ekspertów, koszty przyjęto w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ oraz wykazy leków refundowanych. W brytyjskiej analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania palbocyklibu u chorych na zaawansowanego raka piersi odnaleziono schemat monitorowania w stanie BSC (NICE 2017). Poprzez fakt, że według rzeczonych wytycznych pacjentka przebywa w domu, schemat ten jest zbliżony do schematu opieki w domu pod opieką hospicjum domowego oszacowanego w analizie MAHTA 2016.
„Zgon”	w dwóch ostatnich miesiącach życia pacjentka poddana jest opiece paliatywnej	<ul style="list-style-type: none"> koszty z analizy ekonomicznej MAHTA 2016; zużycie zasobów przyjęto w oparciu o badanie ankietowe wśród trzech ekspertów, koszty przyjęto w oparciu o zarządzenia Prezesa NFZ oraz wykazy leków refundowanych; w skład opieki paliatywnej wchodzi: pobyt w szpitalu/hospicjum/domu opieki społecznej, leczenie żywieniowe, radioterapia paliatywna, leczenie przeciwbólowe, opieka psychologa oraz rehabilitacja

Generowane w kolejnych cyklach modelu koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY) zsumowano uzyskując w ten sposób łączny koszt oraz łączną liczbę lat życia skorygowanych o jakość w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę w horyzoncie dożywotnym.

1.4.7.2. Uzasadnienie przyjętej metody modelowania

Za poprawnością zastosowanej metodologii modelowania przemawiają następujące argumenty:

- Bezpośrednie wykorzystanie wyników randomizowanych badań klinicznych w zakresie skuteczności ocenianej przeżyciem bez progresji (PFS) oraz przeżyciem całkowitym (OS);

- Uwzględnienie kolejnych linii leczenia chorych na zaawansowanego hormonozależnego raka piersi;
- Duża liczba informacji wynikowych: oprócz wyników podstawowych (tj. kosztów całkowitych oraz lat życia skorygowanych o jakość) dostępne są również składowe wyników głównych (tj. koszty w podziale na poszczególne parametry kosztowe uwzględnione w modelu oraz lata życia bez progresji oraz lata życia ogółem).

Zastosowana metodologia modelowania cechuje się również pewnymi ograniczeniami oraz wymaganiami:

- Wymagany jest komplet danych dotyczących przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

W ramach modelowania uwzględniono krzywe Kaplana-Meiera (dotyczące PFS i OS) z randomizowanych badań klinicznych. Krzywe Kaplana-Meiera nie obejmowały dożywotniego horyzontu czasowego, zapewniającego wystąpienie wszystkich punktów końcowych (progresja albo zgon), w związku z czym wykorzystano ogólnie akceptowane i stosowane reguły zapewniające wiarygodne ekstrapolowanie (prognozowanie) przyszłych wyników w oparciu o wcześniejszy przebieg choroby.

- W stanie „Przeżycie po progresji” uwzględnionych jest kilka schematów leczenia bez rozróżnienia na efektywność kliniczną poszczególnych schematów.

Czas jaki pacjentka przebywa w stanie „Przeżycie bez progresji” jest obliczony jako różnica pomiędzy przeżyciem ogólnym i przeżyciem bez progresji. Należy zaznaczyć, że w przeżyciu ogólnym uwzględniona jest skuteczność różnych technologii medycznych stosowanych w następnych liniach leczenia u poszczególnych chorych włączonych do badań klinicznych, w związku z czym brak uwzględnienia w modelu różnicowania wyników zdrowotnych w zależności od schematu leczenia zastosowanego w kolejnych liniach leczenia nie powinien generować znaczącej niepewności odnośnie wiarygodności modelowania.

- Modelowanie uwzględniające dużą liczbę aspektów związanych z rzeczywistą praktyką kliniczną wymaga dużej liczby wiarygodnych danych lub założeń:
 - wykorzystano polskie taryfikatory opłat za leki oraz wyceny świadczeń opieki medycznej w ramach kontraktów z płatnikiem publicznym;
 - zużycie zasobów ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych, wytyczne leczenia chorych w zaawansowanym raku piersi oraz opublikowane polskie analizy kosztów;
 - dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych oraz analizy klinicznej poprzedzającej przeprowadzenie analizy ekonomicznej;
 - w sytuacji gdy wymagane było przyjęcie jednego założenia spośród wielu dostępnych, dołożono starań aby przyjąć założenia konserwatywne, tj. założenia faworyzujące technologię alternatywną.

1.4.8. Charakterystyka populacji docelowej

Tabela 3 przedstawia charakterystykę populacji włączonej do badań PALOMA-1 i PALOMA-2. Z rze-
czonych badań pochodzą wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa uwzględnione w mode-
lu, w związku z czym charakterystyka populacji z badań klinicznych jest jednocześnie charakterystyką
populacji w niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 3. Charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych PALOMA-1 i PALOMA-2.

	Badanie PALOMA-1 (Finn 2015)		Badanie PALOMA-2 (Finn 2016)	
	Palbocyklib + letrozol	Letrozol	Palbocyklib + letrozol	Letrozol
Ogólne kryteria włączenia do badania	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją ER+/HER2-; bez wcześniejszego leczenia systemowego raka piersi zaawansowanego			
Liczba chorych	84	81	444	222
Wiek [mediana]	63 (zakres: 41-89)	64 (zakres: 38-84)	62 (zakres: 30-89)	61 (zakres: 28-88)
ECOG				
0	46 (55%)	45 (56%)	257 (57,9%)	102 (45,9%)
1	38 (45%)	36 (44%)	178 (40,1%)	117 (52,7%)
2	-	-	9 (2,0%)	3 (1,4%)
Stadium zaawansowania w momencie włączenia do badania				
III	2 (2%)	1(1%)	Bd	Bd
IV	82 (98%)	80% (99%)	Bd	Bd
Przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. <i>disease-free interval</i>)				
Nowozdiagnozowana choroba (w stadium uogólnionym)	Bd	Bd	167 (37,6%)	81 (36,5%)
≤12 miesięcy	Bd	Bd	99 (22,3%)	48 (21,6%)
>12 miesięcy	Bd	Bd	178 (40,1%)	93 (41,9%)
≤12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwan- towej do nawrotu lub nowozdiagnozowana choroba (w stadium zaawansowanym)	59 (70%)	51 (63%)	Bd	Bd
>12 miesięcy od zakoń- czenia terapii adjuwan- towej do nawrotu	25 (30%)	30 (37%)	Bd	Bd
Nowozdiagnozowana choroba (w stadium zaawansowanym)	44 (52%)	37 (46%)	Bd	Bd

Tabela została sporządzona w oparciu o dostępne dane z badań PALOMA-1 (Finn 2015) i PALOMA-2 (Finn 2016).
Akronim: Bd – brak danych.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (*Program PAL+LET*) są zbieżne z charakterystyką populacji włączonej do badań klinicznych PALOMA-1 (*Finn 2015*) i PALOMA-2 (*Finn 2016*).

1.4.9. Skuteczność kliniczna (przeżycie bez progresji PFS, przeżycie całkowite OS)

Punktem wyjścia do modelowania przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) były wyniki dotyczące skuteczności klinicznej z randomizowanych badań klinicznych: PALOMA-1 i PALOMA-2. Dla terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol (PAL+LET) krzywe przeżycia wyznaczono w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badań PALOMA-1 i PALOMA-2, natomiast krzywe przeżycia dla technologii alternatywnych (letrozol, anastrozol, tamoksyfen, eksemestan) wyznaczono poprzez skorygowanie krzywych przeżycia dla PAL+LET o wyniki porównania wyrażone wartością hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*).

Szczegóły założeń dotyczących skuteczności klinicznej przyjętej w modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

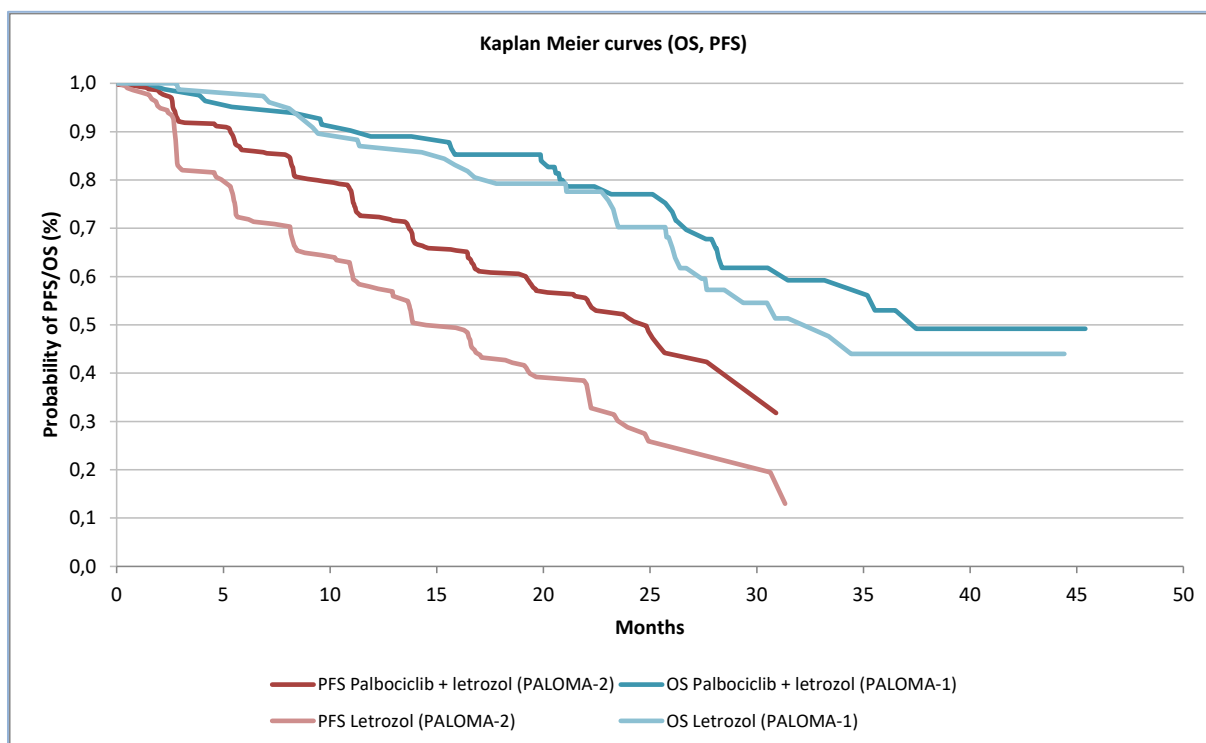
1.4.9.1. Podstawowe informacje o parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera z badań klinicznych

Badanie PALOMA-1 było randomizowanym badaniem klinicznym 2. fazy oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol (n=84) vs letrozol (n=81); badanie PALOMA-2 było randomizowanym badaniem klinicznych 3. fazy, w którym również porównano terapię skojarzoną palbocyklib+letrozol (n=444) vs letrozol (n=222).

W trakcie prac nad niniejszą analizą dostępne były wyniki dotyczące PFS z badań PALOMA-1 i PALOMA-2 oraz wyniki dotyczące OS z badania PALOMA-1. W związku z krótkim okresem obserwacji w stosunku do częstości występowania zgonów, w badaniu PALOMA-2 dane dotyczące OS nie pozwoliły na przeprowadzenie oceny przeżycia (ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona, gdy zgon z dowolnej przyczyny wystąpi u co najmniej 390 pacjentek; *Finn 2016*).

W zakresie PFS uwzględniono w modelu wyniki z badania PALOMA-2 w związku z większą liczbą pacjentek włączonych do badania. W zakresie OS uwzględniono w modelu wyniki z badania PALOMA-1. Zarówno w przypadku krzywych przeżycia z badania PALOMA-1, jak i z badania PALOMA-2, w niniejszej analizie przytoczone zostały dane z modelu globalnego (dane tworzące krzywe Kaplana-Meiera przedstawiono w modelu globalnym w arkuszu „*Survival parameters*”). Wykres 4 przedstawia rzezczone krzywe Kaplana-Meiera PFS i OS z badań klinicznych PALOMA-1 i PALOMA-2.

Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera PFS i OS z badań klinicznych PALOMA-1 i PALOMA-2.



Krzywe Kaplana-Meiera nie obejmowały horyzontu dożywotniego dla wszystkich pacjentek, w związku z czym krzywym Kaplana-Meiera przyporządkowane zostały (według ściśle określonych reguł matematycznych i statystycznych) parametryczne krzywe przeżycia (matematyczne równania pozwalające wyznaczyć odsetek pacjentek, które dożyły do chwili „t”, np.; które przeżyły do końca pierwszego roku licząc od dnia rozpoczęcia leczenia). Krzywa przeżycia pozwala wyznaczyć odsetek pacjentek dożywających w horyzoncie czasowym wykraczającym poza horyzont czasowy, w którym wyznaczono krzywą Kaplana-Meiera (tj. pozwala prognozować wystąpienie zdarzeń). W modelu uwzględnione zostały następujące krzywe parametryczne: eksponencjalna, Weibulla, log-normalna, log-logistyczna, Gompertza, uogólniona gamma (matematyczne wzory parametrycznych krzywych przeżycia przedstawia Tabela 4, str. 3.) Autorzy modelu globalnego wnioskodawcy dysponując wynikami z poziomu pacjentek (PLD, ang. *Patient-Level Data*) dla PAL+LET oraz LET dopasowali parametryczne krzywe przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera; przez dopasowanie należy rozumieć wyznaczenie – metodą analizy regresji – odpowiedniego kompletu wartości parametrów krzywej, dla których to wartości parametrów krzywa parametryczna jest najbardziej zbliżona swoim przebiegiem do krzywej Kaplana-Meiera. Poniższa tabela przedstawia matematyczne równania krzywych parametrycznych PFS i OS uwzględnionych w modelu.

Tabela 4. Matematyczne równania krzywych parametrycznych PFS i OS.

Nazwa parametrycznej krzywej przeżycia	Wzór matematyczny
Wykładnicza	$S(t) = \text{EXP}(-(\text{EXP}(\mu) * t))$
Weibulla	$S(t) = \text{EXP}(-\text{EXP}(-(\mu/\sigma)) * t^{1/\sigma})$
Gompertza	$S(t) = \text{EXP}((\text{EXP}(-\mu)/\text{EXP}(\sigma)) * (1 - \text{EXP}(\text{EXP}(\sigma) * t)))$
Log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + \text{EXP}(-(\mu/\sigma)) * t^{1/\sigma})$
Log-normalna	$S(t) = 1 - \text{ROZKŁ.NORMALNY.S}(((\text{LN}(t) - \mu)/\sigma); \text{PRAWDA})$
Uogólniona gamma	$S(t) = 1 - (\text{EXP}(\text{ROZKŁAD.LIN.GAMMA}(\delta^{(-2)})) * \text{ROZKŁ.GAMMA}((\delta^{(-2)}) * (\text{EXP}((\text{LN}(t) - \mu)/\sigma))^{\delta}; (\delta^{(-2)}); 1; \text{PRAWDA}) / \text{EXP}(\text{ROZKŁAD.LIN.GAMMA}((\delta^{(-2)}))))$

Tabela przedstawia równania wykorzystane w modelu. S(t) oznacza odsetek pacjentek, które dożyły do czasu t; EXP oznacza funkcję eksponencjalną.

Tabela 5 (str. 3.) przedstawia parametry wyznaczone dla parametrycznych krzywych przeżycia PFS i OS.

Wykres 5, Wykres 6, Wykres 7 oraz Wykres 8 (str. 3.) przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera oraz wszystkie krzywe parametryczne dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera.

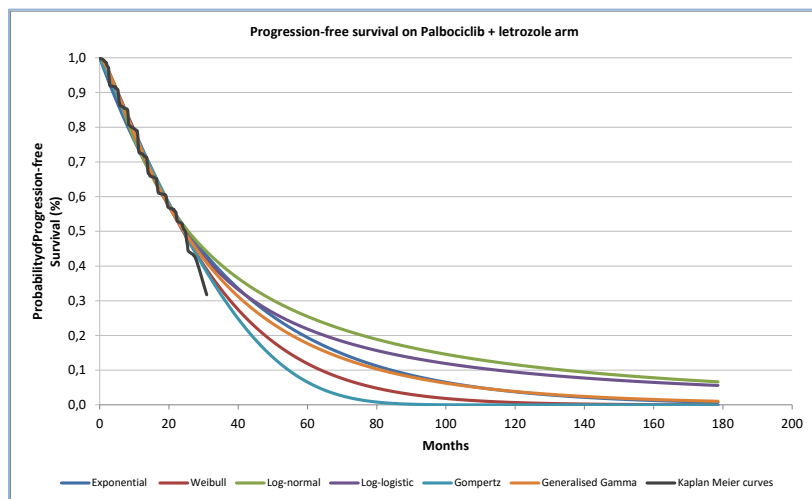
Tabela 5. Parametry wyznaczone dla parametrycznych krzywych przeżycia PFS i OS.

Schemat leczenia	Parametr	Exponencjalna	Weibulla	Log-normalna	Log-logistyczna	Gompertza	Uogólniona gamma
Palbocycylib + letrozol	μ	7,68 (7,32; 8,03)	7,33 (7,06; 7,60)	7,22 (6,88; 7,57)	7,15 (6,87; 7,43)	8,46 (7,70; 9,22)	7,36 (7,06; 7,65)
	σ	ND	0,61 (0,44; 0,84)	1,06 (0,81; 1,41)	0,54 (0,40; 0,75)	-6,50 (-7,24; -5,77)	0,48 (0,13; 1,77)
	δ	ND	ND	ND	ND	ND	1,40 (-0,80; 3,60)
	AIC (ranking)	317,57 (6)	312,08 (1)	314,76 (5)	312,81 (3)	312,60 (2)	313,90 (4)
	BIC (ranking)	320,00 (5)	316,94 (1)	319,62 (4)	317,67 (3)	317,40 (2)	321,19 (6)
	Średnia OS [miesiące]	70,8	45,3	74,2	64,6	38,8	41,8
	Mediana OS [miesiące]	48,8	39,6	45,1	41,4	38,6	38,6
OS	μ	7,52 (7,17; 7,87)	7,18 (6,94; 7,41)	7,02 (6,74; 7,3)	6,98 (6,74; 7,23)	8,30 (7,57; 9,03)	7,11 (6,76; 7,45)
	σ	ND	0,57 (0,42; 0,77)	0,90 (0,68; 1,18)	0,49 (0,36; 0,66)	-6,46(-7,17; -5,74)	0,74 (0,35; 1,54)
	δ	ND	ND	ND	ND	ND	0,49 (-0,96; 1,93)
	AIC (ranking)	318,48 (6)	310,05 (2)	310,05 (2)	309,75 (1)	313,10 (5)	311,63 (4)
	BIC (ranking)	320,88 (6)	314,84 (2)	314,84 (2)	314,54 (1)	317,80 (4)	318,82 (5)
	Średnia OS [miesiące]	60,9	38,7	54,6	51,8	35,2	44,2
	Mediana OS [miesiące]	41,4	34,0	35,9	35,0	35,0	35,0
Palbocycylib + letrozol	μ	7,02 (6,87; 7,16)	6,89 (6,76; 7,03)	6,66 (6,50; 6,82)	6,61 (6,48; 6,75)	7,25 (6,99; 7,52)	6,81 (6,63; 7,00)
	σ	ND	0,81 (0,72; 0,92)	1,29 (1,16; 1,44)	0,70 (0,62; 0,80)	-7,22 (-8,12; -6,31)	1,01 (0,76; 1,34)
	δ	ND	ND	ND	ND	ND	0,58 (0,05; 1,11)
	AIC (ranking)	1 786,50 (6)	1 779,18 (2)	1 782,87 (4)	1 777,87 (1)	1 783,80 (5)	1 779,37 (3)
	BIC (ranking)	1 790,60 (3)	1 787,37 (2)	1 791,06 (4)	1 786,06 (1)	1 792,00 (6)	1 791,66 (5)
	Średnia PFS [miesiące]	37,0	30,8	53,5	49,3	27,8	36,6
	Mediana PFS [miesiące]	24,8	23,9	24,8	23,9	23,9	23,9
PFS	μ	6,46 (6,30; 6,63)	6,44 (6,29; 6,59)	6,04 (5,86; 6,22)	6,06 (5,88; 6,23)	6,59 (6,29; 6,88)	6,16 (5,82; 6,50)
	σ	ND	0,88(0,77; 1,02)	1,22 (1,08; 1,38)	0,71 (0,62; 0,82)	-7,77(-9,66; -5,88)	1,15(0,91; 1,44)
	δ	ND	ND	ND	ND	ND	0,26 (-0,42; 0,95)
	AIC (ranking)	1 110,85 (5)	1 110,19 (4)	1 107,10 (1)	1 110,06 (3)	1 111,80 (6)	1 108,53 (2)
	BIC (ranking)	1 114,25 (2)	1 117,00 (4)	1 113,91 (1)	1 116,86 (3)	1 118,60 (5)	1 118,74 (6)
	Średnia PFS [miesiące]	21,5	20,1	28,8	31,1	19,5	25,1
	Mediana PFS [miesiące]	13,8	14,7	13,8	13,8	14,7	13,8
Letrozol	μ	6,46 (6,30; 6,63)	6,44 (6,29; 6,59)	6,04 (5,86; 6,22)	6,06 (5,88; 6,23)	6,59 (6,29; 6,88)	6,16 (5,82; 6,50)
	σ	ND	0,88(0,77; 1,02)	1,22 (1,08; 1,38)	0,71 (0,62; 0,82)	-7,77(-9,66; -5,88)	1,15(0,91; 1,44)
	δ	ND	ND	ND	ND	ND	0,26 (-0,42; 0,95)
	AIC (ranking)	1 110,85 (5)	1 110,19 (4)	1 107,10 (1)	1 110,06 (3)	1 111,80 (6)	1 108,53 (2)
	BIC (ranking)	1 114,25 (2)	1 117,00 (4)	1 113,91 (1)	1 116,86 (3)	1 118,60 (5)	1 118,74 (6)
	Średnia PFS [miesiące]	21,5	20,1	28,8	31,1	19,5	25,1
	Mediana PFS [miesiące]	13,8	14,7	13,8	13,8	14,7	13,8

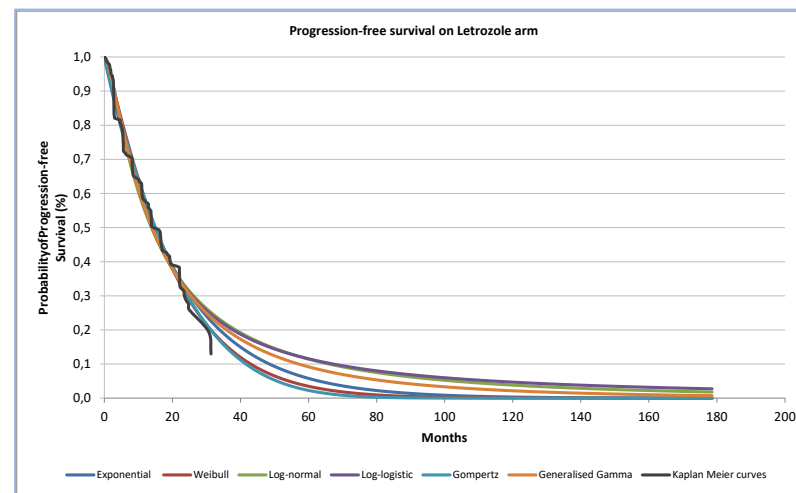
Wartości parametrów przedstawiono w postaci: wartość średnia (minimum; maksimum). Średnia i mediana obliczono w modelu (arkusz „Survival parameters”).

Akronimy: AIC – kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. *Bayesian Information Criterion*); ND – parametr nie ma zastosowania w równaniu krzywej parametrycznej.

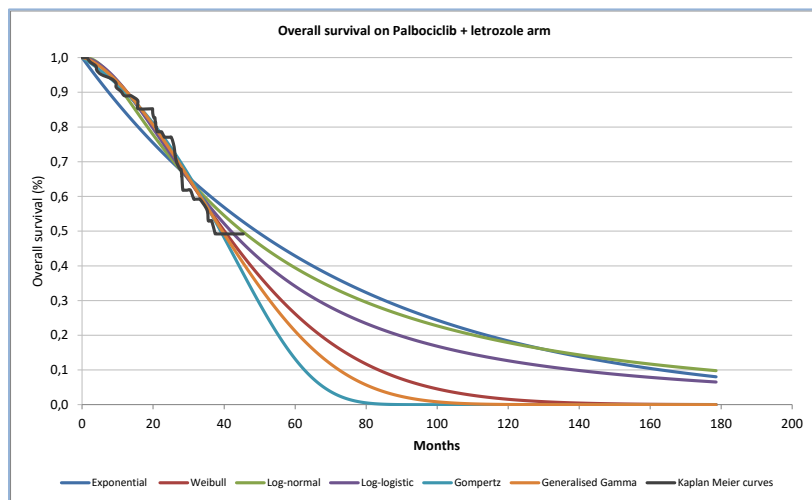
Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe dopasowane; PFS dla PAL+LET.



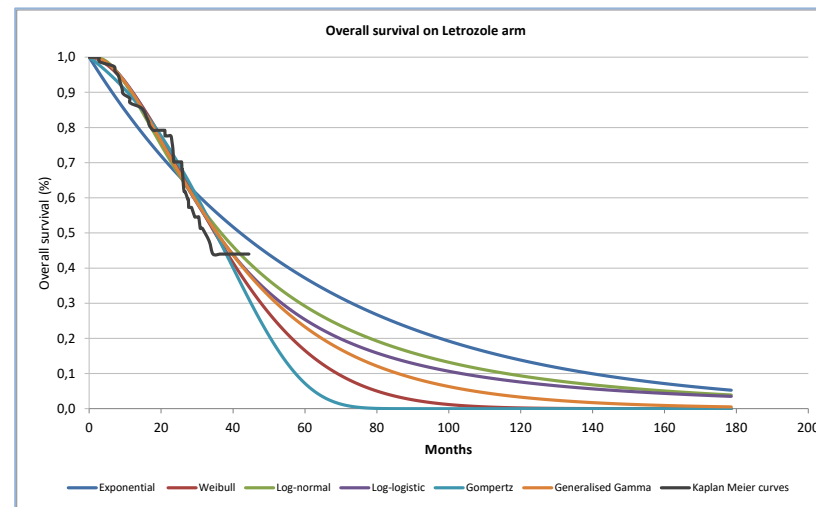
Wykres 7. Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe dopasowane; PFS dla LET.



Wykres 6. Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe dopasowane; OS dla PAL+LET.



Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe dopasowane; OS dla LET.



1.4.9.2. *Ogólne reguły wyboru krzywej parametrycznej najlepiej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera*

Wybór krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera został przeprowadzony w oparciu o następujące kryteria wymienione w rekomendacjach *Latimer 2013*⁵:

- kryterium informacyjne Akaikego (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*); im wyższa wartość współczynnika AIC, tym krzywa jest słabiej dopasowana;
- Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*); im wyższa wartość współczynnika BIC, tym krzywa jest słabiej dopasowana;
- wizualna ocena dopasowania krzywych parametrycznych do Krzywych Kaplana-Meiera w horyzoncie czasowym, objętym przez krzywe Kaplana-Meiera;
- walidacja zewnętrzna krzywych parametrycznych, tj. porównanie przebiegu krzywych parametrycznych z wynikami badań o długim okresie obserwacji (np. badań dla innych leków z tej samej grupy terapeutycznej);
- wizualna ocena realistycznego przebiegu krzywej parametrycznej poza horyzontem czasowym objętym przez krzywe Kaplana-Meiera (np. sprawdzenie czy z daną krzywą parametryczną wiąże się nierealistycznie duży odsetek pacjentek, które przeżyją w długim okresie obserwacji).

1.4.9.3. *Przeżycie bez progresji (PFS) – wybór krzywej najlepiej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera*

Wartości kryteriów AIC i BIC (Tabela 5, str. 3.) oraz wizualna ocena dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera (Wykres 5 oraz Wykres 7, str. 3.) wskazują, że w horyzoncie czasowym badań klinicznych krzywa eksponencjalna cechuje się najwyższą wartością (odstającą od wartości dla innych krzywych) współczynnika AIC dla PAL+LET, natomiast pozostałe krzywe parametryczne nie odbiegają znacząco od krzywych Kaplana-Meiera.

W związku z faktem, że wiele krzywych parametrycznych precyzyjnie odpowiadało krzywym Kaplana-Meiera w horyzoncie, dla którego wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera, przeprowadzono dodatkowo walidację zewnętrzną modelowania, tj. porównano wyniki modelowania z wynikami badań klinicznych w długim okresie obserwacji dla letrozolu oraz innego inhibitora aromatazy – anastrozolu.

Opublikowane wyniki badań klinicznych o długim okresie obserwacji dostarczyły następujących danych dotyczących przeżycia bez progresji (PFS) w grupie pacjentek leczonych letrozolem lub innym

⁵ Zalecenia *Latimer 2013* zostały opracowane w oparciu o raporty oceny technologii medycznych wykonane przez NICE.

inhibitorem aromatazy – anastrozolem (uwzględniono badania kliniczne wyszukane w ramach przeglądu systematycznego publikacji przeprowadzonego w analizie klinicznej):

- dla letrozolu ocena czasu do progresji (TTP, ang. *time to progression*) wskazała, że w horyzoncie 42 miesiący bez progresji przeżyło około 15% pacjentek, natomiast do 33. miesiąca przeżyło około 20% pacjentek (badanie *Mouridsen 2003*; 1. linia leczenia, tamoksyfen vs letrozol; pacjentki z hormonozależnym rakiem piersi, nie podano informacji o statusie HER2; w niniejszej analizie nie rozważano wyników w dłuższym horyzoncie, tj. po 42. miesiącu, gdyż krzywa TTP w badaniu *Mouridsen 2003* wskazywała na brak zgonów oraz progresji po 42. miesiącu, który to brak mógł wynikać z niewystarczająco długiego okresu obserwacji wszystkich pacjentek);
- dla anastrozolu (tak jak letrozol, anastrozol należy do inhibitorów aromatazy) przeżycie bez progresji (PFS) w horyzoncie 48 miesiący wyniosło nieco mniej 10% pacjentek, natomiast do 33. miesiąca przeżyło około 10% pacjentek (badanie *Bergh 2012*; 1. linia leczenia, anastrozol + fulwestrant vs anastrozol; pacjentki z hormonozależnym rakiem piersi, nie podano informacji o statusie HER2);
- w badaniu PALOMA-2 (*Finn 2016*) krzywa Kaplana-Meiera dla grupy pacjentek leczonych letrozolem osiągnęła wartość 13% w 33. miesiącu (krzywe Kaplana-Meiera przedstawiono dla 33-miesięcznego horyzontu czasowego), w związku z czym krzywej Kaplana-Meiera (w jej końcowym przebiegu) z badania PALOMA-2 najbardziej odpowiada krzywa przeżycia z badania *Bergh 2012*, gdzie do 33. miesiąca przeżyło około 10% pacjentek (w badaniu *Mouridsen 2003* analogiczny odsetek wyniósł około 20%).

W modelu przeżycie całkowite w 48. miesiącu wyniosło: 7% dla krzywej Weibulla, 15% dla krzywej log-normalnej, 15% dla krzywej log-logistycznej, 6% dla krzywej Gompertza oraz 13% dla krzywej uogólniona gamma (dane z modelu, z arkusza „*Survival parameters*”).

Zestawiając przeżycie w 48. miesiącu w modelu z wynikami badania *Bergh 2012* (PFS w 48. miesiącu: około 5% pacjentek), krzywe log-normalną i log-logistyczną należy uznać za najściślej dopasowane, natomiast pozostałe krzywe parametryczne prezentują zbliżony poziom dopasowania (PFS w 48. miesiącu: 7% dla krzywej Weibulla, 6% dla krzywej Gompertza, 13% dla krzywej uogólniona gamma). Ostatecznie w analizie ekonomicznej przyjęto krzywą parametryczną o najniższych wartościach współczynników AIC i BIC (Tabela 5, str. 3.) spośród krzywych (krzywa Weibulla, krzywa Gompertza, krzywa uogólniona gamma) dopasowanych do wyników długookresowych badań klinicznych: krzywa Weibulla cechowała się najniższymi wartościami współczynników AIC i BIC dla PAL+LET oraz nie przyjmowała najwyższych wartości współczynników AIC i BIC dla letrozolu, wobec czego w analizie

ekonomicznej przyjęto, że krzywa Weibulla najprecyzyjniej odpowiada przebiegowi przeżycia bez progresji. Wszystkie pozostałe krzywe uwzględniono w analizie wrażliwości.

1.4.9.4. *Przeżycie całkowite (OS) – wybór krzywej najlepiej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera*

Wartości kryteriów AIC i BIC (Tabela 5, str. 3.) oraz wizualna ocena dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera (Wykres 6 oraz Wykres 8, str. 3.) wskazują, że krzywa eksponencjalna (dla PALLET i LET) oraz krzywa Gompertza (w pierwszych 10. miesiącach krzywej Kaplana-Meiera dla LET) nie są tak dobrze dopasowane jak inne krzywe (które pod względem dopasowania są zbliżone do siebie).

W związku z faktem, że wiele krzywych parametrycznych precyzyjnie odpowiadało krzywym Kaplana-Meiera w horyzoncie, dla którego wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera, przeprowadzono walidację zewnętrzną modelowania, tj. wyniki modelowania porównano z wynikami badań klinicznych w długim okresie obserwacji dla letrozolu oraz innych inhibitorów aromatazy.

Opublikowane wyniki badań klinicznych o długim okresie obserwacji dostarczyły następujących danych dotyczących przeżycia całkowitego w grupie pacjentek leczonych letrozolem lub innymi inhibitorami aromatazy (anastrozol, eksemestan) (uwzględniono badania kliniczne wyszukane w ramach przeglądu systematycznego publikacji przeprowadzonego w analizie klinicznej):

- dla letrozolu przeżycie całkowite w horyzoncie 54 miesiące wyniosło nieco mniej niż 30% (badanie *Mouridsen 2003*; 1. linia leczenia, tamoksyfen vs letrozol; pacjentki z hormonozależnym rakiem piersi, nie podano informacji o statusie HER2);
- dla anastrozolu (tak jak letrozol, anastrozol należy do inhibitorów aromatazy) przeżycie całkowite w horyzoncie 54 miesiące wyniosło nieco ponad 30% w badaniu *Bergh 2012* (1. linia leczenia, anastrozol + fulwestrant vs anastrozol; pacjentki z hormonozależnym rakiem piersi, nie podano informacji o statusie HER2) oraz 40% w badaniu *Ellis 2015* (1. linia leczenia, fulwestrant vs anastrozol; pacjentki z hormonozależnym rakiem piersi, nie podano informacji o statusie HER2); w horyzoncie 96 miesięcy przeżyło około 10% (*Ellis 2015*);
- dla eksemestanu (tak jak letrozol, eksemestan należy do inhibitorów aromatazy) przeżycie całkowite w horyzoncie 72 miesiące wyniosło 20% (badanie *Paridaens 2008*; 1. linia leczenia, eksemestan vs tamoksyfen; ER+ u 99,7% pacjentek, nie podano informacji o statusie HER2).

W modelu przeżycie całkowite w 54. miesiącu wyniosło: 22% dla krzywej Weibulla, 33% dla krzywej log-normalnej, 29% dla krzywej log-logistycznej oraz 28% dla krzywej „uogólniona Gamma” (dane z modelu, z arkusza „*Survival parameters*”). Krzywa Weibulla wyznacza prawdopodobieństwo zdecy-

dowanie mniejsze od wyników badań o długim okresie obserwacji. Z kolei w modelu przeżycie całkowite w 72. miesiącu wyniosło: 9% dla krzywej Weibulla, 23% dla krzywej log-normalnej, 19% dla krzywej log-logistycznej oraz 16% dla krzywej „uogólniona Gamma” (dane z modelu, z arkusza „*Survival parameters*”). W modelu przeżycie w 96. miesiącu wyniosło: 2% dla krzywej Weibulla, 14% dla krzywej log-normalnej, 12% dla krzywej log-logistycznej oraz 7% dla krzywej „uogólniona Gamma” (dane z modelu, z arkusza „*Survival parameters*”). Krzywa log-logistyczna najprecyzyjniej odpowiada wynikom badań w horyzoncie 6 lat. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej przyjęto krzywą log-logistyczną przeżycia całkowitego (OS), jako krzywą najprecyzyjniej odpowiadającą przebiegowi przeżycia całkowitego. Inne krzywe parametryczne uwzględniono w analizie wrażliwości.

1.4.9.5. Hazard względny (HR) – wyniki porównania PFS i OS

W poprzednich rozdziałach wybrano krzywe parametryczne odwzorowujące przebieg przeżycia bez progresji (PFS) oraz krzywe przeżycia całkowitego (OS). Przyjęcie w modelu krzywych parametrycznych – odrębnych dla terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol i technologii alternatywnych – nie powiązanych ze sobą mogłoby skutkować brakiem zgodności z wynikami porównania wyrażonego w postaci hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*). Wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto, że krzywe dla PAL+LET zostaną skorygowane o hazard względny wyznaczony w analizie klinicznej *AKL Ibrance + letrozol 2017*. Wyniki analizy klinicznej *AKL Ibrance + letrozol 2017* w zakresie hazardów względnych dla przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) przedstawia Tabela 6 (str. 3.)

Tabela 6. Wyniki porównania PFS i OS: palbocyklib+letrozol vs letrozol, anastrozol, tamoksyfen i eksemestan.

Parametr skuteczności	HR	95% CI	Źródło danych
Przeżycie bez progresji (PFS)			
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+LET vs LET	0,56	0,46-0,68	Analiza kliniczna <i>AKL Ibrance + letrozol 2017</i> (metaanaliza wyników badań PALOMA-1 i PALOMA-2)
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+LET vs ANA	0,56	0,12-2,59	Analiza kliniczna <i>AKL Ibrance + letrozol 2017</i> (wyniki metaanalizy sieciowej)
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+LET vs TAM	0,39	0,30-0,50	Analiza kliniczna <i>AKL Ibrance + letrozol 2017</i> (wyniki metaanalizy sieciowej)
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+LET vs EXE	0,45	0,32-0,63	Analiza kliniczna <i>AKL Ibrance + letrozol 2017</i> (wyniki metaanalizy sieciowej)
Przeżycie całkowite (OS)			
Hazard względny (HR) dla OS PAL+LET vs LET	0,81	0,49-1,34	Analiza kliniczna <i>AKL Ibrance + letrozol 2017</i> (badanie kliniczne PALOMA-1)
Hazard względny (HR) dla OS PAL+LET vs ANA	0,84	0,12-5,78	Analiza kliniczna <i>AKL Ibrance + letrozol 2017</i> (wyniki metaanalizy sieciowej)

Parametr skuteczności	HR	95% CI	Źródło danych
Hazard względny (HR) dla OS PAL+LET vs TAM	0,83	0,49-1,38	Analiza kliniczna AKL Ibrance + letrozol 2017 (wyniki metaanalizy sieciowej)
Hazard względny (HR) dla OS PAL+LET vs EXE	0,73	0,40-1,31	Analiza kliniczna AKL Ibrance + letrozol 2017 (wyniki metaanalizy sieciowej)

W modelu uwzględniono następującą zależność pomiędzy krzywą przeżycia $S(t)$ (oznaczającą prawdopodobieństwo przeżycia do miesiąca t) i hazardem względnym:

$$S_{komparator}(t) = S_{PAL+LET}(t)^{1/HR_{komparator\ vs\ PAL+LET}}$$

1.4.10. Bezpieczeństwo

W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono ciężkie działania niepożądane (występujące w stopniu 3. lub 4.), pociągające za sobą konieczność wdrożenia specjalistycznego leczenia (*PTOK 2015a*, *PTOK 2015b*), raportowane w wynikach badania PALOMA-2 (do którego włączono większą liczbę pacjentek w porównaniu z badaniem PALOMA-3).

W większości badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo (włączonych do analizy klinicznej *AKL Ibrance + letrozol 2017*) stosowania tamoksyfenu, anastrozolu lub eksemestanu nie podano informacji o występowaniu zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. (co zostało szczegółowo przedstawione w analizie klinicznej *AKL Ibrance + letrozol 2017*). W publikacjach, w których podano informacje o występowaniu zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4., informacje te generalnie odnosiły się do najczęstszych zdarzeń (tj. występujących u co najmniej 5% pacjentów; *Paridaens 2008*, *Llombart-Cussac 2012*), co nie pozwoliło zgromadzić kompletnego zestawu danych. W modelu przyjęto brak zdarzeń niepożądanych dla tamoksyfenu, anastrozolu i eksemestanu. W niniejszej analizie całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych podczas terapii letrozolem oszacowano na poziomie 212 zł w przeliczeniu na jedną pacjentkę (zobacz Tabela 32, str. 3.). Przyjmując, że profile bezpieczeństwa tamoksyfenu, anastrozolu i eksemestanu są na poziomie zbliżonym do letrozolu, można przyjąć, że całkowite koszty wynikające ze stosowania tamoksyfenu, anastrozolu i eksemestanu są zaniżone o około 200 zł, co nie jest kwotą istotną w łącznych kosztach (ponad 40 tys. zł w przypadku zastosowania letrozolu), i co jest założeniem konserwatywnym (tj. na korzyść komparatorów).

Tabela 7 przedstawia przyjęte w modelu częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3. lub 4.) w przypadku stosowania terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol oraz technologii alternatywnych.

Tabela 7. Przyjęte w modelu częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3. lub 4.).

Zdarzenie niepożądane	Palbocyklib + letrozol	Letrozol	Tamoksyfen	Anastrozol	Eksemestan
Anemia	5,4% ¹	1,8% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Artralgia (ból stawów)	0,7% ¹	0,5% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Biegunka	1,4% ¹	1,4% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Gorączka neutropeniczna	1,6% ¹	0,0% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Leukopenia	14,9% ¹	0,0% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Trombocytopenia	1,4% ¹	0,5% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Neutropenia w st. 3 lub 4.	55,2% ¹	0,9% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Neutropenia w st. 4.	10,4% ²	0,5% ²	0,0%	0,0%	0,0%
Nudności	0,2% ¹	1,8% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Wymioty	0,5% ¹	1,4% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Wypadanie włosów	0,0% ¹	0,0% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Zapalenie jamy ustnej	0,2% ¹	0,0% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Zespół dłoniowo-podeszwy	0,0% ¹	0,0% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Zmęczenie	1,8% ¹	0,5% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Zmniejszenie apetytu	0,7% ¹	0,0% ¹	0,0%	0,0%	0,0%
Źródło danych	[Redacted]		Założenie własne (konserwatywne)	Założenie własne (konserwatywne)	Założenie własne (konserwatywne)

Neutropenia została rozróżniona na st. 3. i 4. ze względu na fakt, że koszty leczenia generowane są w związku z wystąpieniem neutropenii w st. 4. (Ługowska 2012; zobacz Tabela 19, str. 3.)

1.4.11. Długość leczenia

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL Ibrance) przyjmowanie produktu leczniczego Ibrance należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Zgodnie z wnioskowanym zapisem programu lekowego terapię skojarzoną palbocyklib+letrozol należy podawać do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (Program PAL+LET); analogiczne warunki podawania dotyczą letrozolu oraz pozostałych komparatorów (ChPL Aromek, ChPL Atrozol, ChPL Tamoxifen-Egis, ChPL Etadron).

[Redacted text block]

Tabela 8. Długość leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol oraz technologiami alternatywnymi w ramach 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego hormonozależnego raka piersi.

Schemat terapii	Długość leczenia	Źródło danych
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Anastrozol	15,3 cykli leczenia	W związku ze zbliżonymi wartościami HR dla PFS: PAL+LET vs LET i PAL+LET vs ANA (Tabela 6, str. 3), przyjęto wartość jak dla letrozolu; wartość modyfikowano w analizie wrażliwości.
Eksemestan	15,3 cykli leczenia	W badaniu klinicznym <i>Paridaens 2008</i> podano, że mediana długości leczenia eksemestaniem wyniosła 11,5 miesiąca, jednak nie podano informacji o średniej długości leczenia oraz o ewentualnych przerwach w leczeniu. Podana wartość jest zbliżona do mediany długości leczenia letrozolem w badaniu PALOMA-2 [Redacted] wynoszącej 413 dni (tj. 13,6 miesiąca). W związku z powyższym przyjęto wartość jak dla letrozolu i anastrozolu; wartość modyfikowano w analizie wrażliwości.
Tamoksyfen	15,3 cykli leczenia	W badaniu klinicznym <i>Paridaens 2008</i> podano, że mediana długości leczenia tamoksyfenem wyniosła 6,57 miesiąca, jednak nie podano informacji o średniej długości leczenia oraz o ewentualnych przerwach w leczeniu. Jednocześnie w publikacji <i>Paridaens 2008</i> przeżycie bez progresji nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy tamoksyfenem i eksemestaniem. Przeżycie bez progresji może do pewnego stopnia odwzorowywać czas leczenia w związku z czym możliwe jest założenie, że średni czas leczenia tamoksyfenem i eksemestaniem był zbliżony do siebie. Różnica median długości leczenia pomiędzy tamoksyfenem i eksemestaniem w badaniu <i>Paridaens 2008</i> mogła wynikać z faktu, że krzywa przeżycia bez progresji dla tamoksyfenu szybciej opadła w początkowym przebiegu leczenia w porównaniu do analogicznej krzywej dla eksemestanu, po czym krzywe zbliżyły się do siebie i cechowały się zbliżonym przebiegiem. W związku z powyższym przyjęto wartość jak dla eksemestanu; wartość modyfikowano w analizie wrażliwości.

SD – błąd standardowy.

[Redacted text block] W związku z brakiem danych, dla anastrozolu przyjęto

wartości jak dla letrozolu (w analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości). Generalnie – koszty jednostkowe anastrozolu, tamoksyfenu oraz eksemestanu nie są duże, wobec czego przyjęcie rzeczonyj średniej długości leczenia nie generuje istotnej niepewności odnośnie wyników analizy ekonomicznej (co wykazano w niniejszej analizie ekonomicznej w części poświęconej analizie wrażliwości).

1.4.12. Użyteczności stanów zdrowia

Podstawowym wynikiem zdrowotnym modelowania jest liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Aby wyznaczyć wartość QALY należy stanom modelu przypisać użyteczności stanów zdrowia (użyteczności odpowiadają jakości życia w danym stanie). Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest EQ-5D w wersji EQ-5D-3L (*Reenen 2015b*) lub EQ-5D-5L (*Reenen 2015a*). Według ogólnych zasad modelowania, użyteczności przyjmowane w modelowaniu farmakoekonomicznym przyjmują wartości od 0 (stan odpowiadający śmierci) do 1 (stan odpowiadający pełnemu zdrowiu); użyteczności mniejsze od zera odpowiadają stanom „gorszym niż śmierć” (*Wolowacz 2016*).

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* możliwe jest wykorzystanie następujących wtórnych źródeł danych dotyczących wartości użyteczności:

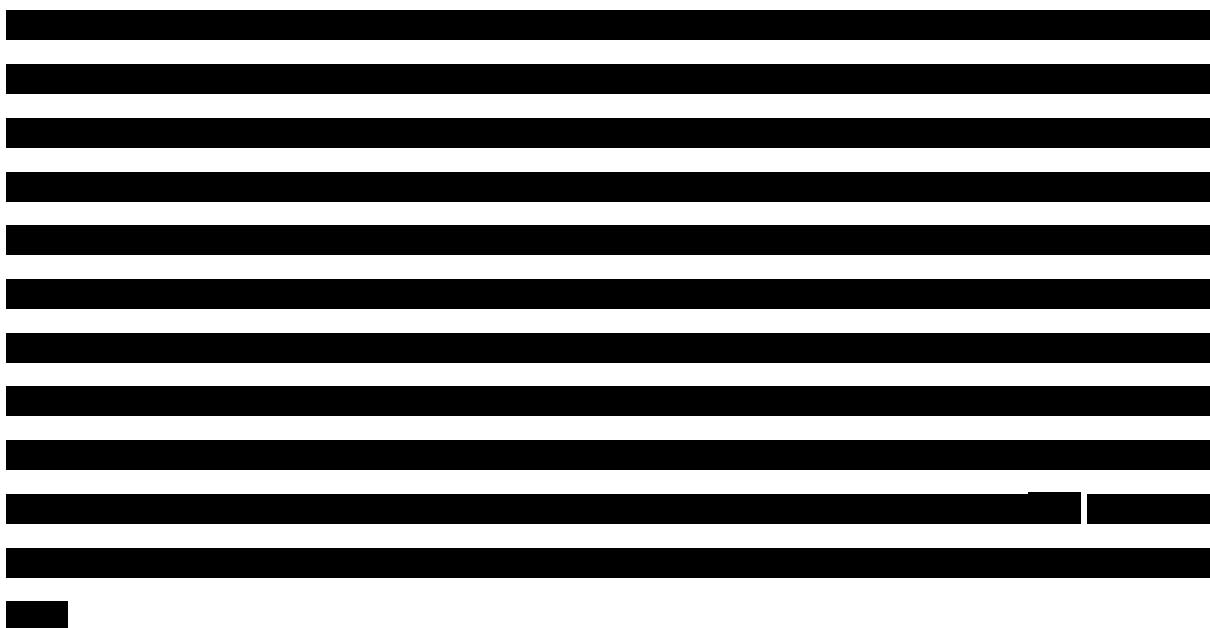
- publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności;
- niepublikowane dane pochodzące z badań klinicznych ocenianej technologii medycznej;
- przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia.

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej). Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują również, że w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego akceptowalne jest aby w pierwszej kolejności przeprowadzić wyszukiwanie aktualnych przeglądów systematycznych adekwatnych do problemu decyzyjnego zdefiniowanego w danej analizie ekonomicznej. Jeżeli w trakcie przeglądu systematycznego przeprowadzanego *de novo* odnaleziony zostanie przegląd systematyczny użyteczności, który nie budzi zastrzeżeń metodologicznych w zakresie systematyczności wyszukiwania, jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, nie jest wymagane wyszukiwanie publikacji pierwotnych badań użyteczności.

Autorzy niniejszej analizy przeprowadzili przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Metodyka przeglądu systematycznego została szczegółowo opisana w załączniku (rozdział 3.8. str. 3.) Odnaleziono jeden przegląd systematyczny – publikację *Paracha 2016*,

przedstawiającą opis metodyki oraz wyników przeglądu systematycznego użyteczności w stanach zdrowia chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, które to stany są stanami wyróżnionymi w modelu w niniejszej analizie. Publikacja *Paracha 2016* zawiera szczegółowy opis metodyki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, z wyszczególnieniem: schematu PICO, preferowanych narzędzi pomiaru wartości użyteczności, baz przeszukiwanych publikacji medycznych, kryteriów włączenia i wyłączenia, liczby rekordów analizowanych na poszczególnych etapach wyszukiwania (zobacz Tabela 70, str. 3.) W publikacji *Paracha 2016* przedstawiono użyteczności (w skali EQ-5D lub 15D) w podziale na poszczególne linie leczenia chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi oraz użyteczności (w skali TTO lub SG⁶) związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia. W związku z powyższym publikacja *Paracha 2016* spełniała wyznaczone przez wytyczne *AOTMiT 2016* kryteria wyszukiwania przeglądów systematycznych (systematyczność, aktualność, stany zdrowia wyróżnione w modelu), wobec czego:

- użyteczności przedstawione w tej publikacji zostały rozważane w niniejszej analizie;
- nie było wymagane przeprowadzenie przeglądu publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności.



W przeglądzie *Paracha 2016* średnia wartość użyteczności (mierzonej z zastosowaniem EQ-5D) wyniosła w zależności od stanu (szczegóły przedstawiono w załączniku – Tabela 71, str. 3):

⁶ W przeglądzie *Paracha 2016* nie odnaleziono użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, wyznaczonych metodami EQ-5D, SF-6D ani HUI, które to metody są preferowane przez wytyczne *AOTMiT 2016*, jednocześnie wytyczne *AOTMiT 2016* dopuszczają również inne metody nie wymienione z nazwy.

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01740427?sect=Xg0156#outcome10>, data dostępu 27.04.2017.

- U chorych z rakiem piersi bez rozróżnienia na linie leczenia użyteczność wyniosła od 0,648 (n=13, chore z mBC z co najmniej 1 wznową odległą leczone HTH; *Lidgren 2007*) do 0,86 (n=128, chore w trakcie pierwszego roku utrzymującej się remisji po zdiagnozowaniu BC lub nawrocie; *Färkkilä 2011*).
- W ramach 2. linii leczenia użyteczność wyniosła od 0,41 (n=50, chore z laBC lub mBC z potwierdzonym nawrotem lub progresją; *Sherrill 2008*) do 0,66 (n=168, chore z laBC lub mBC bez objawów toksyczności związanej z leczeniem oraz bez progresji choroby; *Sherrill 2008*).
- Wyniki oceny jakości życia w co najmniej 2. linii leczenia wskazywały na użyteczności od 0,64 (n=171, chore z mBC leczone terapią skojarzoną lapatynib + kapecytabina; *Zhou 2009*) do 0,667 (n=52, chore z laBC po chemioterapii; *Pickard 2007*).
- Z opieką paliatywną wśród chorych z mBC wiązały się użyteczności 0,55 (n=41; *Slovacek 2009*) do 0,6 (n=199; *Lee 2010*).
- U chorych w stanie terminalnym użyteczność wyniosła od 0,447 (n=25; *Färkkilä 2014*) do 0,514 (n=16; *Färkkilä 2011*).

Przegląd *Paracha 2016* nie dostarczył wartości użyteczności wyróżnionych jedynie dla 1. linii leczenia. Publikacje *Lidgren 2007* i *Nichols 2012* przedstawiają użyteczności u chorych z mBC w co najmniej 1. linii leczenia, zatem obejmują populację w stanie bardziej zaawansowanym niż „1. linia” (gdzie oprócz pacjentek w 1. linii leczenia badaniem jakości życia objęte zostały pacjentki w dalszych liniach leczenia) o wyższym stadium zaawansowania choroby nowotworowej, a co za tym idzie – o jakości życia obniżonej w wyższym stopniu niż ma to miejsce u chorych w ramach 1. linii leczenia. Wobec powyższego przypisanie stanowi modelu „Przeżycie bez progresji” (1. linia leczenia) użyteczności z publikacji *Lidgren 2007* i *Nichols 2012* stanowiłoby zaniżenie użyteczności w ramach 1. linii leczenia. Zasadne było zatem aby w stanie modelu „Przeżycie bez progresji” (1. linia leczenia) przyjąć użyteczności wyznaczone w badaniu PALOMA-2. Użyteczności z badania PALOMA-2 cechują się trzema istotnymi zaletami:

1. dotyczą 1. linii leczenia chorych z laBC lub mBC;
2. dotyczą oceny jakości życia u chorych leczonych terapiami ujętymi w modelu (PAL+LET, LET);
3. obejmują wpływ jaki na jakość życia wywarło wystąpienie zdarzeń niepożądanych;

co sprawia, że wykorzystanie wyników badania PALOMA-2 jest w pełni uzasadnione.

W modelu pacjentki mogą przejść ze stanu „Przeżycie bez progresji” (1. linia leczenia) do stanu „Zgon” albo stanu „Przeżycie po progresji” (kolejne linie leczenia aktywnego albo najlepsze leczenie podtrzymujące).

Zgodnie z definicją użyteczności, w modelu przyjęto, że użyteczność w stanie „Zgon” wynosi 0 (zero) (Wolowacz 2016).

Stan modelu „Przeżycie po progresji” (kolejna linia leczenia aktywnego albo najlepsze leczenie podtrzymujące) obejmuje okres życia chorej mierzony od momentu zakończenia 1. linii leczenia do zgonu. Na stan „Przeżycie po progresji” składają się dwa podstany: „active treatment” oraz „BSC” (najlepsze leczenie podtrzymujące, ang. *Best Supportive Care*). Stan „active treatment” odpowiada okresowi, w którym pacjentka poddawana jest leczeniu aktywnemu (kolejne linie hormonoterapii lub chemioterapii); stan ten uwzględnia zatem możliwość, że część pacjentek otrzyma kolejne linie leczenia (tj. otrzyma 2. 3. lub 4. linię leczenia). W związku z powyższym stanowi modelu „active treatment” odpowiadają potencjalnie następujące stany ujęte w przeglądzie systematycznym Paracha 2016: „2. linia leczenia” oraz „Co najmniej 2. linia leczenia”, przy czym w znacznie większym stopniu stanowi modelu „active treatment” odpowiada stan „Co najmniej 2. linia leczenia”, uwzględniając nie tylko 2. linię lecz również linie kolejne (np. 3. i 4. linię).

W przeglądzie Paracha 2016 stanowi „Co najmniej 2. linia leczenia” odpowiadają użyteczności z publikacji Pickard 2007 oraz Zhou 2009. W stanie modelu „active treatment” przyjęto użyteczności dotyczące populacji chorych z laBC lub mBC w co najmniej 2. linii leczenia z publikacji Zhou 2009, jako publikacji z największą liczebnością badanej grupy (n= 339; w modelu przyjęto średnią użyteczność ważoną liczebnościami poszczególnych podgrup pacjentek w publikacji Zhou 2009; zobacz Tabela 9 na str. 3.)

Stan modelu „BSC” odpowiada okresowi najlepszego leczenia podtrzymującego w chorobie terminalnej, odpowiadającego okresowi od momentu zakończenia leczenia aktywnego (stan „active treatment”) do zgonu, przy czym w trakcie dwóch ostatnich miesięcy życia pacjentka podlega opiece paliatywnej. Wobec powyższego stan modelu „BSC” odpowiada stanowi „opieka paliatywna” wyróżniony w przeglądzie Paracha 2016. Charakterystykę publikacji dotyczących stanu „opieka paliatywna” przedstawiono w załączniku – Tabela 71, str. 3. Należy również podkreślić, że stan modelu „BSC” dotyczy najlepszego leczenia podtrzymującego oraz opieki paliatywnej w skład którego wchodzi: pobyt w szpitalu/hospicjum/domu opieki społecznej, leczenie żywieniowe, radioterapia paliatywna, leczenie przeciwbólowe, opieka psychologa oraz rehabilitacja (MAHTA 2016). Aby stanowi „BSC” przypisać odpowiednią użyteczność przeanalizowano schematy leczenia (rozważając: chemioterapię, hormonoterapię lub radioterapię) jakim poddane były chore w publikacjach współtworzących stan „opieka paliatywna” w badaniach użyteczności:

- w publikacji Lee 2010 przedstawiono użyteczność w grupie chorych z mBC leczonych paliatywnie z zastosowaniem chemioterapii;

- w publikacji *Slovacek 2009* spośród 41 pacjentek u 5 pacjentek podano chemioterapię natomiast 11 pacjentek było poddawanych radioterapii paliatywnej w ramach opieki paliatywnej; u 9 pacjentek stosowano leczenie objawowe;
- w publikacji *Färkkilä 2014* badana populacja nie była poddawana chemioterapii ani radioterapii;
- w publikacji *Färkkilä 2011* nie podano informacji o stosowaniu chemioterapii lub hormonoterapii w ramach opieki paliatywnej.

W publikacji *Lee 2010* pacjentki z mBC podlegały leczeniu paliatywnemu z zastosowaniem chemioterapii, wobec czego publikacja ta nie jest adekwatna do stanu „BSC”. W publikacji *Färkkilä 2011* nie podano informacji o schematach leczenia zastosowanych w ramach opieki paliatywnej, w związku z czym publikacja ta nie została uwzględniona w modelu. Populacje włączone do badań *Färkkilä 2014* (brak leczenia aktywnego) i *Slovacek 2009* (część pacjentek poddanych radioterapii) częściowo odpowiadają warunkom definiującym stan „BSC” (brak leczenia aktywnego oraz zintensyfikowana opieka paliatywna w ostatnich dwóch miesiącach życia). W związku z powyższym w modelu w stanie „BSC” przyjęto użyteczność na poziomie średniej użyteczności z publikacji *Färkkilä 2014* i *Slovacek 2009* ważonej liczebnościami populacji z tych badań (zobacz Tabela 9, str. 3.)

Tabela 9 (str. 3.) przedstawia wartości użyteczności przyjęte w analizie (analiza podstawowa oraz deterministyczna i probabilistyczna analiza wrażliwości) wraz z uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności.

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.4.13. Analiza kosztów

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono założenia dotyczące następujących kosztów uwzględnionych w modelu:

- koszty w stanie „Przeżycie bez progresji”:
 - koszty palbocyklibu / technologii alternatywnej;
 - koszty podania palbocyklibu / technologii alternatywnej;
 - koszty monitorowania leczenia palbocyklibem / technologią alternatywną;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem palbocyklibem / technologią alternatywną;
 - koszt monitorowania pomiędzy zakończeniem leczenia a progresją (przejściem do stanu „Przeżycie po progresji”);
- koszty w stanie „Przeżycie po progresji”:
 - koszty leczenia aktywnego, w skład którego wchodziły hormonoterapia lub chemioterapia;
 - koszty najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC): monitorowanie stanu chorej prowadzone przez poradnię onkologiczną;
- koszty związane ze zgonem:
 - w dwóch ostatnich miesiącach życia pacjentka poddana jest jedynie opiece paliatywnej; w skład opieki paliatywnej wchodzi: pobyt w szpitalu/hospicjum/domu opieki społecznej, leczenie żywieniowe, radioterapia paliatywna, leczenie przeciwbólowe, opieka psychologa oraz rehabilitacja (MAHTA 2016);

Tabela 10

1.4.13.1. Koszty jednostkowe produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach hormonoterapii

Dla leków refundowanych dostępnych w aptece średni koszt opakowania jednostkowego zawierającego daną substancję czynną obliczono jako średni ważony koszt opakowania jednostkowego produktów leczniczych wymienionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017), które to produkty zawierają daną substancję czynną, ważony liczbą opakowań zrefundowanych w okresie minionych 12 miesięcy (okres 02.2016-01.2017). Kwoty refundacji za opakowania jednostkowe według najaktualniejszych danych NFZ (dane za styczeń 2017; zobacz Tabela 89, str. 3.) nie dostarczają informacji o ewentualnych mechanizmach podziału ryzyka (tj. kwoty refundacji za opakowania jednostkowe według danych NFZ odpowiadają kwotom refundacji z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia; pełny zestaw danych przedstawiony został w modelu w arkuszu „Obw-MZ-05-2017-A1”), w związku z czym w modelu uwzględniono ceny oraz limity finansowania z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia. Jako koszty jednostkowe leków z perspektywy PPP+P (perspektywa wspólna pacjentki oraz płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne) przyjęto ceny detaliczne, natomiast z perspektywy PPP (perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne) – przyjęto kwoty refundacji za opakowania jednostkowe według zapisów Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017). W załączniku przedstawiono ceny detaliczne, limity finansowania, poziomy odpłatności (Tabela 85, str. 3. oraz Tabela 86, str. 3.) oraz liczbę opakowań zrefundowanych (Tabela 87, str. 3. oraz Tabela 88, str. 3.)

W modelu przyjęto, że tamoksyfen stosowany jest w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece (liczba opakowań zrefundowanych w ramach chemioterapii – zobacz rozdział 3.14. (str. 3.) – jest niewielka w związku z czym zasadne jest przyjęcie, że zdecydowana większość pacjentek wykupuje lek w aptece). Analiza refundacji fulwestrantu wskazuje, że kwota refundacji za opakowanie jednostkowe według danych NFZ (2 659,68 zł) jest o 6% niższa od limitu finansowania z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (2 835 zł) (pełny zestaw danych przedstawiony został w modelu w arkuszu „Obw-MZ-05-2017-C”); dane NFZ mogą zawierać zatem informacje o ewentualnym mechanizmie podziału ryzyka dla produktu leczniczego Faslodex. W związku z powyższym dla fulwestrantu jako koszt jednostkowy przyjęto kwotę refundacji za opakowanie jednostkowe według najaktualniejszych danych NFZ. Tabela 11 przedstawia średnie koszty jednostkowe produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach hormonoterapii.

Tabela 11. Koszty 28-dniowej farmakoterapii lekami aktualnie refundowanymi w ramach hormonoterapii.

Substancja czynna / zawartość opakowania jednostkowego	Koszt jednostkowy opakowania ¹		Cześć zamierzonej dawki, która została podana	Zamierzona liczba opakowań zużytych / 28-dniowy cykl farmakoterapii ¹	Koszt 28-dniowego cyklu farmakoterapii ²	
	perspektywa PPP [zł]	perspektywa PPP+P [zł]			perspektywa PPP [zł]	perspektywa PPP+P [zł]
Wykaz leków refundowanych dostępnych w aptece						
Anastrozol / tabl. powł., 1 mg; 28 tabl.	55,43 zł	67,28 zł	100% ³	1 opakowanie = 1 opakowanie/cykl × 100% dawki; dawkowanie w oparciu o <i>ChPL Atrozol</i>	55,43 zł	67,28 zł
Letrozol / tabl. powł., 2,5 mg; 30 szt.	59,39 zł	65,03 zł	100% ⁴	0,933 opakowania = (28/30) opakowania/cykl × 100% dawki; dawkowanie w oparciu o <i>ChPL Aromek</i>	55,43 zł	60,69 zł
Tamoksyfen / tabl., 20 mg; 30 szt.	14,02 zł	14,48 zł	100% ³	0,933 opakowania = (28/30) opakowania/cykl × 100% dawki; dawkowanie w oparciu o <i>ChPL Tamoxifen-Egis</i>	13,09 zł	13,51 zł
Eksemestan / tabl. powł., 25 mg; 30 szt.	59,39 zł	79,31 zł	100% ³	0,933 opakowania = (28/30) opakowania/cykl × 100% dawki; dawkowanie w oparciu o <i>ChPL Etadron</i>	55,43 zł	74,02 zł
Leki refundowane w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii						
Tamoksyfen / tabl., 20 mg; 30 szt.	10,44 zł	10,44 zł	100% ³	0,933 opakowania = (28/30) opakowania/cykl × 100% dawki; dawkowanie w oparciu o <i>ChPL Tamoxifen-Egis</i>	9,74 zł	9,74 zł
Fulwestrant / roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml; 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z systemem osłaniającym	2 659,68 zł	2 659,68 zł	100% ³	1. cykl = 2 opakowania × 100% dawki; 2+. cykl = 1 opakowanie × 100% dawki; dawkowanie w oparciu o <i>ChPL Faslodex</i>	1. cykl = 5 319,36 zł 2+. cykl = 2 659,68 zł	1. cykl = 5 319,36 zł 2+. cykl = 2 659,68 zł

Tabela zawiera wyniki obliczeń własnych.

¹ Anastrozol, letrozol, tamoksyfen i eksemestan: średni koszt opakowania jednostkowego zawierającego daną substancję czynną obliczono jako średni ważony koszt produktów leczniczych wymienionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (*MZ 26/04/2017*) zawierających daną substancję czynną, ważony liczbą opakowań zrefundowanych w okresie minionych 12 miesięcy (okres 02.2016-01.2017). W załączniku zamieszczono: ceny detaliczne, limity finansowania, poziomy odpłatności (Tabela 85, str. 3. Tabela 86, str. 3.) oraz liczbę opakowań zrefundowanych (Tabela 87, str. 3. Tabela 88, str. 3); Fulwestrant: koszt jednostkowy refundacji według najaktualniejszych danych NFZ (dane za miesiąc 01.2017; Tabela 89, str. 3.)

² Iloczyn: koszt jednostkowy opakowania × liczba opakowań zużytych w trakcie 28-dniowej farmakoterapii.

³ W związku z brakiem danych przyjęto, jak dla letrozolu.

⁴ Na podstawie badania PALOMA-2 (*Finn 2016*).

1.4.13.2. Koszty jednostkowe podania leków

Produkt leczniczy Ibrance (palbocyklib) dostępny jest w postaci kapsułek twardych i przyjmowany samodzielnie przez chorych. Zapisy wnioskowanego programu lekowego leczenia palbocyklibem precyzują, że na początku każdego 28-dniowego cyklu leczenia powinna zostać przeprowadzona morfologia krwi z rozmazem. W związku z powyższym zasadne jest przyjęcie, że palbocyklib będzie wydawany pacjentkom raz na 28 dni (wraz z przeprowadzeniem badań, których wyniki mogłyby ewentualnie wpłynąć na modyfikację dawki, przerwę w leczeniu albo zaprzestanie terapii). W analizie założono, że wydanie palbocyklibu będzie miało miejsce w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu (Tabela 12).

W niniejszej analizie przyjęto, że hormonoterapia w postaci tabletek (anastrozol, letrozol, tamoksyfen, eksemestan) będzie przyjmowana samodzielnie przez pacjentki, po uprzednim wykupieniu recepty przepisanej w trakcie wizyty (w trybie ambulatoryjnym) związanej z monitorowaniem stanu chorej. W związku z powyższym przyjęto, że przepisanie recepty nie będzie wymagać dodatkowych porad ambulatoryjnych (tj. koszt podania anastrozolu oraz letrozolu wyniesie 0 zł; analogiczne założenia przyjęto w polskiej analizie *MAHTA 2016* i założenie to nie zostało zakwestionowane przez AOTMiT w ramach oceny rzeczowej analizy). Tabela 12 przedstawia obliczenie kosztu jednostkowej porady ambulatoryjnej, należy mieć na uwadze, że porada ta jest wspólna dla przepisania leków oraz monitorowania stanu chorej.

Stosowana może być również hormonoterapia w postaci roztworu do wstrzykiwań, pod postacią produktu leczniczego Faslodex (fulwestrant). Produkt leczniczy Faslodex znajduje się w wykazie leków stosowanych w ramach chemioterapii (*MZ 26/04/2017*), w związku z czym przyjęto, że podanie fulwestrantu ma miejsce w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (Tabela 12), podczas której produkt leczniczy Faslodex zostanie wstrzyknięty pacjentce domięśniowo (droga podania zgodna z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Faslodex*). W przypadku podania leków refundowanych według wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii przyjęto, że podanie ma miejsce w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (Tabela 12; w oparciu o *NFZ 75/2016/1*).

Oszacowany koszt jednostkowy podania leków stosowanych w programie lekowym (palbocyklib) i stosowanych w ramach chemioterapii (fulwestrant) wyniósł 104 zł w skali 28-dniowego cyklu leczenia (Tabela 12); całość kosztów podania ponosi płatnik publiczny (PPP).

Tabela 12. Koszty jednostkowe podania leków.

	Substancje czynne	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu [zł/pkt]	Liczba świadczeń /cykl modelu (28 dni)	Jednostkowy koszt świadczenia (perspektywa PPP) [PLN]
Lek stosowany w programie lekowym	Palbocyklib	5.08.07.0000004 ¹	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu ¹	2 pkt ¹	52,00 zł/pkt ²	1	104,00 zł ³
Leki stosowane w hormonoterapii (wykaz leków dostępnych w aptece)	Anastrozol, eksemestan letrozol, tamoksyfen ⁴	nie dotyczy ⁴	nie dotyczy ⁴	nie dotyczy ⁴	10,18 zł/pkt ²	0 ⁴	0 ⁴
Leki stosowane w hormonoterapii (wykaz leków stosowanych w ramach chemioterapii)	Fulwestrant	5.08.05.0000173 ⁵	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią ⁵	2 pkt ⁵	52,00 zł/pkt ²	1. cykl = 2 2+. cykl = 1	104,00 zł ³

¹ W oparciu o Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 14/2017/1).

² Cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ; cena punktu 10,18 zł/pkt dotyczy świadczeń w zakresie onkologii (NFZ 2016, MAHTA 2016).

³ Iloczyn liczby punktów i wyceny punktu.

⁴ W analizie przyjęto, że leki (w postaci tabletek) będą przyjmowane samodzielnie przez pacjentki (po uprzednim wykupieniu recepty przepisanej w trakcie wizyty związanej z monitorowaniem stanu chorej); porada ta jest wspólna dla przepisania leków oraz monitorowania stanu chorej.

⁵ W oparciu o Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (NFZ 75/2016/1).

1.4.13.3. Koszt jednostkowe monitorowania w ramach programu lekowego leczenia palbocyklibem

Aktualnie w Katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 14/2017/2) znajdują się dwa świadczenia dotyczące diagnostyki w leczeniu raka piersi „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” i „Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi”.

Wnioskowany program lekowy leczenia palbocyklibem obejmuje chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi, w związku z czym w niniejszej analizie przyjęto, że wszystkie badania wykonywane przy kwalifikacji do programu jak i przy monitorowaniu leczenia palbocyklibem będą rozliczane ryczałtem w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi”.

Zgodnie z Załącznikiem B.9. do MZ 26/04/2017 diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka piersi dotyczy następujących programów lekowych:

- Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną;
- Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego;
- Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

W załączniku (Tabela 84, str. 3.) przedstawiono zestawienie zapisów wnioskowanego programu lekowego z zapisami obecnych programów lekowych (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017) w zakresie badań diagnostycznych. Generalnie zapisy programów lekowych – w zakresie wymaganych do przeprowadzenia badań diagnostycznych – są zbliżone do siebie: oprócz kilku wyjątków, zdecydowana większość badań diagnostycznych występuje zarówno we wnioskowanym programie lekowym, jak i w obecnych programach lekowych. W obecnych programach lekowych wymagane jest przeprowadzenie badań EKG i ECHO (ewentualnie MUGA) wraz z konsultacją kardiologiczną, których to badań i konsultacji nie przewiduje wnioskowany program lekowy. Z drugiej strony wnioskowany program lekowy przewiduje następujące badania nie ujęte w obecnych programach lekowych: stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią.

W związku ze zbliżoną listą badań diagnostycznych przyjęto w analizie, że koszt monitorowania w ramach programu lekowego leczenia palbocyklibem będzie równy kosztowi świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” (Tabela 13), zgodnie z wyceną w ramach kontraktu z NFZ (NFZ 14/2017/2).

Tabela 13. Koszt jednostkowy monitorowania w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia palbocyklibem.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]	Cena punktu [zł/pkt]	Roczny koszt z perspektywy PPP [zł]	Koszt jednostkowy z perspektywy PPP [zł]
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	51 pkt ¹	52 zł/pkt ²	2 652,00 zł/rok ³	221,00 zł/miesiąc ⁴ 203,30 zł/cykl modelu ⁵

¹ Wycena punktowa na poziomie wyceny świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” (NFZ 14/2017/2).

² Cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ (NFZ 2016).

³ Iloczyn liczby punktów i wyceny punktu.

⁴ Koszt roczny podzielony przez 12.

⁵ Koszt miesięczny podzielony przez liczbę 28-dniowych cykli w modelu (1,08 cykli/miesiąc, obliczone jako 365,25 dni / 12 miesięcy / 28 dni).

Miesięczny koszt monitorowania stanu chorej leczonej w ramach wnioskowanego programu lekowego przyjęto na poziomie 221 zł. Całość kosztów podania ponosi płatnik publiczny (PPP).

1.4.13.4. Koszt jednostkowe monitorowania w ramach hormonoterapii

Przy szacowaniu kosztów jednostkowych monitorowania stanu chorych z zaawansowanym rakiem piersi, w trakcie hormonoterapii uwzględniono zalecenia dotyczące badań (wraz z częstotliwością ich przeprowadzania) rekomendowanych przez NCCN (Tabela 14; w oparciu o NCCN 2014; polskie wytyczne PTOK 2015a nie precyzują schematu monitorowania w ramach hormonoterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi).

Tabela 14. Zalecenia dotyczące monitorowania stanu chorych na zaawansowanego raka piersi, w trakcie hormonoterapii.

Badanie	Częstotliwość wykonywania badania w trakcie hormonoterapii
Ocena objawów choroby	Co 2-3 miesiące
Badanie fizykalne	Co 2-3 miesiące
Pomiar masy ciała	Co 2-3 miesiące
Ocena stanu sprawności	Co 2-3 miesiące
Analiza morfologii krwi	Co 2-3 miesiące
Badanie czynności wątroby	Co 2-3 miesiące
Oznaczenie markerów nowotworowych	Opcjonalnie
Tomografia komputerowa	Co 2-6 miesięcy
Scyntygrafia kości	Co 4-6 miesięcy

Badanie	Częstotliwość wykonywania badania w trakcie hormonoterapii
PET/CT	Opcjonalnie

Tabela została sporządzona w oparciu o zalecenia NCCN 2014.

Jeśli zalecenia NCCN wskazywały przedział czasowy (np. co 2-6 miesięcy) w analizie przyjęto środek przedziału (np. dla przedziału „co 2-6 miesięcy” przyjęto „co 4 miesiące”).

Przyjęto, że monitorowanie stanu pacjenta odbywa się w warunkach ambulatoryjnych i realizowane jest w ramach świadczeń w zakresie onkologii w poradni onkologicznej. Zgodnie z zapisami załączników do zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 62/2016/5a, NFZ 62/2016/7) przyjęto, że badania przeprowadzane co 2-3 miesiące (wraz z ewentualnym oznaczeniem markera nowotworowego) odpowiadają poradzie specjalistycznej „W12 Świadczeniu specjalistycznemu 2-go rodzaju”. Natomiast przeprowadzeniu tomografii komputerowej oraz scyntygrafii kości odpowiadają następujące świadczenia diagnostyczne kosztochłonne, odpowiednio „TK: badanie innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym” oraz „scyntygrafia całego ciała (układ kostny)” (NFZ 62/2016/1b).

Tabela 15 przedstawia oszacowanie miesięcznego kosztu monitorowania w trakcie leczenia hormonoterapią.

Tabela 15. Miesięczny koszt monitorowania w trakcie leczenia hormonoterapią.

	Ambulatoryjne świadczenie specjalistyczne	Tomografia komputerowa	Scyntygrafia kości
Kod świadczenia	5.30.00.0000012	5.03.00.0000095	5.03.00.0000020
Nazwa świadczenia	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)
Wycena punktowa [punkty]	7 pkt ¹	40 pkt ²	42 pkt ²
Cena punktu [zł/pkt] ³	10,18 zł/pkt	10,18 zł/pkt	10,18 zł/pkt
Koszt jednostkowy ⁴ z perspektywy PPP [zł]	71,26 zł	407,20 zł	427,56 zł
Częstotliwość (w skali miesiąca) ⁵	0,4 (średnio: co 2,5 miesiąca)	0,25 (średnio: co 4 miesiące)	0,2 (średnio: co 5 miesięcy)
Miesięczny koszt ⁶ z perspektywy PPP [zł]	28,50 zł (obliczone jako: 71,26 zł × 0,4)	101,80 zł (obliczone jako: 407,20 zł × 0,25)	85,51 zł (obliczone jako: 427,56 zł × 0,2)
Jednostkowy koszt miesięczny z perspektywy PPP [zł]	215,82 zł (obliczone jako suma: 28,50 zł + 101,80 zł + 85,51 zł)		
Jednostkowy koszt w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)	198,53 zł (obliczone jako iloraz: 215,82 zł / (365,25 dni / 12 miesięcy / 28 dni))		

Ambulatoryjne świadczenie specjalistyczne	Tomografia komputerowa	Scyntygrafia kości
---	------------------------	--------------------

z perspektywy PPP [zł]

¹ W oparciu o Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 62/2016/5a).

² W oparciu o Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) (NFZ 62/2016/1b).

³ Świadczenia w zakresie onkologii; cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ (NFZ 2016); cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ (NFZ 2016; MAHTA 2016).

⁴ Iloczyn liczby punktów i ceny punktu.

⁵ W oparciu o zalecenia NCCN 2014.

⁶ Iloczyn kosztu jednostkowego i częstotliwości.

Miesięczny koszt monitorowania stanu chorej leczonej w ramach hormonoterapii oszacowano na poziomie 215,82 zł. Całość kosztów podania ponosi płatnik publiczny (PPP).

1.4.13.5. Koszt jednostkowy monitorowania w ramach chemioterapii

Przy szacowaniu kosztów jednostkowych monitorowania stanu chorych w ramach chemioterapii uwzględniono zalecenia dotyczące badań (wraz z częstotliwości ich przeprowadzania) rekomendowanych przez NCCN (Tabela 16; w oparciu o NCCN 2014; polskie wytyczne PTOK 2015a nie precyzują schematu monitorowania w ramach chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi).

Tabela 16. Zalecenia dotyczące monitorowania stanu chorych na zaawansowanego raka piersi, w ramach chemioterapii.

Badanie	Częstotliwość wykonywania badania w ramach chemioterapii
Ocena objawów choroby	Przed każdym cyklem
Badanie fizykalne	Przed każdym cyklem
Pomiar masy ciała	Przed każdym cyklem
Ocena stanu sprawności	Przed każdym cyklem
Analiza morfologii krwi	Przed każdym cyklem
Badanie czynności wątroby	Przed każdym cyklem
Analiza markerów nowotworowych	Opcjonalnie
Tomografia komputerowa	Co 2-4 cykle
Scyntygrafia kości	Co 4 cykle
PET/CT	Opcjonalnie

Tabela została sporządzona w oparciu o zalecenia NCCN 2014.

Zalecenia dotyczące monitorowania stanu chorych wskazują, że wymagana jest ocena stanu zdrowia przed każdym cyklem chemioterapii, wobec czego przyjęto, że okresowa ocena skuteczności chemioterapii ma miejsce raz w miesiącu (przyjmując dla uproszczenia, że jeden cykl chemioterapii trwa średnio jeden miesiąc).

Tabela 17. Koszt jednostkowy oceny skuteczności chemioterapii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł/pkt]	Koszt jednostkowy świadczenia (perspektywa PPP) [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5 pkt ¹	52,00 zł/pkt ²	260,00 zł ³ 239,18 zł/cykl modelu (28 dni) ⁴

¹ Wycena punktowa na poziomie taryfikatorów NFZ (NFZ 91/2016/1).

² Cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ (NFZ 2016).

³ Iloczyn liczby punktów i wyceny punktu.

⁴ Koszt miesięczny podzielony przez liczbę 28-dniowych cykli w modelu (1,08 cykli/miesiąc, obliczone jako 365,25 dni / 12 miesięcy / 28 dni).

Miesięczny koszt monitorowania stanu chorej leczonej w ramach chemioterapii przyjęto na poziomie 260 zł. Całość kosztów podania ponosi płatnik publiczny (PPP).

1.4.13.6. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

Uwzględnionymi w niniejszej analizie skutkami wystąpienia zdarzeń niepożądanych są wzrost kosztów leczenia. W celu odwzorowania istotnego wpływu, jaki w ramach modelowania przebiegu choroby wywiera wystąpienie zdarzeń niepożądanych, w niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3. lub 4. (tj. w stopniu wymagającym najczęściej hospitalizacji lub opieki w trybie wizyt ambulatoryjnych; PTOK 2015b) u co najmniej 1% pacjentek. W modelu uwzględniono zatem następujące zdarzenia niepożądane: anemia, biegunka, gorączka neutropeniczna, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, nudności, wymioty, zmęczenie (na podstawie badania PALOMA 2: Finn 2016; odsetki przedstawiono również w niniejszej analizie – Tabela 7. str. 3.)

Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono szybki przegląd opublikowanych analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych; szczegóły metodyki przeglądu przedstawiono w załączniku (rozdział 3.9. str. 3.) W wyniku przeglądu odnaleziono trzy publikacje: Ługowska 2012, Szkulcka-Debek 2014a oraz Szkulcka-Debek 2014b (krótki opis publikacji przedstawiono w załączniku: 3.9. str. 3.)

W niniejszej analizie ekonomicznej koszty leczenia biegunki, neutropenii/gorączki neutropenicznej, nudności oraz wymiotów oszacowano w oparciu o dane z publikacji Ługowska 2012. Koszty leczenia innych zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o wyceny z odpowiednich załączników do zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej.

Artralgia (ból stawów), biegunka, neutropenia/gorączka neutropeniczna, nudności, wymioty

Koszty leczenia biegunki, neutropenii/gorączki neutropenicznej, nudności oraz wymiotów zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 (Tabela 19). W publikacji Ługowska 2012 koszty odpowiadają stanowi na 2012 rok, w związku z czym aby w niniejszej analizie uwzględnić koszty aktualne (na 2017 r.), kosz-

ty z roku 2012 przemnożono przez roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2016 (Tabela 18).

Tabela 18. Dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych: wyszczególnienie „Zdrowie”.

Okres	Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych: wyszczególnienie „Zdrowie” ¹	Referencja
I-XII 2013 r.	1,018	GUS_CPI 2013
I-XII 2014 r.	1,002	GUS_CPI 2014
I-XII 2015 r.	1,019	GUS_CPI 2015
I-XII 2016 r.	0,992	GUS_CPI 2016
Wzrost w okresie I-XII 2016 w stosunku do okresu I-XII 2012	1,0311	Obliczenia własne: iloczyn wartości z lat 2013-2016

¹ punktem odniesienia jest analogiczny okres poprzedni (np. dla okresu I-XII 2013 analogicznym okresem wcześniejszym jest okres I-XII 2012).

Dane Głównego Urzędu Statystycznego wskazują, że w 2016 roku ceny towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” wzrosły o 3,11% w stosunku do stanu z 2012 roku.

Tabela 19. Koszt jednostkowy leczenia biegunki, neutropenii/gorączki neutropenicznej, nudności, wymiotów.

Działanie niepożądane	Koszt w 2012 r. [PLN]	Szacowany koszt aktualny (stan na grudzień 2016 r.) [PLN]
Biegunka, , stopień 3.	2 860,00 ¹	2 948,95 ²
Artralgia (ból stawów) , stopień 3.	469,92 ¹	484,53 ²
Neutropenia, stopień 4.	5 771,29 ¹	5 950,78 ²
Neutropenia, stopień 3.	brak kosztów	brak kosztów
Gorączka neutropeniczna (przyjęto jak neutropenia w stopniu 4.)	5 771,29 ¹	5 950,78 ²
Nudności, stopień 3.	2 860,00 ¹	2 948,95 ²
Wymioty, stopień 3.	2 860,00 ¹	2 948,95 ²

¹ Na podstawie publikacji Ługowska 2012.

² Obliczenia własne: koszt z 2012 r. przemnożony został przez wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (wyszczególnienie: „Zdrowie”), równego 1,0311 (Tabela 18, str. 3.)

Szacowane koszty leczenia biegunki, nudności i wymiotów przyjęto na poziomie 2 948,95 zł, koszty leczenia bólu stawów oszacowano na 484,53 zł, natomiast koszty leczenia neutropenii w stopniu 4. i gorączki neutropenicznej przyjęto na poziomie 5 950,78 zł. Przyjęto, że jeśli nie były dostępne koszty

z wyróżnieniem stopnia 3./4., koszty leczenia zdarzenia niepożądanego występującego w stopniu 4. będą równe kosztowi leczenia zdarzenia niepożądanego występującego w stopniu 4.

Anemia, leukopenia, trombocytopenia

Jako koszt leczenia anemii, leukopenii oraz trombocytopenii w stopniu 3. lub 4. przyjęto średni koszt hospitalizacji w ramach grup JGP „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony” (grupy JGP: S05, S06, S07). Uwzględniono średnie wartości hospitalizacji w poszczególnych grupach JGP raportowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach Statystyki JGP. Średni koszt leczenia rzeczonych zdarzeń niepożądanych obliczono jako średni koszt hospitalizacji grup JGP S05, S06 i S07 ważony liczbą hospitalizacji w ramach poszczególnych grup JGP (Tabela 20).

Tabela 20. Koszt jednostkowy leczenia anemii, leukopenii oraz trombocytopenii w stopniu 3. lub 4.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2015 r.	Średnia wartość hospitalizacji w 2015 r. [PLN]
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni ¹	14 725	4 732,64 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	25 279	1 587,27 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 018	496,75 zł
Koszt średni	nie dotyczy	2 102,20 zł ²

¹ Na podstawie statystyki NFZ, odpowiednio: NFZ_JGP S05, NFZ_JGP S06, NFZ_JGP S07.

² średnia wartość hospitalizacji ważona liczbą hospitalizacji.

Średni koszt jednostkowy leczenia anemii, leukopenii oraz trombocytopenii występujących w stopniu w 3. lub 4. przyjęto na poziomie 2 102,20 zł.

Wypadanie włosów, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwy, zmęczenie, zmniejszenie apetytu

Przyjęto, że w przypadku wystąpienia zmęczenia w stopniu 3. lub 4. leczenie odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej w poradni specjalistycznej (poradnia onkologiczna). Przyjęte w analizie koszty leczenia zmęczenia przedstawia poniższa Tabela 21.

Tabela 21. Koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych: wypadanie włosów, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwy, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, występujących w stopniu 3. lub 4.

Zdarzenie niepożądane	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu [zł/pkt]	Jednostkowy koszt świadczenia (perspektywa PPP) [zł]
Wypadanie włosów, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwy,	5.30.00.00000 12 ¹	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-	7 pkt ¹	10,18 zł/pkt ²	71,26 zł ³

Zdarzenie niepożądane	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu [zł/pkt]	Jednostkowy koszt świadczenia (perspektywa PPP) [zł]
zmęczenie, zmniejszenie apetytu		go typu ¹			

¹ W oparciu o Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 62/2016/5a).

² Cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ (NFZ 2016, MAHTA 2016); dotyczy świadczeń w zakresie onkologii.

³ Iloczyn liczby punktów i wyceny punktu.

Koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych: wypadanie włosów, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwowy, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, występujących w stopniu 3. lub 4 przyjęto na poziomie 71,26 zł.

1.4.13.7. Koszt jednostkowy monitorowania od momentu zakończenia leczenia do potwierdzenia progresji choroby

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]) Różnice wynikały z następujących faktów:

- część pacjentek przerwała leczenia z przyczyn innych niż progresja choroby (zdarzenia niepożądane, pogorszenie stanu ogólnego bez stwierdzenia progresji choroby, wycofanie zgody na kontynuację leczenia);
- cykle leczenia mogły ulegać przełożeniu lub mogły wystąpić przerwy w leczeniu w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

W modelu założone jest, że kolejna linia leczenia zostanie rozpoczęta po stwierdzeniu progresji, w związku z powyższym przyjęto, że od momentu zakończenia leczenia do potwierdzenia progresji choroby pacjentka poddana jest monitorowaniu. Przyjęto, że monitorowanie odbywa się w warunkach ambulatoryjnych i realizowane jest w ramach świadczeń w zakresie onkologii w poradni onkologicznej. Miesięczny koszt monitorowania w poradni onkologicznej oszacowano (zobacz rozdział 1.4.13.5. , od str. 3.) na poziomie 215,82 zł; w przeliczeniu na 28-dniowy cykl modelu: 198,53 zł.

Generalnie, możliwe jest zastosowanie leczenia aktywnego pomiędzy okresem od momentu zakończenia leczenia do potwierdzenia progresji, jednak nie jest jasne jakie schematy hormonoterapii lub chemioterapii powinny zostać uwzględnione przed wystąpieniem progresji (PTOK 2015a, PALOMA-3). W związku z powyższym przyjęto, że od momentu zakończenia leczenia do potwierdzenia progresji pacjentka poddana jest jedynie regularnemu monitorowaniu. W analizie wrażliwości testowano alternatywne koszty związane z okresem od momentu zakończenia leczenia do potwierdzenia progresji, uwzględniając potencjalne uwzględnienie kosztów farmakoterapii.

1.4.13.8. Koszty miesięczne leczenia aktywnego po progresji (2., 3. i 4. linia leczenia)

Zgodnie z zalecaniami *PTOK 2015a* oraz [REDAKTOWANO] po progresji mającej miejsce w trakcie 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u znaczącej części pacjentek wdrożone zostaje leczenie aktywne oparte na hormonoterapii lub chemioterapii.

W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto stosowanie maksymalnie 4 linii leczenia zaawansowanego raka piersi [REDAKTOWANO] uwzględniając możliwość stosowania hormonoterapii (HTH) i chemioterapii (CTH). Odsetki pacjentek stosujących HTH lub CTH [REDAKTOWANO]

Koszty chemioterapii w 2., 3. i 4. linii leczenia

Polskie zalecenia *PTOK 2015a* wymieniają 18 schematów chemioterapii znajdujących zastosowanie w zaawansowanym raku piersi, zaznaczając, że nie jest możliwe wskazanie optymalnego schematu chemioterapii. Według rzeczonych zaleceń schemat leczenia powinien być wybrany w oparciu o ocenę stanu ogólnej sprawności, zasięgu i tempa progresji nowotworu, chorób współistniejących (i przebytych) oraz wcześniej stosowanych schematów chemioterapii.

W niniejszej analizie uwzględniono koszty chemioterapii oszacowane w analizie ekonomicznej *MAHTA 2016*, w której zużycie zasobów w ramach chemioterapii oszacowano w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród 3 ekspertów klinicznych, natomiast koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. W analizie *MAHTA 2016* oszacowano koszt 2. linii, przyjmując, że koszt ten nie ulegnie zmianie w kolejnych liniach leczenia. Koszt chemioterapii z analizy *MAHTA 2016* obejmował koszty leków, podania leków oraz monitorowania przebiegu leczenia.

Analiza *MAHTA 2016* dotyczyła oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Populacja docelowa uwzględniona w analizie ekonomicznej *MAHTA 2016* w części pokrywa się z populacją docelową dla niniejszej analizy ekonomicznej, w związku z czym możliwe jest przyjęcie oszacowań z analizy *MAHTA 2016*.

W analizie *MAHTA 2016* koszty podlegały różnieniu ze względu na czas wystąpienia progresji w ramach 1. linii leczenia: w trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia albo po 6. miesiącu od rozpoczęcia leczenia. W związku z faktem, że w niniejszej analizie ekonomicznej w trakcie 1. linii leczenia za-

równą terapią skojarzoną palbocyklib + letrozol, jak i technologiami alternatywnymi, u zdecydowanej większości pacjentek leczonych progresja wystąpiła po 6. miesiącu (na przykład: wyniki badania PALOMA-1 i PALOMA-2: *Finn 2015* i *Finn 2016*; zobacz Wykres 4, str. 3.), przyjęto koszty odpowiadające grupie pacjentek, u których progresja wystąpiła po 6. miesiącu od rozpoczęcia leczenia

W analizie ekonomicznej *MAHTA 2016* miesięczny koszt 2. linii leczenia chemioterapią oszacowano na poziomie 1 508,21 zł (dotyczy chorych, u których progresja nastąpiła po 6. miesiącu leczenia w ramach 1. linii). Koszt chemioterapii w przeliczeniu na jeden cykl modelu (28 dni) wynosi 1 387,43 zł (obliczone jako: koszt miesięczny / liczba cykli modelu w skali miesiąca).

Przyjęto, że cykl chemioterapii w ramach leczenia zaawansowanego raka piersi trwa średnio 21 dni (*PTOK 2015a*).

Koszty hormonoterapii w 2., 3. i 4. linii leczenia

Polskie zalecenia *PTOK 2015a* dotyczące leczenia raka piersi wymieniają 9 schematów hormonoterapii znajdujących zastosowanie w zaawansowanym raku piersi. Zalecane jest aby u chorych po menopauzie w leczeniu 1. linii stosować tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol). W ramach 2. linii leczenia zalecane jest – w zależności od leczenia 1. linii – aby stosować niesteroidowe (anastrozol lub letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant. Zastosowanie hormonoterapii w 2. lub dalszej linii jest uzasadnione wyłącznie u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację pod wpływem 1. linii leczenia (u pozostałych pacjentek możliwe jest zastosowanie chemioterapii). W dalszych (3+) liniach leczenia, w zależności od poprzednio stosowanych schematów hormonoterapii, zastosowanie znajdują eksemestan, fulwestrant, octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu (*PTOK 2015a*).

Oszacowany w analizie ekonomicznej *MAHTA 2016* miesięczny koszt 2. linii leczenia hormonoterapią wyniósł 3 894,80 zł z perspektywy NFZ oraz 3 894,93 zł z perspektywy NFZ+pacjent (analogicznie jak w przypadku kosztów chemioterapii wcześniej opisanych w niniejszym rozdziale – koszty dotyczą chorych, u których progresja nastąpiła po 6. miesiącu leczenia w ramach 1. linii); zużycie zasobów oszacowano w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród 3 ekspertów klinicznych, natomiast koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. W analizie *MAHTA 2016* oszacowany koszt 2. linii przyjęto jako koszt dalszych linii hormonoterapii.

W analizie ekonomicznej *MAHTA 2016* w oszacowaniu kosztów hormonoterapii w 2. linii leczenia uwzględniono tamoksyfen, octan megestrolu oraz fulwestrant, natomiast nie uwzględniono eksemestanu (został wykluczony z analizy dalszych linii w związku z jego stosowaniem w ramach 1. linii);

nie uwzględniono również dalszych linii leczenia. W niniejszej analizie możliwość stosowania ekseme-stanu powinna zostać uwzględniona w ramach 2+. linii leczenia. W związku z powyższym koszty osza-cowane w analizie *MAHTA 2016* nie odpowiadają w pełni ścieżce terapeutycznej uwzględnionej w niniejszej analizie.

[Redacted text block]

▶ [Redacted text] Tabela 65

[Redacted text]

▶ [Redacted text] Tabela 66

W analizie wrażliwości uwzględniono koszty oszacowane w analizie *MAHTA 2016*.

Tabela 22 (str. 3.) przedstawia oszacowanie kosztu jednostkowego hormonoterapii z rozróżnieniem na 2., 3. i 4. linię leczenia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi, w podziale na schematy leczenia (HTH / HTH podtrzymująca po CTH), z wyszczególnieniem 1. cyklu i cykli kolejnych, w per-spektywach PPP i PPP+P. W tabeli wyszczególniono źródła danych, założenia oraz metodykę obliczeń.

Średni koszt terapii w liniach 2-4 leczenia zaawansowanego raka piersi

Tabela 23 [Redacted text]

Tabela 24 [Redacted text]



Ibrance® (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER(+), HER2(-) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej														
T	I	T	T	T	T	T	Ibrance® (palbocyklib)		Letrozole		Ibrance® (palbocyklib)		Letrozole	
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
1	1	1	1	1	1	1	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
2	1	1	1	1	1	1	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
3	1	1	1	1	1	1	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
4	1	1	1	1	1	1	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
5	1	1	1	1	1	1	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
6	1	1	1	1	1	1	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
7	1	1	1	1	1	1	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
8	1	1	1	1	1	1	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
9	1	1	1	1	1	1	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
10	1	1	1	1	1	1	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg
							100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg	100 mg	400 mg	2.5 mg	5 mg

		Ibrance®		Ibrance® + letrozol		Letrozol		Letrozol + Ibrance®		Letrozol + Ibrance® + letrozol	
T	I	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	27	28	29	30
T	II	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	27	28	29	30
T	III	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	27	28	29	30
T	IV	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	27	28	29	30
T	V	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	27	28	29	30
T	VI	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	27	28	29	30
T	VII	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	27	28	29	30
T	VIII	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	27	28	29	30
T	IX	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	27	28	29	30
T	X	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	27	28	29	30

Tabela 66

Tabela 27

Tabela 22

[Redacted content]

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

1.4.13.9. Koszty jednostkowe najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)

Polskie wytyczne PTOK 2015a nie zawierają szczegółowych zapisów odnośnie najlepszego leczenia podtrzymującego w sytuacji gdy wyczerpane zostały schematy leczenia aktywnego. W analizie brytyjskiej odnaleziono schemat monitorowania w stanie BSC (NICE 2017). Poprzez fakt, że według wytycznych z analizy NICE 2017 pacjentka przebywa w domu, schemat ten jest zbliżony do schematu opieki w domu pod opieką hospicjum domowego oszacowanego w polskiej analizie ekonomicznej MAHTA 2016. W analizie MAHTA 2016 zużycie zasobów oszacowano w oparciu o badanie ankietowe wśród trzech ekspertów klinicznych, natomiast koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych oraz w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej.

W niniejszej analizie przyjęto rzeczony koszt z analizy MAHTA 2016, jako koszt wiarygodny i odpowiadający stanowi wyróżnionemu w modelu w niniejszej analizie ekonomicznej (Tabela 25).

Tabela 25. Koszt jednostkowy najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)

Świadczenie	Koszt całkowity (2,33 miesiąca) [zł]	Koszt 28-dniowy [zł]
Pobyt w domu, opieka w ramach hospicjum domowego	perspektywa PPP: 2 764,41 zł perspektywa PPP+P: 2 776,17 zł	perspektywa PPP: 1 090,03 zł perspektywa PPP+P: 1 094,66 zł

Tabela sporządzona w oparciu o dane przedstawione w analizie ekonomicznej MAHTA 2016.

W niniejszej analizie ekonomicznej 28-dniowy koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC) przyjęto na poziomie 1 090,03 zł z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (PPP) oraz 1 094,66 zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentki (PPP+P).

1.4.13.10. Koszt miesięczny opieki paliatywnej

W 2016 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oceniła analizę ekonomiczną dotyczącą leczenia ewerolimusem u chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej (MAHTA 2016).

W analizie ekonomicznej MAHTA 2016 przedstawiono oszacowanie własne kosztów leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej. Uwzględniono możliwość leczenia/pobytu pacjenta w: domu pod opieką hospicjum domowego, hospicjum stacjonarnym, oddziale szpitalnym oraz domu pomocy społecznej. W oszacowaniu kosztów uwzględniono następujące kategorie kosztów: ryczałt związany z pobytem w hospicjum/oddziale szpitalnym/domu pomocy społecznej, koszty leczenia żywieniowe-

go, koszty teleradioterapii paliatywnej, koszty leczenia przeciwbólowego, koszty opieki psychologa, koszty rehabilitacji. Koszty jednostkowe powyższych kategorii przyjęto w oparciu o taryfikatory NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ) oraz Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu leków refundowanych i dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań. Zużycie zasobów przyjęto w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród trzech polskich ekspertów klinicystów.

Metodyka gromadzenia danych oraz przeprowadzenia obliczeń zapewniła uzyskanie wiarygodnego oszacowania kosztu leczenia terminalnej fazy raka piersi. W trakcie oceny dokonanej przez AOTMiT nie odniesiono się negatywnie do wiarygodności uzyskanych oszacowań. W związku z powyższym w niniejszej analizie jako koszt opieki paliatywnej przyjęto oszacowany w analizie MAHTA 2016 koszt leczenia terminalnej fazy choroby nowotworowej (Tabela 26).

Tabela 26. Koszt jednostkowy opieki paliatywnej.

Etap leczenia choroby nowotworowej	Koszt miesięczny [zł]	Koszt 28-dniowy [zł]
Opieka paliatywna	perspektywa PPP: 4 120,99 zł perspektywa PPP+P: 4 883,64 zł	perspektywa PPP: 3 790,97 zł perspektywa PPP+P: 4 492,55 zł

Tabela sporządzona w oparciu o dane przedstawione w analizie ekonomicznej MAHTA 2016.

W niniejszej analizie ekonomicznej 28-dniowy koszt opieki paliatywnej przyjęto na poziomie 3 790,97 zł perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (PPP) oraz 4 492,55 zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentki (PPP+P).

1.4.14. Zestawienie parametrów modelu

Tabela 27

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

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

Tabela 28. Zestawienie wartości parametrów wejściowych do analizy ekonomicznej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszty				
Koszty leków, podania i monitorowania w ramach 1. linii leczenia zaawansowanego raka piersi	zobacz Tabela 27, str. 3.	nie rozważano	nie rozważano	W analizie podstawowej: w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia zarządzenia Prezesa NFZ, charakterystyki produktów leczniczych, wnioskowany program lekowy (Program <i>Ibrance 2016</i>) oraz wytyczne leczenia <i>PTOK 2015a</i> . W analizie wrażliwości: nie rozważano (koszty determinowane ustawowo)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	Rozkład Gamma: średnia = wartość z analizy podstawowej 95% CI: minimum - maksimum z deterministycznej analizy wrażliwości	W analizie podstawowej: w oparciu o opublikowane polskie analizy kosztów leczenia działań niepożądanych (odnalezione w ramach przeglądu piśmiennictwa, zobacz rozdział 2.5. , str. 99.) oraz w oparciu o aktualne zarządzenia Prezesa NFZ określające warunki realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej (dotyczy zdarzeń niepożądanych nie uwzględnionych w odnalezionych analizach kosztów). W analizie wrażliwości: założenie własne (w celu oceny wpływu parametru kosztowego na wyniki końcowe)
Koszt monitorowania od momentu zakończenia leczenia do potwierdzenia progresji choroby (stan modelu „Przeżycie bez progresji”)	[redacted]	[redacted]	Rozkład Gamma: średnia = wartość z analizy podstawowej 95% CI: minimum - maksimum z deterministycznej analizy wrażliwości	W analizie podstawowej: na poziomie monitorowania w poradni ogólnej. W analizie wrażliwości: założenie własne (-50%; +100%; w celu oceny wpływu parametru kosztowego na wyniki końcowe)
Koszt leczenia aktywnego po progresji w trakcie 1. linii leczenia	[redacted]	[redacted]	Rozkład Gamma: średnia = wartość z analizy podstawowej 95% CI: minimum - maksimum z deterministycznej analizy wrażliwości	W analizie podstawowej: [redacted] oraz aktualnego Obwieszczenia Ministra zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 26/04/2017) W analizie wrażliwości: wartości (minimalna oraz średnia) z analizy <i>MAHTA 2016</i> .

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego	[redacted]	[redacted]	Rozkład Gamma: średnia = wartość z analizy podstawowej 95% CI: minimum - maksimum z deterministycznej analizy wrażliwości	W analizie podstawowej: koszt z analizy MAHTA 2016. W analizie wrażliwości: założenie własne (w celu oceny wpływu parametru kosztowego na wyniki końcowe)
Koszt opieki paliatywnej (dotyczy ostatnich dwóch miesięcy życia)	[redacted]	[redacted]	Rozkład Gamma: średnia = wartość z analizy podstawowej 95% CI: minimum - maksimum z deterministycznej analizy wrażliwości	W analizie podstawowej: koszt z analizy MAHTA 2016. W analizie wrażliwości: założenie własne (w celu oceny wpływu parametru kosztowego na wyniki końcowe)
Skuteczność kliniczna				
Przeżycie bez progresji (PFS)	krzywa Weibulla najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera dla grupy pacjentek leczonych PAL+LET	<ul style="list-style-type: none"> ➤ krzywa eksponencjalna ➤ krzywa log-normalna ➤ krzywa log-logistyczna ➤ krzywa Gompertza ➤ krzywa uogólniona gamma 	Rozkład normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej 95% CI: minimum - maksimum wokół wartości z analizy podstawowej	W analizie podstawowej: krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywych Kaplana-Meiera z badania PALOMA-2. W analizie wrażliwości: wszystkie krzywe parametryczne inne niż krzywa wybrana do analizy podstawowej.
Przeżycie całkowite (OS)	krzywa log-logistyczna najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera dla grupy pacjentek leczonych PAL+LET	<ul style="list-style-type: none"> ➤ krzywa eksponencjalna ➤ krzywa Weibulla ➤ krzywa log-normalna ➤ krzywa Gompertza ➤ krzywa uogólniona gamma 	Rozkład normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej 95% CI: minimum - maksimum wokół wartości z analizy podstawowej	W analizie podstawowej: krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywych Kaplana-Meiera z badania PALOMA-1. W analizie wrażliwości: wszystkie krzywe parametryczne inne niż krzywa wybrana do analizy podstawowej.
Hazard względny (HR) dla PFS: PAL+LET vs LET	0,56	minimum i maksimum 95% CI: 0,46-0,68	Rozkład log-normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej 95% CI: zgodnie z wynikami analizy klinicznej	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + letrozol 2017).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
[cykle modelu]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Anastrozol, tamoksyfen, eksemestan: w związku z brakiem precyzyjnych danych przyjęto wartości jak dla letrozolu. W analizie wrażliwości: założenia własne w celu zbadania wpływu alternatywnych wartości na wyniki analizy
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczności				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.4.15. Walidacja modelu

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w celu oceny wiarygodności o modelowania przeprowadzono następujące walidacje:

- walidacja wewnętrzna modelu (analiza poprawności obliczeń);
- walidacja konwergencji wyników modelowania (porównanie z wynikami innych analiz ekonomicznych);
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania (porównanie z wynikami badań klinicznych o długich okresach obserwacji).

1.4.15.1. Walidacja wewnętrzna modelu

Walidacja wewnętrzna modelu została przeprowadzona w celu identyfikacji ewentualnych błędów wynikających z wprowadzania danych oraz struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej zastosowano następujące standardowe procedury testowania:

- testowano wyniki przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- przeprowadzono analizę kodu programu oraz weryfikację poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel.

Wyniki walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku – w rozdziale 3.16. str. 3.

Jako element walidacji wewnętrznej uwzględniono również analizę wyników deterministycznej analizy wrażliwości, w której przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych danych wejściowych do modelu. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono czy przyjęcie alternatywnych (minimalnych albo maksymalnych) wartości poszczególnych parametrów modelu prowadzi do oczekiwanego kierunku zmian kosztów lub wyników zdrowotnych (lata życia lub QALY). Szczegółowe wyniki liczbowe analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziałach dotyczących analizy wrażliwości (zobacz rozdziały: 1.5.4. od str. 3.; 1.6.2. od str. 3; 3.4. od str. 3.) W każdym wariantcie deterministycznej analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i wyniki zdrowotne był uzasadniony:

- wprowadzenie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- redukcja (zwiększenie) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zmniejszenia (zwiększenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie horyzontu czasowego krótszego, niż w analizie podstawowej prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;

- założenie niższej (wyższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) skutkowało zwiększeniem (zmniejszeniem) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- oszacowania kosztów całkowitych nie uległy zmianie w wariantach dotyczących użyteczności stanów zdrowia;
- zmiana wartości parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

1.4.15.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono porównanie założeń oraz wyników niniejszej analizy ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonany został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania palbocyklibu w leczeniu raka piersi. Wyniki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3.7.2. (od str. 3.)

Tabela 29 (str. 3.) przedstawia zestawienie wyników (lata życia, lata życia skorygowane o jakość) niniejszej analizy ekonomicznej z innymi analizami ekonomicznymi (odnanionymi w ramach przeglądu systematycznego). W tabeli przedstawiono również komentarze dotyczące najważniejszych podobieństw i różnic w metodologii modelowania.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* omówienie różnic pomiędzy wynikami niniejszej analizy i wynikami odnanionych analiz przedstawiono w Dyskusji (rozdział 1.9. od str. 3.)

Tabela 29. Zestawienie wyników zdrowotnych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania palbocycylibu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi.

Analiza	Lata życia (LY)			Lata życia skorygowane o jakość (QALY)			Komentarze dotyczące założeń modelowania	
	PAL+LET	LET /ANA	PAL+LET vs LET/ANA	PAL+LET	LET /ANA	PAL+LET vs LET/ANA	Założenia wspólne z niniejszą analizą	Najistotniejsze różnice w odniesieniu do niniejszej analizy ekonomicznej
Niniejsza analiza	4,563 LY	LET: 3,812 LY ANA: 3,931 LY	vs LET: 0,751 LY vs ANA: 0,632 LY	2,934 QALY	LET: 2,323 QALY ANA: 2,386 QALY	vs LET: 0,610 QALY vs ANA: 0,548 QALY		
NICE 2017	3,79 LY	LET: 3,02 LY	vs LET: 0,78 LY	2,40 QALY	LET: 1,77 QALY	vs LET: 0,63 QALY	<ul style="list-style-type: none"> • stany modelu • dyskontowanie wyników zdrowotnych • skuteczność kliniczna z badań PALOMA-1 (OS) i PALOMA-2 (PFS) • użyteczności w 1. linii leczenia: PALOMA-2 • dyskontowanie wyników zdrowotnych: 3,5% 	<ul style="list-style-type: none"> • horyzont 40 lat • krzywa parametryczna dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera OS: krzywa Weibulla; • krzywa Weibulla została przeskalowana tak aby mediana OS (według krzywej Weibulla) dla PAL+LET była większa od mediany OS (według krzywej Weibulla) dla LET, o różnicę pomiędzy medianami PFS (różnica wyniosła 9,2 miesiąca według krzywych Weibulla PFS) • użyteczności w stanach po progresji (Lloyd 2006)
Bhattacharya 2016 (ViH), Bhattacharya 2016 (ISPOR)	1,82 LY	LET: 1,47 LY ANA: 1,40 LY	vs LET: 0,35 LY vs ANA: 0,42 LY	nie oszacowano	nie oszacowano	nie oszacowano	<ul style="list-style-type: none"> • brak 	<ul style="list-style-type: none"> • brak informacji o źródłach danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa • brak informacji o wartościach i źródłach danych dotyczących użyteczności • brak informacji o horyzoncie • dyskontowanie wyników zdrowotnych: 5%
Matter-Walstra 2016	nie oszacowano	nie oszacowano	nie oszacowano	3,11 QALY	LET: 2,11 QALY	vs LET: 1,0 QALY	<ul style="list-style-type: none"> • OS z badania PALOMA-1 • horyzont dożywności (nie podano wartości liczbowej) 	<ul style="list-style-type: none"> • PFS z badania PALOMA-1 • prawdopodobieństwa progresji i zgonu wyznaczone w oparciu o mediany PFS i OS oraz hazard względny (HR) • dyskontowanie wyników zdrowotnych: 3% • użyteczności (piśmiennictwo (Delea 2013); wyniki badania klinicznego EGF30008 wyrażone w skali FACT-G (the Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale) zostały zmapowane do wartości w skali TTO (ang. time trade-off)
pCODR 2016	nie podano	nie podano	vs LET: 0,475 LY	nie podano	nie podano	vs LET: 0,68 QALY	<ul style="list-style-type: none"> • OS z badania PALOMA-1 	<ul style="list-style-type: none"> • horyzont = 10 lat • PFS z badania PALOMA-1 • nie podano informacji o dyskontowaniu • nie podano szczegółowych informacji o metodologii modelowania • nie podano informacji o wartościach użyteczności

1.4.15.3. Walidacja zewnętrzna

Wyniki modelowania w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) zestawiono z wynikami badań klinicznych oceniających skuteczność letrozolu, tamoksyfenu lub anastrozolu [redacted] uwzględniając badania wykorzystane przy wyborze krzywych przeżycia dla terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol i terapii letrozolem.

Tabela 30 przedstawia zestawienie wyników w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Tabela 30. Przeżycie całkowite (OS) – zestawienie wyników modelowania oraz wyników badań klinicznych; letrozol, tamoksyfen, anastrozol.

Źródło danych	Odsetek przeżyć całkowitych (OS) – leczenie LET, TAM, ANA				
	1 rok	3 lata	5 lat	6 lat	10 lat
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Letrozol (LET)					
badanie Finn 2015 (PALOMA-1)	87%	44%	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
badanie Mouridsen 2003 (sczytane z wykresu)	83%	45%	29% (w 56. miesiącu)	nie dotyczy	nie dotyczy
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tamoksyfen (TAM)					
badanie Paridaens 2008 (sczytane z wykresu)	82%	54%	30%	15%	nie dotyczy
badanie Mouridsen 2003 (sczytane z wykresu)	75%	45%	29% (w 56. miesiącu)	nie dotyczy	nie dotyczy
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anastrozol (ANA)					
badanie Bergh 2012 (sczytane z wykresu)	85%	53%	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
badanie Ellis 2015 (sczytane z wykresu)	92%	60%	37%	28%	8% (w 96. miesiącu)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Eksemestan (EXE)					
badanie Paridaens 2008 (sczytane z wykresu)	87%	55%	26%	20%	brak danych

Zestawienie wyników w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wskazuje, że modelowanie dobrze odzwierciedla wyniki badań klinicznych o długim okresie obserwacji:

- dla letrozolu wyniki modelu w pierwszych 3 latach są nieznacznie wyższe od wyników badania PALOMA-1, jednak w 5. roku są nieznacznie mniejsze do wyników długoterminowych badania *Mouridsen 2003*;
- dla tamoksyfenu wyniki modelu w trakcie 6 lat oscylują wokół wyników badań *Paridaens 2008* i *Mouridsen 2003*;
- dla anastrozolu wyniki modelu oscylują wokół wyników badania *Ellis 2015* (badanie o najdłuższym horyzoncie obserwacji); w okresie 12-miesięcznym i 3-letnim wyniki modelowania są również bardzo zbliżone do wyników badania *Bergh 2012*;
- dla eksemestanu wyniki modelowania oscylują wokół wyników badania *Paridaens 2008*.

Tabela 31 przedstawia zestawienie wyników w zakresie przeżycia bez progresji (PFS).

Tabela 31. Przeżycie bez progresji (PFS) – zestawienie wyników modelowania oraz wyników badań klinicznych; letrozol, tamoksyfen, anastrozol.

Źródło danych		Odsetek przeżyć bez progresji (PFS) – leczenie LET, TAM, ANA				
		1 rok	3 lata	5 lat	7 lat	10 lat
Letrozol (LET)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	badanie Finn 2016 (PALOMA-2)	57,4%	13% (po 2,6 roku)	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	badanie Mouridsen 2003 (TTP; sczytane z wykresu)	43%	17%	12% (w 54. miesiącu)	nie dotyczy	nie dotyczy
Tamoksyfen (TAM)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	badanie Paridaens 2008 (sczytane z wykresu)	31,2%	8%	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	badanie Mouridsen 2003 (TTP; sczytane z wykresu)	30%	9%	6% (w 54. miesiącu)	nie dotyczy	nie dotyczy
Anastrozol (ANA)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	badanie Bergh 2012 (sczytane z wykresu)	45%	10%	5% (w 48. miesiącu)	nie dotyczy	nie dotyczy
Eksemestan (EXE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	badanie Paridaens 2008 (sczytane z wykresu)	42%	11%	brak danych	brak danych	brak danych

Zestawienie wyników w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) wskazuje, że modelowanie dobrze odzwierciedla wyniki badań klinicznych w okresie 3. pierwszych lat (w modelu oraz w badaniach klinicznych przeżycie bez progresji w 3. roku kształtuje się na poziomie około 10%), natomiast brak jest jednoznacznych danych pozwalających na walidację zewnętrzną w dłuższym okresie obserwacji:

- dla letrozolu wyniki modelu w pierwszych trzech latach są bardzo zbliżone do wyników badania PALOMA-2; w 5. roku są mniejsze do wyników długoterminowych badania *Mouridsen 2003*; w porównaniu z wynikami badania *Mouridsen 2003* modelowanie prowadzi do mniejszego odsetka przeżyć bez progresji w 5. roku, przy czym trudno jednoznacznie wskazać źródło różnic – w publikacji *Mouridsen 2003* nie opisano dokładnie charakterystyki populacji włączonej do badania w związku z czym utrudniona jest analiza różnic; należy zauważyć, że w badaniu *Mouridsen 2003* począwszy od 46. miesiąca krzywa czasu do progresji (TTP) utrzymuje się na stałym poziomie, co może wynikać z faktu, że bardzo mała liczba pacjentek pozostała pod obserwacją, a w przypadku małej liczby obserwacji przebieg krzywej Kaplana-Meiera może mieć charakter w dużym stopniu losowy;
- dla tamoksyfenu wyniki modelu w 3. roku są zbliżone do wyników badania *Paridaens 2008*; analogicznie jak miało to miejsce dla letrozolu – w porównaniu z wynikami badania *Mouridsen 2003* modelowanie prowadzi do mniejszego odsetka przeżyć bez progresji w 5. roku (jednak nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie źródła różnic);
- dla anastrozolu wyniki modelowania w 3. i 5. roku są zbliżone do wyników badania *Bergh 2012*;
- dla eksemestanu wyniki modelowania oscylują wokół wyników badania *Paridaens 2008*.

1.5. Wyniki analizy podstawowej: palbocycylib+letrozol vs letrozol

1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów, palbocycylib+letrozol vs letrozol

Tabela 32 przedstawia zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia w podziale na kategorie kosztów, w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę chorą (na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2), w horyzoncie dożywotnym. Koszty oszacowano przy stopie dyskontowej 5% rocznie.

		Koszty				
		Koszty całkowite	Koszty leczenia	Koszty opieki	Koszty opieki paliatywnej	Koszty opieki społecznej
+	Letrozol	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka paliatywna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna + Opieka społeczna + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
+	Letrozol	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka paliatywna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna + Opieka społeczna + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000
	Letrozol + Ibrance + Opieka społeczna + Opieka paliatywna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna + Opieka społeczna	100000	100000	100000	100000	100000

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

1.5.2. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych, palbocyklib+letrozol vs letrozol

Tabela 33 przedstawia zestawienie wyników zdrowotnych w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę chorą (na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2), w horyzoncie dożywotnim. Wyniki zdrowotne oszacowano przy stopie dyskontowej 3,5% rocznie.

Tabela 33. Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej: zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki zdrowotne zdyskontowane), palbocyklib+letrozol vs letrozol.

Wynik zdrowotny	Palbocyklib + letrozol	Letrozol	Różnica (PAL+LET vs LET)
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	2,934	2,323	0,610
Lata życia bez progresji (PF-LY)	2,397	1,533	0,863
Lata życia (LY)	4,563	3,812	0,751

W badaniach klinicznych wykazano, że ze stosowaniem terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol wiąże się wydłużenie czasu przeżycia bez progresji (PFS) oraz wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu do terapii letrozolem. Powyższe przekłada się na wyższe wyniki zdrowotne stosowania terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol w porównaniu z terapią letrozolem:

- 2,934 QALY dla PAL+LET vs 2,323 QALY dla LET;
- 2,397 lat życia bez progresji dla PAL+LET vs 1,533 lat życia bez progresji dla LET;
- 4,563 lat życia dla PAL+LET vs 3,812 lat życia dla LET.

1.5.3. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu letrozolu przez terapię skojarzoną palbocyklib+letrozol

[Redacted content]

1.5.4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, palbocyklib+letrozol vs letrozol

Tabela 35 (str. 3.), Wykres 9 (str. 3.) oraz Wykres 10 (str. 3.) przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania PAL+LET vs LET wyrażone w wartości współczynnika ICUR,

tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY). Szczegółowe wyniki (uwzględniające koszty oraz wyniki zdrowotne dla PAL+LET i LET) przedstawiono w załączniku (Tabela 46, str. 3. oraz Tabela 47, str. 3.)

Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (Tabela 42, str. 3.)

Największy wpływ na koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) posiadają parametry dotyczące przeżycia całkowitego:

- Hazard względny (HR) dla przeżycia całkowitego (OS) równy hazardowi względnemu dla przeżycia bez progresji (PFS)

W analizie głównej przyjęto brak różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant i terapią fulwestrantem, pomimo, że w analizie klinicznej (*AK Ibrance + letrozol 2017*) wykazane zostało, że terapia skojarzona palbocyklib+fulwestrant istotnie wydłuża przeżycie bez progresji. Opublikowanych zostało wiele prac naukowych wykazujących, że wydłużenie przeżycia bez progresji przekłada się na wydłużenie przeżycia całkowitego, aczkolwiek przełożenie to nie jest równe poprawie przeżycia bez progresji (*Beauchemin 2014, Bowater 2008, Burzykowski 2008, Hackshaw 2005, Matsubara 2011, Miksad 2008, Petrelli 2014, Sherill 2008, Templeton 2015*). W związku z powyższym omawiany wariant analizy wrażliwości należy traktować jako wariant optymistyczny.

- Hazard względny (HR); przyjęcie braku różnic w przeżyciu ogólnym pomiędzy PAL+LET vs LET skutkuje znaczącym wzrostem wyników (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość).

Należy zaznaczyć, że brak różnic w przeżyciu ogólnym jest mało realistyczny. W badaniach klinicznych PALOMA-1 i PALOMA-2 horyzont obserwacji był zbyt krótki aby wyznaczyć krzywe Kaplana-Meiera w horyzoncie dożywotnym dla większości pacjentek, w związku z czym różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Z drugiej strony istnieje wiele niezależnych analiz wskazujących, że korzyść mierzona wydłużeniem przeżycia bez progresji (PFS) znajduje przełożenie w wydłużeniu przeżycia całkowitego (*Beauchemin 2014, Bowater 2008, Burzykowski 2008, Hackshaw 2005, Matsubara 2011, Miksad 2008, Petrelli 2014, Sherill 2008, Templeton 2015*). Wobec powyższego przyjęcie braku różnic w przeżyciu ogólnym jest bardzo mało realistycznym założeniem.

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają aby w analizie wrażliwości uwzględnić parametry istotne w modelowaniu, jednak należy podkreślić, że wyniki analizy wrażliwości uzyskane przy założeniu mało realistycznych założeń mają jedynie charakter poglądowy, badający czy dany parametr ma

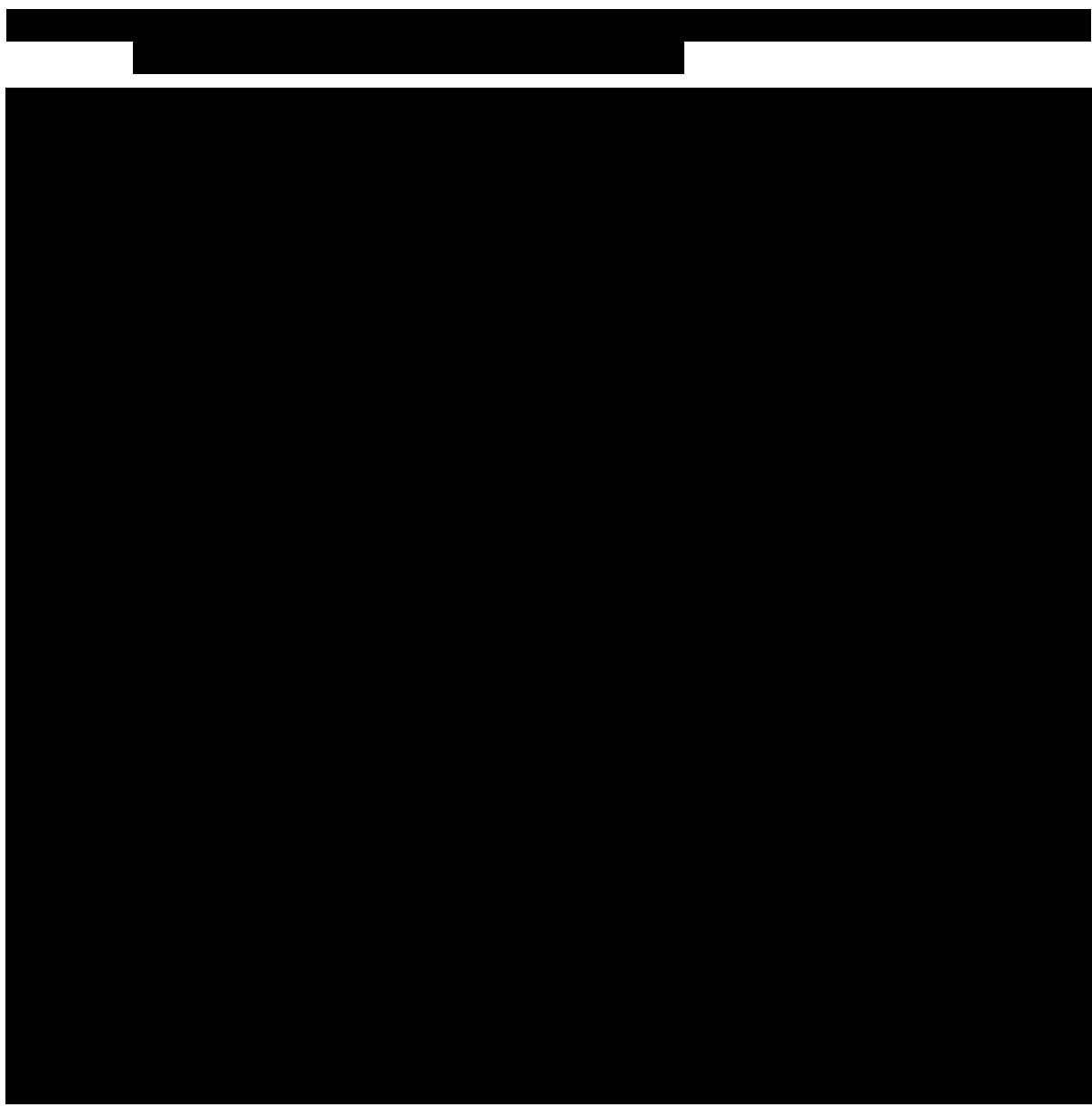
istotny wpływ na wyniki. W przypadku istotnego wpływu na wynik bardzo ważne jest aby niepewność odnośnie oszacowania wartości danego parametru ograniczyć do minimum; przyjęcie różnicy w przeżyciu ogólnym (dla którego nie osiągnięto istotności statystycznej z powodu zbyt krótkiego horyzontu obserwacji, przy czym należy oczekiwać, że korzyść w przeżyciu bez progresji przełoży się na korzyść w przeżyciu ogólnym) wynikającej z różnic w przeżyciu bez progresji (dla którego osiągnięto różnice istotne statystycznie w badaniach klinicznych) jest podejściem racjonalnym i akceptowalnym w wytycznych AOTMiT 2016.

- Parametryczne krzywe przeżycia całkowitego (OS); przyjęcie krzywych Gompertza, Weibulla, uogólniona gamma skutkuje względnie dużym wzrostem wyników.

W analizie podstawowej przyjęto krzywą przeżycia log-logistyczną jako krzywą najlepiej dopasowaną zarówno do przebiegu krzywych Kaplana-Meiera w badaniach klinicznych (horyzont obserwacji wynoszący 44 miesiące), jak również odpowiadającą wynikom badań klinicznych w ponad 4-letnim horyzoncie obserwacji. Inne krzywe parametryczne znacznie słabiej odzwierciedlały przebieg leczenia. W związku z powyższym parametryczne krzywe przeżycia inne niż log-logistyczna nie pozwalają na realistyczne i wiarygodne oszacowanie wyników.

W przypadku pozostałych parametrów rozrzut niepewności wyników analizy ekonomicznej nie był znaczący.

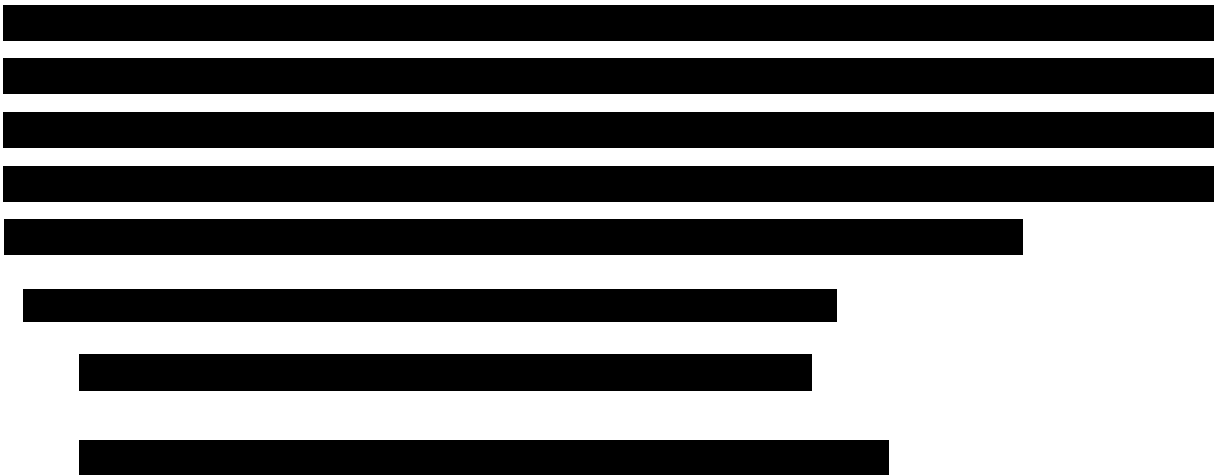








1.5.5. Wyniki analizy progowej, palbocyklib+letrozol vs letrozol



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

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik			
		1	2	3	4	1	2	3	4
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik			
		1	2	3	4	1	2	3	4
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.5.6. Probabilistyczna analiza wrażliwości, palbocyklib+letrozol vs letrozol

Tabela 38 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, dla porównania palbocyklib+letrozol vs letrozol. W związku z faktem, że wyniki analizy podstawowej z perspektywy PPP i PPP+P były bardzo zbliżone do siebie, wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono jedynie z perspektywy PPP.

[Redacted Table Content]

[Redacted text]

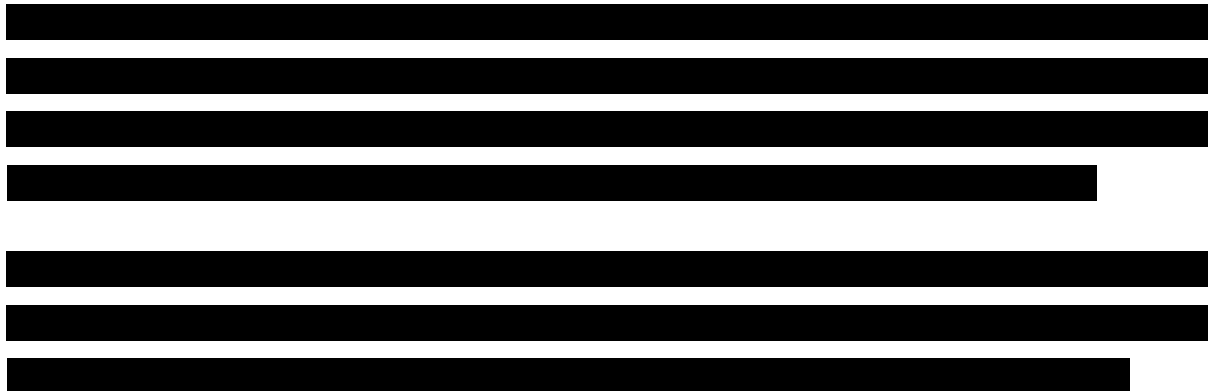
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.6. Wyniki analizy dodatkowej: palbocyklib+letrozol vs anastrozol, tamoksyfen, eksemestan

1.6.1. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), palbocyklib+letrozol vs anastrozol, tamoksyfen i eksemestan



[Redacted Table Content]

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

[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]

1.6.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy dodatkowej

Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (rozdział 3.2. od str. 3.)

W związku z bardzo dużą liczbą wyników, aby uczynić tekst analizy przejrzystym szczegółowe wyniki obliczeń przedstawiono w załączniku w formie tabelarycznej (rozdział 3.4. od str. 3.)

W analizie wrażliwości do analizy dodatkowej, podobnie jak to miało miejsce przy porównaniu palbocyklib+letrozol vs letrozol, największy wpływ na koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) posiadały parametry dotyczące przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji (PFS):

- Hazard względny (HR) dla przeżycia całkowitego (OS); przyjęcie braku różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol i terapią anastrozolem/tamoksyfenem/eksemestaniem skutkuje znaczącym wzrostem wyników.

Podobnie jak to miało miejsce przy porównaniu palbocyklib+letrozol vs letrozol, brak różnic w przeżyciu ogólnym nie jest realistycznym założeniem.

W badaniu PALOMA-2 wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia bez progresji (PFS; HR=56) przy stosowaniu terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol oraz wydłużenie przeżycia ogólnego (OS) bez osiągnięcia istotności statystycznej (HR=0,81); brak istotności statystycznej wynika przede wszystkim z krótkiego okresu obserwacji przeżycia całkowitego, jako drugorzędowego punktu końcowego (pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena przeżycia bez progresji). Metaanalizy badań klinicznych wskazują, że wydłużenie czasu przeżycia bez progresji (PFS) znajduje przełożenie w wydłużeniu przeżycia całkowitego (*Beauchemin 2014, Bowater 2008, Buzrykowski 2008, Hackshaw 2005, Matsubara 2011, Miksad 2008, Petrelli 2014, Sherill 2008, Templeton 2015*), wobec czego zasadne jest przyjęcie, że pomimo braku istotności statystycznej, w realnej praktyce stosowanie terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol wydłuży przeżycie całkowite.

Wytyczne leczenia raka piersi nie wskazują na przewagę konkretnego inhibitora aromatazy (*PTOK 2015a, NCCN 2014*); metaanalizy wyników randomizowanych badań klinicznych wskazują na bardzo zbliżone (i nieistotne statystycznie różnice) w ocenie przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy letrozolem, anastrozolem i eksemestaniem (*Riemsma*

2010). Wobec powyższego można przyjąć, że letrozol, anastrozol oraz eksemestan cechują się zbliżonymi wynikami w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). W porównaniu z tamoksyfenem inhibitory aromatazy wykazują zbliżone rezultaty w przeżyciu całkowitym (OS), natomiast w ocenie przeżycia bez progresji jedynie letrozol wykazuje znaczącą (oraz istotną statystycznie) przewagę w przeżyciu bez progresji (*Riemsma 2010*).

W analizie klinicznej (*AKL Ibrance + letrozol 2017*) przeprowadzono porównanie pośrednie dla porównania palbocyklib+letrozol vs anastrozol, w którym wykazano przewagę terapii palbocyklib+letrozol w ocenie przeżycia bez progresji (PFS; HR=0,56) i przeżycia całkowitego (OS; HR=0,84), przy czym różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Pomimo braku istotności statystycznej różnic zasadne wydaje się być przyjęcie istnienia różnic pomiędzy terapią palbocyklib+letrozol i terapiami anastrozolem, tamoksyfenem i eksemestanem, jako założenia racjonalnego opartego na następujących przesłankach:

- w badaniu PALOMA-2 wykazano istotną statystycznie przewagę terapii palbocyklib+letrozol nad terapią letrozolem w ocenie przeżycia bez progresji (PFS) oraz przewagę w przeżyciu całkowitym (OS), która to przewaga nie osiągnęła istotności statystycznej (najprawdopodobniej z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji);
- racjonalne jest założenie, że przewaga w przeżyciu całkowitym (OS) będzie miała miejsce w realnej praktyce; (brak istotności statystycznej wynika przede wszystkim z krótkiego okresu obserwacji przeżycia całkowitego w badaniach PALOMA-1 i PALOMA-2);
- uzasadnione jest przyjęcie, że letrozol, anastrozol, tamoksyfen oraz eksemestan charakteryzują się podobną skutecznością (*Riemsma 2010*);
- na podstawie powyższego można założyć, że przewaga terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol nad terapią letrozolem, będzie miała miejsce również w porównaniu z anastrozolem, tamoksyfenem i letrozolem.

Ważne jest, że wytyczne *AOTMiT 2016* aprobują uwzględnienie w modelowaniu różnic, dla których nie stwierdzono istotności statystycznej; w związku z czym przyjęte podejście do modelowania jest w pełni akceptowalne. Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że w przypadku uwzględnienia w modelu danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których przyjęty zostanie neutralny wpływ na wynik (tj. przyjęty zostanie HR=1, oznaczający brak różnic).

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają również aby w analizie wrażliwości uwzględnić parametry istotne w modelowaniu, jednak należy zaznaczyć, że wyniki analizy wrażliwości uzyskane przy założeniu mało realistycznych założeń mają jedynie charakter poglądowy, badający czy dany parametr ma istotny wpływ na wyniki. W przypadku istotnego wpływu na wynik bardzo ważne jest aby

niepewność odnośnie oszacowania wartości danego parametru ograniczyć do minimum; przyjęcie różnicy w przeżyciu ogólnym (dla którego nie osiągnięto istotności statystycznej z powodu zbyt krótkiego horyzontu obserwacji, przy czym należy oczekiwać, że korzyść w przeżyciu bez progresji przełoży się na korzyść w przeżyciu ogólnym) wynikającej z różnic w przeżyciu bez progresji (dla którego osiągnięto różnice istotne statystycznie w badaniach klinicznych) jest racjonalnym, uzasadnionym i wiarygodnym podejściem.

- Parametryczne krzywe przeżycia całkowitego (OS);
przyjęcie krzywych parametrycznych Gompertza, uogólnionej Gamma oraz Weibulla skutkuje względnie dużym wzrostem wyników.

W analizie podstawowej przyjęto krzywą przeżycia log-logistyczną jako krzywą najlepiej dopasowaną zarówno do przebiegu krzywych Kaplana-Meiera w badaniach klinicznych (horyzont obserwacji wynoszący 44 miesiące), jak również odpowiadającą wynikom badań klinicznych w ponad 4-letnim horyzoncie obserwacji. W związku z powyższym parametryczne krzywe przeżycia inne niż log-logistyczna nie pozwalają na realistyczne i wiarygodne oszacowanie wyników.

Jak to zostało już omówione w poprzednich akapitach wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają aby w analizie wrażliwości uwzględnić parametry istotne w modelowaniu, jednak należy zaznaczyć, że wyniki analizy wrażliwości uzyskane przy założeniu mało realistycznych założeń mają jedynie charakter poglądowy, badający czy dany parametr ma istotny wpływ na wyniki.

- Hazard względny (HR) dla przeżycia bez progresji (PFS);
przyjęcie braku różnic w przeżyciu bez progresji pomiędzy terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol i terapiami anastrozolem, tamoksyfenem i eksemestaniem skutkuje znaczącym wzrostem wyników.

W analizie klinicznej *AKL Ibrance + letrozol 2017* wykazano, że terapia palbocyklib+letrozol wydłuża czas przeżycia bez progresji w porównaniu z terapią anastrozolem, tamoksyfenem lub eksemestaniem, przy czym różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Z drugiej strony należy zaznaczyć, że (1) dla porównania palbocyklib+letrozol vs letrozol wykazano istotną przewagę w przeżyciu bez progresji w randomizowanym badaniu klinicznym PALOMA-2 (*Finn 2016*) oraz, że (2) letrozol, anastrozol, tamoksyfen i eksemestan cechują się zbliżoną skutecznością w ocenie przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego (*Riemsma 2010*). W związku z powyższym zasadne wydaje się uwzględnienie – jako wariantu podstawowego dla porównania palbocyklib+letrozol vs anastrozol – różnic wyrażonych hazardem względnym.

W przypadku pozostałych parametrów rozrzut niepewności wyników analizy ekonomicznej nie był tak znaczący.

1.6.3. Wyniki analizy progowej, palbocyklib+letrozol vs anastrozol, tamoksyfen i eksemestan

W analizie progowej wyznaczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Ibrance, dla której to ceny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy jest ustawowej wysokości progu opłacalności (130 002 zł/QALY). Szczegółowe wyniki obliczeń przedstawiono w załączniku (rozdział 3.5. od str. 3.)

W analizie dodatkowej wyznaczono następujące ceny zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Ibrance:

[Redacted content]

**1.7. Wyniki dodatkowej probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniającej palbocycylib+letrozol, letrozol, anastrozol, tamoksyfen i eks-
emestan**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.8. Ograniczenia

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzone zostało oszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym dla jednej uśrednionej pacjentki w ramach 1. linii leczenia zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2. Oszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono w oparciu o model farmakoekonomiczny odwzorowujący dożywotni przebieg choroby. Model uwzględnia szereg danych wejściowych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów 1. linii leczenia, jak również dalszych linii leczenia. Poniżej wyszczególniono założenia mogące stanowić ograniczenia niniejszej analizy z podaniem uzasadnienia przyjętych założeń; poddano również analizie niepewność, jaką założenia generują przy ocenie wyników analizy ekonomicznej:

1. Wykorzystanie krzywych przeżycia bez progresji (PFS) z badania PALOMA-2 oraz krzywych przeżycia całkowitego (OS) z badania PALOMA-1; porównanie palbocyklib+letrozol vs letrozol.

W analizie klinicznej *AKL Ibrance + letrozol 2017* odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne PALOMA-1 (*Finn 2015*) oraz PALOMA-2 (*Finn 2016*), w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol w porównaniu do monoterapii letrozolem. W obu tych badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez progresji (PFS), natomiast przeżycie całkowite (OS) było jednym z drugorzędowych punktów końcowych. Rzeczony wybór punktów końcowych wynikał przede wszystkim z faktu, że podstawowym celem 1. linii leczenia zaawansowanego raka jest maksymalne wydłużenie czasu do progresji. Natomiast przeżycie całkowite jest rezultatem nie tylko 1. linii leczenia lecz również 2. oraz kolejnych linii leczenia.

W niniejszej analizie uwzględniono krzywe przeżycia bez progresji z badania PALOMA-2 (*Finn 2016*), jako randomizowanego badania III fazy z dużą liczbą włączonych pacjentek (444 pacjentek leczonych terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol; 222 pacjentek leczonych letrozolem) (dla porównania: badanie PALOMA-1 było randomizowanym badaniem II fazy, do którego włączono 84 pacjentki w grupie palbocyklib+letrozol oraz 81 pacjentek w grupie leczonej letrozolem). Liczba pacjentek włączonych do poszczególnych badań klinicznych wskazała, że preferowanym źródłem danych powinno być badanie PALOMA-2. W badaniu PALOMA-2 horyzont obserwacji był zbyt krótki aby wyznaczyć krzywe przeżycia całkowitego (OS), w związku z czym w modelu przyjęto krzywą przeżycia całkowitego z badania PALOMA-1. Uwzględnienie krzywych przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego z różnych badań może stanowić pewne ograniczenie, jednak charakterystyki populacji włączonych do badań PALOMA-1 i PALOMA-2 były na tyle zbliżone do siebie

(opis charakterystyk populacji przedstawiono szczegółowo w analizie klinicznej *AKL Ibrance + letrozol 2017*), że modelowanie z wykorzystaniem krzywych Kaplana-Meiera z dwóch różnych badań klinicznych nie jest obarczone istotną dozą niepewności.

2. Krzywe parametryczne dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS); porównanie palbocyklib+letrozol vs letrozol.

W zakresie przeżycia całkowitego w modelu przyjęto krzywą przeżycia log-logistyczną jako krzywą najlepiej dopasowaną zarówno do przebiegu krzywych Kaplana-Meiera w badaniach klinicznych dla terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol (PALOMA-1), jak i badań klinicznych dla letrozolu (PALOMA-1, *Mouridsen 2003*) oraz innych inhibitorów aromatazy: anastrozolu (*Bergh 2012, Ellis 2015*) oraz eksemestanu (*Paridaens 2008*). Najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną była krzywa log-logistyczna, natomiast inne parametryczne krzywe przeżycia nie pozwoliły na równie realistyczne i wiarygodne oszacowanie wyników.

Pomimo powyższego w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych krzywych przeżycia całkowitego (OS). Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* obliczenia przeprowadzono w celu przetestowania jak duży jest wpływ założeń dotyczących przeżycia całkowitego (OS) na koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. W deterministycznej analizie wrażliwości przyjęcie parametrycznych krzywych przeżycia całkowitego (OS): Gompertza, Weibulla oraz uogólnionej gamma skutkowało względnie dużym wzrostem wyników. W przypadku istotnego wpływu na wynik bardzo ważne jest aby niepewność odnośnie oszacowania wartości danego parametru ograniczyć do minimum. Metodyka wyboru krzywych parametrycznych w modelu pozwoliła wybrać krzywą precyzyjnie odwzorowującą wyniki badań klinicznych, co pozwoliło zminimalizować niepewność odnośnie szacowania przeżycia całkowitego.

Analogiczną dyskusję ograniczeń można przeprowadzić dla wyboru krzywych przeżycia bez progresji (PFS), z analogicznymi wnioskami, wskazującymi, że metodyka wyboru krzywych parametrycznych w modelu pozwoliła wybrać krzywą ściśle odwzorowującą wyniki badań klinicznych.

3. Dane o skuteczności (hazardy względne) dla porównania: palbocyklib+letrozol vs letrozol, anastrozol, tamoksyfen i eksemestan.

Jedynymi randomizowanymi badaniami klinicznymi oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol były badania PALOMA-1 (*Finn 2015*) oraz PALOMA-2 (*Finn 2016*), w których komparatorem była monoterapia letrozolem (*AKL Ibrance + letrozol 2017*). Le-

trozol jest odpowiednią alternatywną technologią medyczną, odpowiadającą polskim wytycznym (PTOK 2015a) ██████████
██████████ leczonych hormonoterapią w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2).

Innymi lekami zalecanymi oraz stosowanymi w ramach hormonoterapii w populacji docelowej są tamoksyfen i anastrozol oraz w bardzo nielicznych przypadkach – eksemestan (PTOK 2015a, ██████████). W celu przeprowadzenia porównania z tamoksyfenem, anastrozolem oraz eksemestaniem konieczne było przeprowadzenie analizy pośredniej (poprzez wspólne komparatory) (AKL Ibrance + letrozol 2017). Analiza pośrednia w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) wskazała na wyraźną przewagę terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol nad monoterapią tamoksyfenem (HR=0,39; wynik istotny statystycznie), anastrozolem (HR=0,56; wynik nieistotny statystycznie) i eksemestaniem (HR=0,45; wynik istotny statystycznie) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla porównania z tamoksyfenem (HR=0,83; wynik nieistotny statystycznie), anastrozolem (HR=0,84; wynik nieistotny statystycznie) i eksemestaniem (HR=0,73; wynik nieistotny statystycznie). Analiza kliniczna AKL Ibrance + letrozol 2017 dostarczyła dowodów na przewagę terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol w przeżyciu bez progresji (PFS) w porównaniu do komparatorów (letrozol, anastrozol, tamoksyfen, eksemestan), przy czym w porównaniu z letrozolem oraz tamoksyfenem różnice osiągnęły istotność statystyczną.

Pomimo braku istotności statystycznej różnic dla porównania palbocyklib+letrozol vs anastrozol zasadne wydaje się być przyjęcie istnienia różnic pomiędzy terapią palbocyklib+letrozol i terapią anastrozolem, jako założenia racjonalnego opartego na następujących przesłankach:

- w badaniu PALOMA-2 wykazano istotną statystycznie przewagę terapii palbocyklib+letrozol nad terapią letrozolem w ocenie przeżycia bez progresji (PFS) oraz przewagę w przeżyciu całkowitym (OS), która to przewaga nie osiągnęła istotności statystycznej;
- racjonalne jest założenie, że przewaga w przeżyciu całkowitym (OS) będzie miała miejsce w realnej praktyce (Beauchemin 2014, Bowater 2008, Burzykowski 2008, Hackshaw 2005, Matsubara 2011, Miksad 2008, Petrelli 2014, Sherill 2008, Templeton 2015), natomiast brak istotności statystycznej wynika przede wszystkim z krótkiego okresu obserwacji przeżycia całkowitego w badaniach PALOMA-1 i PALOMA-2;
- uzasadnione jest przyjęcie, że letrozol, anastrozol, tamoksyfenem i eksemestan charakteryzują się podobną skutecznością (Riemsma 2010);

- na podstawie powyższego można założyć, że przewaga terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol nad terapią letrozolem, będzie miała miejsce również w porównaniu z anastrozolem, tamoksyfenem i eksemestanem.

Analiza przeżycia całkowitego (OS) wskazała na przewagę terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol w porównaniu z komparatorami, przy czym różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniach klinicznych horyzont obserwacji był zbyt krótki aby wyznaczyć krzywe Kaplana-Meiera w horyzoncie dożywotnym dla większości pacjentek, co może być główną przyczyną nie osiągnięcia istotności statystycznej. Z drugiej strony metaanalizy wyników badań klinicznych wskazują, że korzyść mierzona wydłużeniem przeżycia bez progresji (PFS) znajduje przełożenie w wydłużeniu przeżycia całkowitego (*Beauchemin 2014, Bowater 2008, Burzykowski 2008, Hackshaw 2005, Matsubara 2011, Miksad 2008, Petrelli 2014, Sherill 2008, Templeton 2015*). Wobec powyższego przyjęcie braku różnic w przeżyciu ogólnym jest bardzo mało realistycznym założeniem.

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają aby w analizie wrażliwości uwzględnić parametry istotne w modelowaniu. Należy zaznaczyć, że wyniki analizy wrażliwości uzyskane przy założeniach mało realistycznych mają jedynie charakter poglądowy, badający czy dany parametr ma istotny wpływ na wyniki. W przypadku istotnego wpływu na wynik bardzo ważne jest aby niepewność odnośnie oszacowania wartości danego parametru ograniczyć do minimum; przyjęcie różnicy w przeżyciu ogólnym (dla którego nie osiągnięto istotności statystycznej z powodu zbyt krótkiego horyzontu obserwacji, przy czym należy oczekiwać, że korzyść w przeżyciu bez progresji przełoży się na korzyść w przeżyciu ogólnym) wynikającej z różnic w przeżyciu bez progresji (dla którego osiągnięto różnice istotne statystycznie w badaniach klinicznych) jest racjonalnym i uzasadnionym podejściem.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że wytyczne *AOTMiT 2016* aprobują uwzględnienie w modelowaniu różnic, dla których nie stwierdzono istotności statystycznej; w związku z czym przyjęte podejście do modelowania jest w zupełności uzasadnione. Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że w przypadku uwzględnienia w modelu danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których przyjęty zostanie neutralny wpływ na wynik (tj. przyjęty zostanie $HR=1$, oznaczający brak różnic).

4. Użyteczności.

Każdemu ze stanów modelu przypisano użyteczność stanu chorobowego zdrowia (odpowiadającą jakości życia). Użyteczności pochodzą z badania klinicznego PALOMA-2 oraz przeprowadzonego

de novo przeglądu systematycznego opracowań wtórnych (w ramach przeglądu wyszukiwano opublikowane przeglądy systematyczne użyteczności). Przeprowadzony przegląd systematyczny gwarantował odnalezienie najaktualniejszych oraz najwiarygodniejszych użyteczności. W ramach przeglądu odnaleziono wiele użyteczności potencjalnie odpowiadających stanom modelu – ostatecznie w modelu przyjęto użyteczności wyznaczone w populacji w największym stopniu odpowiadającej populacji w danym stanie modelu. W związku z możliwością wyboru różnych wartości użyteczności (spośród odnalezionego zestawu użyteczności) w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych wartości użyteczności. Przeprowadzone obliczenia wskazały, że zmiany wartości użyteczności nie wpływały znacząco na koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowane o jakość.

5. Koszty jednostkowe leków w ramach hormonoterapii.

Zgodnie z zapisami charakterystyk produktów leczniczych anastrozol (*ChPL Atrozol*) oraz letrozol (*ChPL Aromek*) wskazane są do stosowania m.in. w leczeniu I rzutu u chorych z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem piersi. Zgodnie z zapisami obwieszenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych anastrozol i letrozol podlegają finansowaniu ze środków publicznych we wskazaniach: (1) wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii oraz (2) rak piersi w II rzucie hormonoterapii. Powyższe prowadzi do wniosku, że anastrozol oraz letrozol nie podlegają refundacji w ramach leczenia I rzutu u chorych z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem piersi. [REDACTED]

W analizie ekonomicznej w obliczeniach z perspektywy płatnika publicznego (akronim PPP) koszty jednostkowe anastrozolu oraz letrozolu przyjęto na poziomie kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Założenie to jest założeniem konserwatywnym – skutkującym nieznacznym zawyżeniem kosztów hormonoterapii, przy czym koszty hormonoterapii w ramach leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol zostały zawyżone w wyższym stopniu (co wynika z faktu, że średnia liczba cykli leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol jest wyższa od średniej liczby cykli leczenia terapią anastrozolem lub letrozolem).

Obliczenia z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentki (PPP+P) uwzględniają ceny detaliczne, w związku z czym koszty jednostkowe w zupełności odpowiadają przyjętej perspektywie.

6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Część kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto w oparciu o odnalezione polskie analizy kosztów. Pozostałe koszty oszacowano w oparciu o założenia własne odnośnie schematu leczenia, co może nie odzwierciedlać dokładnie przebiegu leczenia. W związku z powyższym w deterministycznej analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Przeprowadzone obliczenia wskazały, że wpływ zmian kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych na wyniki końcowe był bardzo mały.

7. Koszty leczenia po progresji choroby (2. linia leczenia oraz kolejne linie).

W modelowaniu dożywotniego przebiegu raka piersi uwzględniono możliwość zakwalifikowania się pacjentki do 2., 3. lub 4. linii leczenia w ramach leczenia zaawansowanego raka piersi. Odsetki pacjentek kwalifikujących się do leczenia poszczególnymi liniami oraz odsetki pacjentek stosujących poszczególne schematy leczenia w ramach poszczególnych linii ██████████

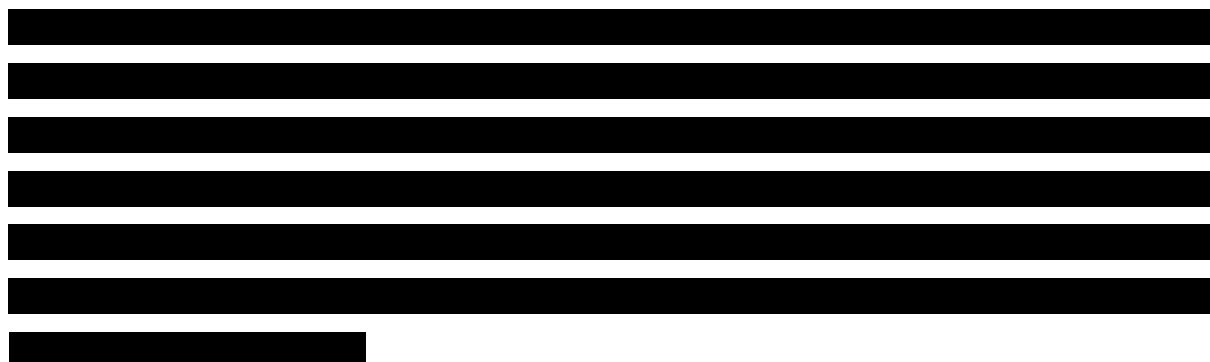
██████████ W związku z brakiem polskich danych o długości leczenia w ramach poszczególnych linii leczenia w modelu przyjęto dane brytyjskie (*NICE 2017*). Wykorzystując powyższe dane oszacowano całkowity oczekiwany średni czas leczenia aktywnego po progresji mającej miejsce w 1. linii leczenia oraz średni miesięczny koszt leczenia aktywnego. Oszacowane wartości przyjęto dla pacjentek leczonych w 1. linii terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol, jak również dla pacjentek poddanych monoterapii komparatorem. Wytyczne wskazują, że wybór schematów leczenia stosowanych w 2. lub w kolejnych liniach leczenia może zależeć od wyników uzyskanych w 1. linii leczenia – w przypadku braku obiektywnej odpowiedzi lub braku długotrwałej stabilizacji pod wpływem I linii leczenia nie jest zasadne wdrożenie kolejnego/innego schematu hormonoterapii, lecz zasadne jest zastosowanie chemioterapii (*PTOK 2015a*). Terapia skojarzona palbocyklib+letrozol pozwala na wydłużenie przeżycia bez progresji (tj. pozwala na uzyskanie długotrwałej stabilizacji u większego odsetka chorych) w związku z czym można oczekiwać, że w kolejnych liniach leczenia chemioterapia może być zastosowana u mniejszego odsetka pacjentek. W związku z trudnością w jednoznacznym prognozowaniu wpływu terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol na 2. lub kolejne linie leczenia, w modelu przyjęto identyczne ścieżki terapeutyczne dla terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol oraz dla komparatorów.

W deterministycznej analizie wrażliwości przeprowadzono modelowanie przyjmując alternatywne koszty 2. oraz kolejnych linii leczenia dla terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol albo dla komparatorów (warianty 7. i 8. deterministycznej analizie wrażliwości). Przeprowadzone obliczenia wska-

zały, że zmiany kosztu leczenia aktywnego po progresji wpływały na wyniki końcowe w bardzo małym stopniu.

1.9. Dyskusja

Metodyka analizy



Wnioskowane jest objęcie refundacją palbocyklibu (produkt leczniczy Ibrance), nowego leku o udowodnionej skuteczności oraz akceptowanym profilem bezpieczeństwa w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi.

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania palbocyklibu (produkt leczniczy Ibrance) w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe) wcześniej nie leczonych z powodu zaawansowanego raka piersi, z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy koszty-użyteczność, w której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) w sytuacji zastąpienia komparatora przez interwencję.

Analizę wykonano zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej (co zapewniło odpowiednio wysoką jakość oszacowań):

- 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;
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

Przeprowadzone zostało modelowanie przebiegu życia jednej uśrednionej pacjentki w horyzoncie dożywoźnym (okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach 1. linii zaawansowanego raka piersi). Przebieg życia podzielono na stany chorobowe mogące wystąpić w przebiegu raka piersi:

- „Przeżycie bez progresji”: 1. linia leczenia;
- „Przeżycie po progresji”; kolejne linie leczenia aktywnego, najlepsza terapia podtrzymująca;
- „Zgon”; w ostatnich dwóch miesiącach życia pacjentka poddana jest opiece paliatywnej.

W modelowaniu przebiegu choroby odwzorowano polską praktykę leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi (monitorowanie, diagnostyka, koszty, schematy leczenia). Przyjęty schemat modelu był bardzo zbliżony do schematów w innych analizach ekonomicznych oceniających terapię skojarzoną palbocyklib+letrozol w populacji docelowej dla niniejszej analizy (*Bhattacharya 2016 (ViH)*, *Bhattacharya 2016 (ISPOR)*, *pCODR 2016*, *Matter-Walstra 2016*, *NICE 2017*).

W niniejszej analizie interwencją była terapia skojarzona palbocyklib+letrozol (PAL+LET):

- palbocyklib (PAL+LET) w dawce 125 mg raz na dobę, doustnie (w postaci tabletek) przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni;
- letrozol (LET) w dawce 2,5 mg raz na dobę, podawany doustnie (w postaci tabletek) w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu).

Jako komparatory przyjęto następujące leki:

- analiza podstawowa (dla której dostępne są randomizowane badania kliniczne PALOMA-1 i PALOMA-2): letrozol (LET), podawany doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę (w postaci tabletek), w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu);
- analiza dodatkowa (w oparciu porównanie pośrednie poprzez wspólne komparatory):
 - anastrozol (ANA), podawany doustnie w dawce 1 mg raz na dobę (w postaci tabletek), w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu);
 - tamoksyfen (TAM), podawany doustnie w dawce 20 mg raz na dobę (w postaci tabletek), w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu);
 - eksemestan (EXE) podawany w dawce 25 mg raz na dobę, podawany w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu).

Komparatory wybrano zgodnie z aktualną polską praktyką leczenia, wnioskowanym programem lekowym oraz badaniami klinicznymi włączonymi do analizy klinicznej. We wszystkich odnalezionych opublikowanych analizach ekonomicznych komparatorem był letrozol (*Bhattacharya 2016 (ViH)*, *Bhattacharya 2016 (ISPOR)*, *pCODR 2016*, *Matter-Walstra 2016*, *NICE 2017*), w trzech publikacjach uwzględniono dodatkowo anastrozol (*Bhattacharya 2016 (ViH)*, *Bhattacharya 2016 (ISPOR)*, *pCODR 2016*), natomiast w jednej analizie (*pCODR 2016*) uwzględniono dodatkowo anastrozol, tamoksyfen oraz eksemestan.

Koszty jednostkowe wyznaczono w oparciu o aktualne źródła danych o opublikowane polskie analizy kosztów, zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej oraz w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Zużycie zasobów przyjęto w oparciu o wyniki badań klinicznych, polskie wytyczne leczenia raka piersi, oraz wyniki badania polskiej praktyki klinicznej. Powyższe źródła danych zapewniły wierne odzwierciedlenie polskich realiów leczenia raka piersi.

Oszacowania kosztów przeprowadzono z dwóch perspektyw:

- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy fundusz Zdrowia) i pacjentek (PPP+P);
- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych, progresji i zgonu przyjęto w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych (PALOMA-1 i PALOMA-2), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii palbocyklib+letrozol vs letrozol. Dla porównania z anastrozolem, tamoksyfenem i eksemestanem wykorzystano wyniki analizy pośredniej poprzez wspólne komparatory (*AKL Ibrance + letrozol 2017*).

Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego dla porównania PAL+LET vs LET przecinają się dwukrotnie (zobacz Wykres 4, str. 3.), w związku z czym proporcjonalność hazardu względnego może nie mieć zastosowania. Należy zauważyć, iż rzeczony krzywe Kaplana-Meiera wyraźnie odbiegają od siebie począwszy od 20. miesiąca od momentu rozpoczęcia leczenia, w związku z czym proporcjonalność hazardu względnego może mieć miejsce w dłuższym horyzoncie czasowym. W modelu przeprowadzono dodatkowe obliczenia (wyniki tych obliczeń nie są przedstawione w niniejszym dokumencie) zakładające, że do 45. miesiąca (tj. w całym horyzoncie obserwacji ujętym w krzywych Kaplana-Meiera) przeżycie całkowite będzie równe krzywym Kaplana-Meiera, natomiast po tym okresie prawdopodobieństwo zgonu będzie proporcjonalne do parametrycznych krzywych przeżycia całkowitego (wariant obliczeń można prześledzić w modelu modyfikując wartość w komórce D4 w arkuszu „SemiMarkov Palbo”: należy wprowadzić wartość „2”) – wprowadzenie rzeczonyj zmiany w modelu prowadziła do bardzo niewielkiego wzrostu wartości ICUR o około 3. tys. zł/QALY.

Każdemu ze stanów modelu przypisano użyteczność stanu chorobowego zdrowia (odpowiadającą jakości życia). Użyteczności pochodziły z badania klinicznego PALOMA-2 oraz przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego opracowań wtórnych (wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych użyteczności).

W celu oceny stabilności wyników analizy ekonomicznej, przeprowadzono następujące analizy wrażliwości:

- deterministyczna analiza wrażliwości: parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności (np. minimum i maksimum), wartości współczynnika ICUR obliczono dla wartości z zakresu zmienności; wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozwalają zbadać stopień wpływu zmian wartości poszczególnych parametrów na koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość;
- probabilistyczna analiza wrażliwości; parametrom modelu przyporządkowano rozkłady prawdopodobieństwa; probabilistyczna analiza wrażliwości pozwoliła oszacować prawdopodobieństwo opłacalności palbocyklibu.

Przeprowadzono analizę progową, w której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Ibrance, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia jest równy ustawowej wysokości progowej opłacalności (130 002 zł/QALY).

Wyniki analizy podstawowej

[Redacted content]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

Zestawienie wyników niniejszej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych dotyczących tego samego problemu zdrowotnego

Wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne były analizami zagranicznymi w związku z czym możliwe jest zestawienie wyłącznie wyników zdrowotnych modelowania (lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość).

W analizie *pCODR 2016* przedstawiono wyniki oceny analizy ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę (dla warunków kanadyjskich), przedstawiając inkrementalne wyniki zdrowotne PAL+LET vs LET (0,475 LY oraz 0,68 QALY). Wyniki w analizie *pCODR 2016* wyrażone w liczbie lat życia (0,475 LY) były mniejsze od wyników niniejszej analizy (0,751 LY), co przede wszystkim może wynikać z faktu przyjęcia 10-letniego horyzontu czasowego w analizie *pCODR 2016* (nie jest to horyzont dożywotni), podczas gdy w niniejszej analizie przyjęto horyzont 30 letni (dożywotni). Z drugiej strony w analizie *pCODR 2016* inkrementalna liczba lat życia skorygowanych o jakość była większa niż w niniejszej analizie (0,68 w *pCODR 2016* vs 0,61 QALY w niniejszej analizie), co najprawdopodobniej może wynikać z różnic w użytecznościach stanów zdrowia (w analizie *pCODR 2016* nie podano wartości użyteczno-

ści). Generalnie, analiza *pCODR 2016* zawiera bardzo krótki opis metodyki modelowania co nie pozwala na dokładne wskazanie źródła różnic.

W analizie *pCODR 2016* oprócz letrozolu wspomniano również o innych komparatorach, dla których przeprowadzono analizę ekonomiczną: anastrozol, tamoksyfen oraz eksemestan. Dla dodatkowych komparatorów nie podano wyników, skupiając się jedynie na porównaniu z letrozolem.

W analizie *Matter-Walstra 2016* wyniki zdrowotne (PAL+LET: 3,11 QALY; LET: 2,11 QALY; PAL+LET vs LET: 1 QALY) były wyższe dla interwencji i niższe dla komparatora w porównaniu z wynikami niniejszej analizy (PAL+LET: 2,934 QALY; LET: 2,323 QALY; PAL+LET vs LET: 0,61 QALY). Głównym źródłem różnic jest wykorzystanie w analizie *Matter-Walstra 2016* wyników dotyczących przeżycia bez progresji (PFS) z badania RCT II fazy PALOMA-1 (w niniejszej analizie uwzględniono wyniki badania RCT III fazy PALOMA-2) oraz wyznaczenie w modelu prawdopodobieństw progresji lub zgonu w oparciu o mediany (obliczając prawdopodobieństwa w oparciu o wyniki w jednym tylko punkcie czasowym – odpowiadającym medianie), podczas gdy w niniejszej analizie przyjęto krzywe przeżycia odwzorowujące tempo progresji i zgonów z krzywych Kaplana-Meiera.

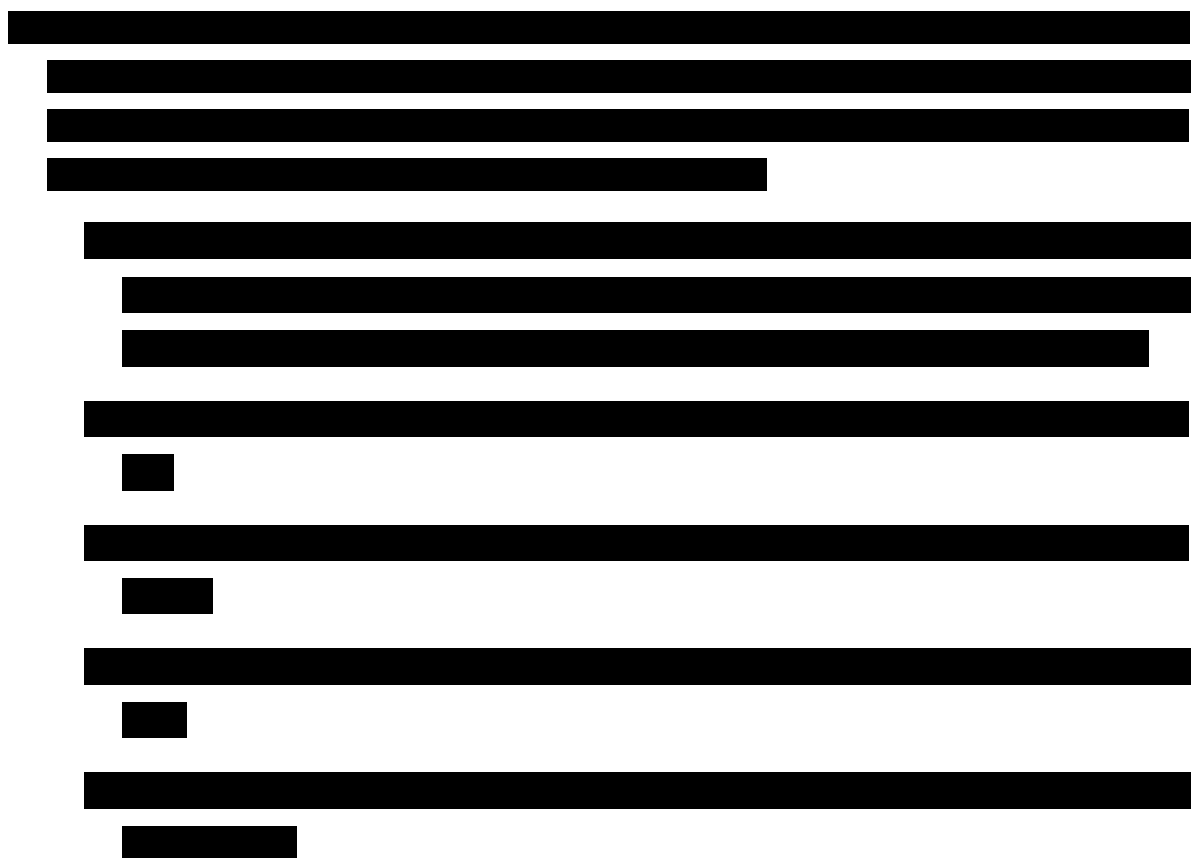
W analizie *NICE 2017* wyniki (PAL+LET: 3,79 LY; LET: 3,02 LY oraz PAL+LET: 2,4 QALY; LET: 1,77 QALY) były mniejsze niż w niniejszej analizie (PAL+LET: 4,563 LY; LET: 3,812 LY oraz PAL+LET: 2,934 QALY; LET: 2,323 QALY), podczas gdy inkrementalne wyniki w analizie *NICE 2017* (PAL+LET vs LET: 0,78 LY; 0,63 QALY) były wyższe od inkrementalnych wyników niniejszej analizy (PAL+LET vs LET: 0,751 LY; 0,61 QALY). Mniejsze wyniki (LY, QALY) wynikały przede wszystkim z przyjęcia krzywej Weibulla, która charakteryzuje się mniejszym prawdopodobieństwem przeżycia w długim horyzoncie czasowym niż ma to miejsce w przypadku krzywej log-logistycznej uwzględnionej w niniejszej analizie. W analizie *NICE 2017* wskazano, że krzywe Weibulla, log-logistyczna oraz uogólniona Gamma cechowały się najlepszym dopasowaniem według wartości współczynników AIC i BIC oraz w oparciu o porównanie przebiegu krzywych z wynikami badań klinicznych o długim okresie obserwacji. Ostatecznie do analizy podstawowej wybrano krzywą Weibulla, nie podano jednak ostatecznych argumentów za wyborem tej konkretnej krzywej przeżycia całkowitego (OS). W niniejszej analizie dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia również oparto na wartościach współczynników AIC i BIC oraz porównaniu przebiegu krzywych z wynikami badań klinicznych o długim okresie obserwacji, uwzględniając dodatkowo wyniki badania *Ellis 2015* w zakresie przeżycia całkowitego wśród pacjentek leczonych anastrozolem (niesteroidowy inhibitor aromatazy; do tej grupy leków należy również letrozol) w horyzoncie 96 miesięcy (fulvestrant vs anastrozol w 1. linii leczenia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi; badanie nie zostało uwzględnione w *NICE 2017*). W niniejszej analizie prognozy przeżycia cał-



1.10. Wnioski końcowe

- Aktualnie w Polsce w ramach 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2 najczęściej stosowane są letrozol, anastrozol i tamoksyfen (*PTOK 2015a*, [REDACTED] [REDACTED]).
- W ostatnich latach w Polsce refundacją obejmowano nowe terapie dla chorych na HER2-dodatniego raka piersi (trastuzumab, pertuzumab), co znacząco poprawiło efekty leczenia tej subpopulacji. Natomiast we wskazaniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi dostępne opcje leczenia od około dziesięciu lat ograniczają się do niezmienionej puli leków hormonalnych. Istnieje więc ogromna potrzeba (*unmet medical need*) poprawy efektywności terapii tej grupy pacjentek, zwłaszcza w zakresie poprawy przeżycia bez objawów choroby i jakości życia w chorobie zaawansowanej, która może zostać zaspokojona przez wdrożenie programu leczenia raka piersi palbocyklibem. Co istotne, Agencja ds. Żywności i Leków w 2015 roku nadała produktowi Ibrance status terapii przełomowej (*breakthrough therapy*), ze względu na uzyskiwanie istotnej poprawy klinicznej w stosunku do dostępnych terapii (*FDA 2015*). Objęcie refundacją produktu Ibrance wypełni istotną lukę w terapii zaawansowanego raka piersi.
- Leczenie z zastosowaniem terapii palbocyklibem (produkt leczniczy Ibrance) w skojarzeniu z letrozolem stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną, pozwalającą na istotne wydłużenie przeżycia bez progresji oraz wydłużenie przeżycia całkowitego (*PALOMA-1, PALOMA-2, AKL Ibrance + letrozol 2017*).
- Randomizowane badanie kliniczne II fazy PALOMA-1 (*Finn 2015*) wykazało, że w porównaniu z terapią letrozolem terapia skojarzona palbocyklib+letrozol:
 - wydłuża medianę przeżycia całkowitego (OS) o 4,2 miesiąca – z 33,3 miesiąca do 37,5 miesiąca (HR=0,813; 95% CI 0,492-1,345; p=0,42);
 - wydłuża przeżycie bez progresji (PFS) o 10 miesięcy – z 10,2 miesiąca do 20,2 miesiąca (HR=0,488; 95% CI 0,319-0,748; p=0,0004).
- W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy PALOMA-2 (*Finn 2016*) wykazano, że terapia skojarzona palbocyklib+letrozol w porównaniu z terapią letrozolem:
 - wydłuża medianę przeżycia bez progresji (PFS) o 10,3 miesiąca – z 14,5 miesiąca do 24,8 miesiąca (HR= 0,58; 95% CI 0,46-0,72; p<0,001).

- Metaanaliza sieciowa (*AKL Ibrance + letrozol 2017*) wskazała na przewagę terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol w porównaniu z anastrozolem, tamoksyfenem i eksemestanem:
 - wydłużyła przeżycie bez progresji (PFS): HR wyniósł 0,56 (95% CI: 0,12-2,59) w porównaniu z anastrozolem, 0,39 (95% CI: 0,30-0,50) w porównaniu z tamoksyfenem oraz 0,45 (95% CI: 0,32-0,63);
 - wydłużyła przeżycie całkowite (OS): HR wyniósł 0,84 (95% CI: 0,12-5,78) w porównaniu z anastrozolem, 0,83 (95% CI: 0,49-1,38) w porównaniu z tamoksyfenem oraz w porównaniu z eksemestanem (95% CI: 0,40-1,31).
- Poprawa wyników w zakresie przeżycia bez progresji znajduje przełożenie w poprawie jakości życia pacjentek chorych na raka piersi (*Paracha 2016*).
- Terapia skojarzona palbocyklib+letrozol cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (*Finn 2015, Finn 2016, AKL Ibrance + letrozol 2017*).
- W niniejszej analizie ekonomicznej oszacowano koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), przeprowadzając symulację dożywotniego przebiegu życia jednej uśrednionej chorej.



- W badaniach klinicznych wykazano, że ze stosowaniem terapii palbocyklib+letrozol wiąże się mniejsze prawdopodobieństwo progresji w porównaniu do terapii letrozolem.

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

- Oszacowany koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przekracza próg 130 002 zł/QALY.
- W dalszych etapach procedowania nad wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Ibrance zasadne będzie przeprowadzenie negocjacji nakierowanych na obniżenie kosztów terapii poprzez wprowadzenie pogłębionego instrumentu podziału ryzyka.

2. Piśmiennictwo

- AKL Ibrance + letrozol 2017** [redacted]. Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej. Kraków, 2017 r. Praca niepublikowana. Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib).
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Ibrance + letrozol 2017** [redacted] Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej. Kraków. 2017. Praca niepublikowana. Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib).
- Beauchemin 2014** Beauchemin C., Cooper D., Lapiere M.-E. i in., Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer, *Onco Targets Ther.* 2014 Jun 18;7:1101-10.
- Bergh 2012** Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, Lindemann JP, Wiklund F, Henriksson R. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1919-25.
- Bhattacharya 2016 (ISPOR)** Bhattacharya K, Yang Y. A cost-effectiveness analysis of palbociclib and other aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 21st Annual Meeting, May 2016, Washington, DC(PCN90). Dostęp online: http://www.ispor.org/research_pdfs/52/pdf/files/PCN90.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- Bhattacharya 2016 (ViH)** Bhattacharya K, Yang Y. A cost-effectiveness analysis of palbociclib and other aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer. May 2016, Volume 19, Issue 3, Page A150.
- Bonneterre 2000** Bonneterre J, Thurlimann B, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, Euler M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of clinical oncology* 2012; 18(22):3748-3757.
- Bowater 2008** Bowater R. J., Bridge L. J., Lilford R. J., The relationship between progression-free and post-progression survival in treating four types of metastatic cancer, *Cancer Letters* 262 (2008) 48-53.
- 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.
- Burzykowski 2008** Burzykowski T., Buyse M., Piccart-Gebhart M. J., Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression As Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):1987-92.
- ChPL Aromek** Charakterystyka produktu leczniczego Aromek. Dostęp online: http://leki.urpl.gov.pl/files/Aromek_tablpowl_25mg.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.

na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html, data dostępu 31.10.2016 r.

- GUS_CPI 2014** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2013 r. Dostęp online: http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip, data dostępu 17.01.2017 r.
- GUS_CPI 2014** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 r. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-,2,33.html>, data dostępu 17.01.2017 r.
- GUS_CPI 2015** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html>, data dostępu 17.01.2017 r.
- GUS_CPI 2016** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html>, data dostępu 17.01.2017 r.
- Hackshaw 2005** Hackshaw A., Knight A., Barrett-Lee P. i in., Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer, *British Journal of Cancer* (2005) 93, 1215-1221.
- Hao 2016** Hao Y, Wolfram V, Cook J. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016 Jun 23;8:293-303.
- Huxley 2015** Huxley N, Jones-Hughes T, Coelho H, Snowsill T, Cooper C, Meng Y, Hyde C, Mújica-Mota R. A systematic review and economic evaluation of intraoperative tests [RD-100i one-step nucleic acid amplification (OSNA) system and Metasin test] for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Health Technol Assess.* 2015 Jan;19(2):v-xxv, 1-215.
- Iwata 2013** Iwata H, Masuda N, Ohno S, Rai Y, Sato Y, Ohsumi S, Hashigaki S, Nishizawa Y, Hiraoka M, Morimoto T, Sasano H, Saeki T, Noguchi S. A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139(2):441-451.
- Johnston 2009** Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5538-46.
- Kozierkiewicz 2013** Kozierkiewicz A, Śliwczyński A, Pakulski M, Jassem J. Wydatki na leczenie raka piersi w Polsce. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2013, volume 63, number 3, 217–226.
- Kozierkiewicz 2014** Kozierkiewicz A, Topór-Mądry R, Śliwczyński A, Pakulski M, Jassem J. Skuteczność i koszty leczenia raka piersi w Polsce; podejście regionalne. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2014, volume 64, number 1, 24–32.
- 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 2010** Lee JY, Ko SK, Kim EJ. EVALUATION OF QUALITY OF LIFE FOR ANTI-CANCER TREATMENT AMONGST KOREAN METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS: A MULTICENTER, CROSS-SECTIONAL STUDY. May 2010. Volume 13, Issue 3, Page A44.

- Lipton 2003** Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA, Brady C, Wyld P, Carney W. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2003; 21(10):1967-1972.
- Llombart-Cussac 2012** Llombart-Cussac A, Ruiz A, Anton A, Barnadas A, Antolin S, Ales-Martinez JE, Alvarez I, Andres R, Garcia Saenz JA, Lao J, Carrasco E, Camara C, Casas I, Martin M. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. *Cancer* 2012; 118(1):241-247.
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18;95(6):683-90.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkultecka-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 2016** Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 6 kwietnia 2016 r. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/069/AW/069_AW_OT_4351_8_Afinitor_AE_2016.05.06.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- Masaquel 2016** Masaquel C, Jerusalem G, Copley-Merriman K, Ray D, Higuchi K, Caceres V. Economic burden of advanced breast cancer May 2016, Volume 19, Issue 3, Page A146.
- Matsubara 2011** Matsubara Y., Sakabayashi S., Nishimura T. i in., Surrogacy of tumor response and progression-free survival for overall survival in metastatic breast cancer resistant to both anthracyclines and taxanes, *Int J Clin Oncol* (2011) 16:623-629.
- Matter-Walstra 2016** Matter-Walstra K, Ruhstaller T, Klingbiel D, Schwenkglens M, Dedes KJ. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jul;158(1):51-7.
- Miksdad 2008** Miksdad R. A., Zietemann V., Gothe R. i in., Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 24:4 (2008), 371-383.
- Milla-Santos 2003** Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. *Am J Clin Oncol* 2003, 26 (3): 317-322.
- Mouridsen 2001** Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001, 19 (10): 2596-2606.
- Mouridsen 2003** Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Chaudri-Ross H, Lang R, Wyld P, Bhatnagar A. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2101-9.

- MZ 02/04/2012** 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.
- MZ 26/04/2017** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp online: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>, data dostępu 27.04.2017 r.
- Nabholtz 2000** Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 2000, 18 (22): 3758-3767.
- Nabholtz 2003** Nabholtz JM, Bonnetterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. Eur J Cancer 2003; 39(12):1684-1689.
- NCCN 2014** NCCN Guidelines for Patients. Version 1.2014. Stage IV Breast Cancer. Dostęp online:https://www.nccn.org/patients/guidelines/stage_iv_breast/files/assets/basic-html/index.html#1, data dostępu 28.03.2017 r.
NCCN Guidelines for Patients. Version 1.2014. Stage IV Breast Cancer. Dostęp online: https://www.nccn.org/patients/guidelines/stage_iii_breast/files/assets/basic-html/index.html#1, data dostępu 28.03.2017 r.
- NFZ 100/2016/1** Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 100/2016/2** Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 14/2017/1** Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 14/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 14/2017/2** Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 14/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 2016** Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. Dostęp online: <http://nfz.gov.pl/infz/informator-o-zawartych-umowach>, data dostępu 28.03.2017 r.
- NFZ 62/2016/1b** Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik 1 część b do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 62/2016/5a** Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

- NFZ 62/2016/7** Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 75/2016/1** Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik 1 do zarządzenia nr 75 /2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lipca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- NFZ 91/2016/1** Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik 1 do zarządzenia Nr 91/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 sierpnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- NFZ_JGP S05** Statystyka JGP dla grupy S05 za rok 2015. Dostęp online: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=JsRON5i3CQo%3d>, data dostępu 17.01.2017 r.
- NFZ_JGP S06** Statystyka JGP dla grupy S06 za rok 2015. Dostęp online: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=_uANF4iLuhl%3d, data dostępu 17.01.2017 r.
- NFZ_JGP S07** Statystyka JGP dla grupy S07 za rok 2015. Dostęp online: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=d39NhHegqU8%3d>, data dostępu 17.01.2017 r.
- NICE 2017** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL. Palbociclib in combination with an aromatase inhibitor for previously untreated metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer [ID915]. Published 03 February 2017. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10068/documents/committee-papers-2>, data dostępu 03.03.2017 r.
- Nojszewska 2016** Nojszewska E, Bodnar L, Łyszczarz B, Sznurkowski JJ, Śliwczyński A. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Dostęp online: http://ingos.pl/public/userfiles/pdf/Ocena_strat_ekonomicznych_i_kosztow_%20leczenia_nowotworow_piersi_szyjki_macicy_i_jajnika_w_Polsce.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- Paracha 2016** Paracha N, Thuresson PO, Moreno SG, MacGilchrist KS. Health state utility values in locally advanced and metastatic breast cancer by treatment line: a systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016 Oct;16(5):549-559.
- Paridaens 2008** Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, Piccart MJ, Bogaerts J, Therasse P. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 2008 Oct 20;26(30):4883-90.
- pCODR 2016** The pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Initial Economic Guidance Report. Palbociclib (Ibrance) for Advanced Breast Cancer. Dostęp online: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_abc_egr.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- Petrelli 2014** Petrelli F., Barni S., Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials, Med. Oncol (2014) 31:776.
- Program PAL+LET** Wnioskowany projekt programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C 50)”, leczenie palbocyclobem w skojarzeniu z letrozolem. Dokumenty udostępnione przez wnioskodawcę.
- 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, data dostępu 28.03.2017 r.

- 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). Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace_internet_2014_2015.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- 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, data dostępu 28.03.2017 r.
- 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 online http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- Riemsma 2010** Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Aug;123(1):9-24.
- Robertson 2009** Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, Lindemann J, Ellis MJ. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009; 27(27):4530-4535.
- Robertson 2012** Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Emerson L, Dean A, Ellis MJ. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2):503-511.
- Robertson 2016** Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung KL, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinsted LM, Fazal M, Ellis MJ. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10063):2997-3005.
- Sherill 2008** Sherrill B., Amonkar M., Wu Y. i in., Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer, *British Journal of Cancer* (2008) 99, 1572-1578.
- 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.
- Smaga 2014** Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Falkiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014. Dostęp online http://www.sequence.pl/fileadmin/Sequence_Raport_Rak_piersi_w_Polsce_leczenie_to_inwestycja.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- Spolverato 2016** Spolverato G, Vitale A, Bagante F, Connolly R, Pawlik TM. Liver Resection for Breast Cancer Liver Metastases: A Cost-utility Analysis. *Ann Surg.* 2016 Mar 18.
- Szkultecka-Debek 2014a** Szkultecka-Debek M, Drozd M, Jahnz-Rozyk K, Kiepuska N, Mazurek J, Janowska A, Paprzycki P, Adamczyk-Korbel M, Paluchowska B, Drozd K. An analysis of potential costs of adverse events based on Drug Programs in Poland. *Pulmonology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* 2014. Volume 27, Issue 1, Pages 32–36.
- Szkultecka-Debek 2014b** Szkultecka-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.* 2014. Volume 27, Issue 3, Pages

183–186.

- Śliwczyński 2014** Śliwczyński A, Rzeźnicki A, Czeleko T, Seroczyński P, Kozierkiewicz A, Gryglewicz J, Kabatlik-Pytlik M, Pakulski M, Krzakowski M. Chorobowość oraz finansowanie terapii nowotworów w Polsce w latach 2002–2011 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia. NOWOTWORY Journal of Oncology 2014, volume 64, number 2, 109–118.
- Templeton 2015** Templeton A., Ace O., Amir E., i in., Influence of censoring on conclusions of trials for women with metastatic breast cancer, European Journal of Cancer 2015, 51(6), pp.721-724.
- 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.
- 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.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • redakcja naukowa • bieżące konsultacje • projekt metodologiczny • ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • założenia analizy • analiza kosztów • modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich
[Redacted]	<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 • przegląd systematyczny analiz kosztów leczenia raka piersi w Polsce • przegląd kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych • walidacja modelu • przeprowadzenie obliczeń • opis ograniczeń analizy, dyskusja • korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • założenia analizy • bieżące konsultacje • ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

3.2. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki zdrowotne zdyskontowane): palbocyklib+letrozol, letrozol, anastrozol i tamoksyfen.

Tabela 41. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki zdrowotne zdyskontowane), palbocyklib+letrozol, letrozol, anastrozol, tamoksyfen i eksemestan.

Wynik zdrowotny	Palbocyklib + letrozol	Letrozol	Anastrozol	Tamoksyfen	Eksemestan
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	2,934 QALY	2,323 QALY	2,386 QALY	2,302 QALY	2,117 QALY
Lata życia bez progresji (PF-LY)	2,397 PF-LY	1,533 PF-LY	1,533 PF-LY	1,154 PF-LY	1,292 PF-LY
Lata życia (LY)	4,563 LY	3,812 LY	3,931 LY	3,892 LY	3,493 LY

Tabela przedstawia wyniki modelowania.

Tabela 45. Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości, palbocyclob+letrozol vs eksemestan.

№	Opis parametru	Wartość bazowa	Wartość wariantowa	Wartość wariantowa
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
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia	Efektywność				Zmiana masy ciała
		ER(+)	HER2(-)	ER(+)	HER2(-)		ER(+)	HER2(-)	ER(+)	HER2(-)	
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Section Header]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia	Efektywność				Zmiana masy ciała
		ER(+)	HER2(-)	ER(+)	HER2(-)		ER(+)	HER2(-)	ER(+)	HER2(-)	
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Ciężar ciała	Wzrost				Ciężar ciała
		min	max	średnia	SD		min	max	średnia	SD	
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
16	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
17	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
19	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia (miesiące)	Efektywność				Zmiana masy ciała (%)
		ER(+)	HER2(-)	Stadium	Przerzuty		ORR	CR	SD	PD	
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Section Header]											
Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia (miesiące)	Efektywność				Zmiana masy ciała (%)
		ER(+)	HER2(-)	Stadium	Przerzuty		ORR	CR	SD	PD	
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Ciężar ciała				Wzrost	Ciężar ciała
		min	max	średnia	SD	min	max	średnia	SD		
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia (miesiące)	Efektywność				Zmiana masy ciała (%)
		ER	HER2	HR	FS		ORR	DCR	CR	FSR	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik				Uwagi
		1	2	3	4	1	2	3	4	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Grupa	Leczenie	Przebieg choroby				Wzrost				Wzrost
		Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	
I	Leczenie	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
II	Leczenie	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
III	Leczenie	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
IV	Leczenie	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie					Wynik				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie					Wynik				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Ciężar ciała				Wzrost	Ciężar ciała
		min	max	średnia	SD	min	max	średnia	SD		
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Ciężar ciała				Wzrost	Ciężar ciała
		min	max	średnia	SD	min	max	średnia	SD		
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	





Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Przebieg choroby				Data ostatniej obserwacji	Status
		1	2	3	4	1	2	3	4		
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Ibrance®				Leczenie	Letrozolem			
		Stwierdzono	Przebieg	Termin	Wzrost		Stwierdzono	Przebieg	Termin	Wzrost
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Ibrance®				Leczenie	Letrozolem			
		Stwierdzono	Przebieg	Termin	Wzrost		Stwierdzono	Przebieg	Termin	Wzrost
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Ciężar ciała				Wzrost	Ciężar ciała
		min	max	średnia	SD	min	max	średnia	SD		
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia (miesiące)	Efektywność				Zmiana masy ciała (%)
		ER(+)	HER2(-)	ER(+)	HER2(-)		ORR (%)	CR (%)	SD (%)	PD (%)	
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia (miesiące)	Efektywność				Zmiana masy ciała (%)
		ER	HER2	HR	FS		ORR	CR	SD	PD	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Wzrost	Ciężar ciała				Ciepłota ciała	Ciężar ciała
		min	max	średnia	SD		min	max	średnia	SD		
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik				Data ostatniej obserwacji	Uwagi
		1	2	3	4	1	2	3	4		
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Wzrost	Ciężar ciała				Ciepłota ciała	Ciężar ciała
		min	max	średnia	SD		min	max	średnia	SD		
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
16	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
17	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
19	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia (miesiące)	Efekty uboczne			
		1	2	3	4		1	2	3	4
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia (miesiące)	Efekty uboczne			
		1	2	3	4		1	2	3	4
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Ciężar ciała				Wzrost			
		min	max	średnia	SD	min	max	średnia	SD	min	max	średnia	SD
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
16	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
17	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
19	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Wzrost	Ciężar ciała				Ciepłota ciała	Ciężar ciała
		min	max	średnia	SD		min	max	średnia	SD		
1	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
3	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
5	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████





[Redacted Table]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Ciężar ciała				Wzrost	Ciężar ciała
		min	max	średnia	SD	min	max	średnia	SD		
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia	Efektywność				Zmiana masy ciała
		ER	HER2	Przerzuty	Przebieg		ORR	CR	SD	PD	
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]											
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
19	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
20	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik				Zmiana
		ER	HER2	Przerzuty	Terapia	CR	PR	SD	PD	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik				Uwagi
		1	2	3	4	1	2	3	4	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





Lp.	Imię i nazwisko	Wiek				Wzrost	Ciężar ciała				Data rozpoczęcia leczenia	Data zakończenia leczenia
		min	max	średnia	SD		min	max	średnia	SD		
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia (miesiące)	Efektywność				Zmiana masy ciała (%)
		ER(+)	HER2(-)	MM	Przerzuty		ORR	CR	SD	PD	
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Czas trwania leczenia (miesiące)	Efektywność				Zmiana masy ciała (%)
		ER(+)	HER2(-)	MM	Przerzuty		ORR	CR	SD	PD	
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik			
		1	2	3	4	1	2	3	4
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik			
		1	2	3	4	1	2	3	4
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





3.5. Szczegółowe wyniki analizy progowej dla porównań dodatkowych

[Redacted]

[Redacted]

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

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik			
		1	2	3	4	1	2	3	4
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik			
		1	2	3	4	1	2	3	4
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek		Ciężar ciała		Wzrost		Ciepłota ciała	
		lata	lat	kg	kg	cm	cm	°C	°C
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik			
		1	2	3	4	1	2	3	4
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted Table]

Lp.	Imię i nazwisko	Przed rozpoczęciem leczenia				Po rozpoczęciu leczenia			
		Wzrost (cm)	Ciężar ciała (kg)	CI (mmHg)	HR (b/min)	Wzrost (cm)	Ciężar ciała (kg)	CI (mmHg)	HR (b/min)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I									
II									

Grupa	Wzrost	Waga	Wiek	Stwierdzenie przerzut	Wzrost	Waga	Wiek
1	165	65	55	nie	165	65	55
2	165	65	55	nie	165	65	55
3	165	65	55	nie	165	65	55
4	165	65	55	nie	165	65	55
5	165	65	55	nie	165	65	55
6	165	65	55	nie	165	65	55
7	165	65	55	nie	165	65	55
8	165	65	55	nie	165	65	55
9	165	65	55	nie	165	65	55
10	165	65	55	nie	165	65	55
11	165	65	55	nie	165	65	55
12	165	65	55	nie	165	65	55
13	165	65	55	nie	165	65	55
14	165	65	55	nie	165	65	55
15	165	65	55	nie	165	65	55
16	165	65	55	nie	165	65	55
17	165	65	55	nie	165	65	55
18	165	65	55	nie	165	65	55
19	165	65	55	nie	165	65	55
20	165	65	55	nie	165	65	55
21	165	65	55	nie	165	65	55
22	165	65	55	nie	165	65	55
23	165	65	55	nie	165	65	55
24	165	65	55	nie	165	65	55
25	165	65	55	nie	165	65	55
26	165	65	55	nie	165	65	55
27	165	65	55	nie	165	65	55
28	165	65	55	nie	165	65	55
29	165	65	55	nie	165	65	55
30	165	65	55	nie	165	65	55
31	165	65	55	nie	165	65	55
32	165	65	55	nie	165	65	55
33	165	65	55	nie	165	65	55
34	165	65	55	nie	165	65	55
35	165	65	55	nie	165	65	55
36	165	65	55	nie	165	65	55
37	165	65	55	nie	165	65	55
38	165	65	55	nie	165	65	55
39	165	65	55	nie	165	65	55
40	165	65	55	nie	165	65	55
41	165	65	55	nie	165	65	55
42	165	65	55	nie	165	65	55
43	165	65	55	nie	165	65	55
44	165	65	55	nie	165	65	55
45	165	65	55	nie	165	65	55
46	165	65	55	nie	165	65	55
47	165	65	55	nie	165	65	55
48	165	65	55	nie	165	65	55
49	165	65	55	nie	165	65	55
50	165	65	55	nie	165	65	55
51	165	65	55	nie	165	65	55
52	165	65	55	nie	165	65	55
53	165	65	55	nie	165	65	55
54	165	65	55	nie	165	65	55
55	165	65	55	nie	165	65	55
56	165	65	55	nie	165	65	55
57	165	65	55	nie	165	65	55
58	165	65	55	nie	165	65	55
59	165	65	55	nie	165	65	55
60	165	65	55	nie	165	65	55
61	165	65	55	nie	165	65	55
62	165	65	55	nie	165	65	55
63	165	65	55	nie	165	65	55
64	165	65	55	nie	165	65	55
65	165	65	55	nie	165	65	55
66	165	65	55	nie	165	65	55
67	165	65	55	nie	165	65	55
68	165	65	55	nie	165	65	55
69	165	65	55	nie	165	65	55
70	165	65	55	nie	165	65	55
71	165	65	55	nie	165	65	55
72	165	65	55	nie	165	65	55
73	165	65	55	nie	165	65	55
74	165	65	55	nie	165	65	55
75	165	65	55	nie	165	65	55
76	165	65	55	nie	165	65	55
77	165	65	55	nie	165	65	55
78	165	65	55	nie	165	65	55
79	165	65	55	nie	165	65	55
80	165	65	55	nie	165	65	55
81	165	65	55	nie	165	65	55
82	165	65	55	nie	165	65	55
83	165	65	55	nie	165	65	55
84	165	65	55	nie	165	65	55
85	165	65	55	nie	165	65	55
86	165	65	55	nie	165	65	55
87	165	65	55	nie	165	65	55
88	165	65	55	nie	165	65	55
89	165	65	55	nie	165	65	55
90	165	65	55	nie	165	65	55
91	165	65	55	nie	165	65	55
92	165	65	55	nie	165	65	55
93	165	65	55	nie	165	65	55
94	165	65	55	nie	165	65	55
95	165	65	55	nie	165	65	55
96	165	65	55	nie	165	65	55
97	165	65	55	nie	165	65	55
98	165	65	55	nie	165	65	55
99	165	65	55	nie	165	65	55
100	165	65	55	nie	165	65	55

3.7. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.7.1. Metodyka

3.7.1.1. Cel

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w celu porównania niniejszej analizy ekonomicznej z alternatywnymi analizami ekonomicznymi dla palbocyklibu w rozważanym wskazaniu. Porównanie dotyczyło zarówno wyników analiz, jak również danych wejściowych oraz założeń dotyczących modelowania.

3.7.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie (pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy) przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

3.7.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie opracowań wtórnych, tj. raportów oceny technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*) i analiz ekonomicznych przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*:

- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- Cochrane Library.

Dodatkowo przeszukano zasoby internetu z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej google.com, przeszukując trzy pierwsze strony z wynikami (tj. przeszukując trzydzieści pierwszych wyników wyszukiwania w przeglądarce internetowej).

3.7.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), zapewniającej odnalezienie wiarygodnych opracowań wtórnych. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Tabele zawierające wyszukiwane hasła oraz wyniki dla poszczególnych kwerend przedstawiono w załączniku (Tabela 76, str. 3; Tabela 77, str. 3; Tabela 78, str. 3; Tabela 79, str. 3).

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów, jak również doniesienia konferencyjne, przedstawiające ocenę ekonomiczną palbocyklibu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Przez analizy ekonomiczne rozumiano analizy stosunku kosztów do uzyskiwanych wyników zdrowotnych (z uwzględnieniem analiz minimalizacji kosztów), w których palbocyklib stanowił ocenianą interwencję lub komparator.

Nie zastosowano jakichkolwiek innych kryteriów włączenia lub wykluczenia (Tabela 67).

Tabela 67. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nie przedstawiające analizy ekonomicznej, tj. w których nie wyznaczono kosztu uzyskania dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (np. badania kliniczne, analizy kosztów, wytyczne leczenia)
Wskazanie kliniczne	Wskazania inne niż zaawansowany rak piersi
Interwencja	Brak palbocyklibu w analizie ekonomicznej

3.7.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W toku przeprowadzonego przeglądu baz publikacji medycznych oraz zasobów internetu odnaleziono 16 rekordów potencjalnie zawierających wyniki analizy ekonomicznej dla palbocyklibu we wskazaniu leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Analizie pełnych tekstów poddano 6 publikacji; na tym etapie wyłączono jedną publikację (publikacja *Masaquel 2016* nie przedstawia wyników analizy ekonomicznej). Ostatecznie do przeglądu włączono 6 publikacji: *NICE 2017*, *Bhattacharya 2016 (ViH)*, *Bhattacharya 2016 (ISPOR)*, *Matter-Walstra 2016*, *Spolverato 2016*, *pCODR 2016*. Publikacje *Bhattacharya 2016 (ViH)* oraz *Bhattacharya 2016 (ISPOR)* przedstawiają wyniki tej samej analizy ekonomicznej, z tą różnicą, że publikacja *Bhattacharya 2016 (ISPOR)* zawiera więcej szczegółów dotyczących wyników.

Wykres 29 przedstawia diagram prezentujący liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 29. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla palbocyklibu we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi.

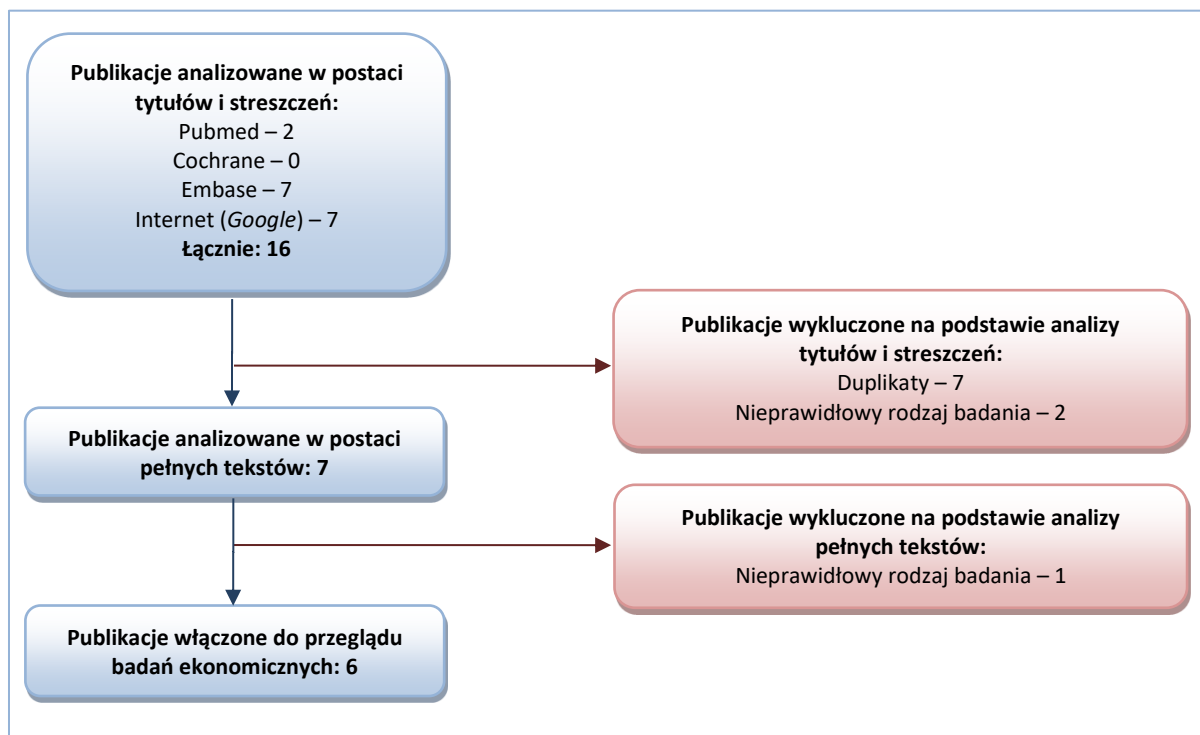


Tabela 68 zestawia podstawowe informacje o analizach ekonomicznych oceniających palbocyklib w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi.

Tabela 68. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych oceniających palbocycylib we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi.

Publikacja	Metodyka	Źródła danych klinicznych	Wyniki i wnioski
<p>NICE 2017 (ocena raportu oceny technologii medycznych)</p>	<p>Populacja: 1. linia leczenia u chorych z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi, z HER2-</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa ze stanami: „Przeżycie przed progresją” („Pre-progression: main comparison of treatments”), „Przeżycie po progresji” („Post-progression: subsequent treatments”), „Zgon” („Death”).</p> <p>Model skonstruowano w oprogramowaniu Microsoft Excel.</p> <p>Porównane technologie medyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAL+LET • LET <p>Typ analizy: CEA/CUA</p> <p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Perspektywa: NHS (<i>National Health Service</i>) / PSS (personal social services).</p> <p>Horyzont: 40 lat.</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych.</p> <p>Ocena niepewności: deterministyczna i probabilistyczna analiza wrażliwości.</p> <p>Forma publikacji: analiza wnioskodawcy oraz ocena analizy wnioskodawcy</p>	<p>Efektywność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji (PFS): krzywa Weibulla (najlepiej dopasowana do krzywych Kaplana-Meiera z badania PALOMA-2) dla PAL+LET i LET; • Przeżycie całkowite (OS): krzywa Weibulla (najlepiej dopasowana do krzywych Kaplana-Meiera z badania PALOMA-1) dla PAL+LET i LET; krzywa Weibulla została przeskalowana tak aby mediana OS (według krzywej Weibulla) dla PAL+LET była większa od mediany OS (według krzywej Weibulla) dla LET, o różnicę pomiędzy medianami PFS (różnica wyniosła 9,2 miesiąca według krzywych Weibulla PFS). <p>Użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie przed progresją: PALOMA-2 (EQ-5D; wartości utajnione/zaczernione) • Przeżycie po progresji: <i>Lloyd 2006</i> (0,4492) <p>Koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • piśmiennictwo; • czas leczenia PAL+LET, LET: według krzywych przeżycia bez progresji (PFS). 	<p>Koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAL+LET: £ 116 696 • LET: £ 21 843 <p>Efekty zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAL+LET: 3,79 LY; 2,40 QALY • LET: 3,02 LY; 1,77 QALY <p>Wyniki inkrementalne PAL+LET vs LET:</p> <ul style="list-style-type: none"> • £ 94 853 • 0,78 LY; 0,63 QALY <p>Inkrementalny koszt zyskanego efektu zdrowotnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAL+LET vs LET: £ 150 869/QALY <p>Wyniki analizy wrażliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deterministyczna analiza wrażliwości: modyfikacja przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji (PFS) wpływała na wyniki w największym stopniu; • probabilistyczna analiza wrażliwości: przy proggu opłacalności równym £ 30 000 prawdopodobieństwo, że PAL+LET jest efektywny kosztowo wynosi 0%.
<p>Bhattacharya 2016 (ViH), Bhattacharya 2016 (ISPOR) (materiały konferencyjne)</p>	<p>Populacja: 1. linia leczenia u chorych z zaawansowanym rakiem piersi ER+/HER2-</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa ze stanami: „No disease progression”, „Disease progression”, „Chemotherapy and Paliative care”, „Death”.</p> <p>Model skonstruowano w oprogramowaniu TreeAge Pro 2015.</p> <p>Porównane technologie medyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAL+LET • ANA 	<p>Efektywność kliniczna: opublikowane badania kliniczne (nie podano szczegółów).</p> <p>Użyteczności: piśmiennictwo (nie podano szczegółów).</p> <p>Koszty: piśmiennictwo (nie podano szczegółów).</p>	<p>Koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANA: \$19 982,18 • LET \$21 322,64 • PAL+LET \$203 867,42 <p>Efekty zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANA: 1,40 LY • LET: 1,47 LY • PAL+LET: 1,82 LY <p>Koszt efektu zdrowotnego:</p>

Publikacja	Metodyka	Źródła danych klinicznych	Wyniki i wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> • LET <p>Typ analizy: CEA/CUA Kraj: Stany Zjednoczone Ameryki Perspektywa: „<i>third-party payer perspective</i>” Horyzont: nie podano Dyskontowanie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych Ocena niepewności: jednokierunkowa analiza wrażliwości Forma publikacji: abstrakt i poster konferencyjny</p>		<ul style="list-style-type: none"> • ANA: \$14 226,94/LY • LET: \$14 545,26/LY • PAL+LET: \$111 791,95/LY <p>Inkrementalny koszt zyskanego efektu zdrowotnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LET vs ANA: \$21 824,34 /LYG • PAL+LET vs LET: \$510 356,50 /LYG <p>(publikacje podają tę wartość jako wynik dla porównania PAL+LET vs ANA, jednak wartości liczbowe wyników dotyczących kosztów oraz wyników zdrowotnych wskazują, iż rzeczona wartość odpowiada porównaniu PAL+LET vs LET).</p> <p>Wyniki analizy wrażliwości: nie podano szczegółów Wnioski autorów: terapia PAL+LET jest najmniej efektywna kosztowo, co może wynikać z wysokiego kosztu PAL.</p>
<p><i>Matter-Walstra 2016</i> (publikacja w formie pełnego tekstu analizy)</p>	<p>Populacja: 1. linia leczenia u chorych z zaawansowanym rakiem piersi ER+/HER2- Sposób modelowania: model Markowa; stany zdrowia: „<i>progression-free disease</i>”, „<i>progressive disease</i>”, „<i>death</i>”. Długość cyklu: 4 tygodnie. Model skonstruowano w oprogramowaniu TreeAge Pro 2015. Porównane technologie medyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAL+LET • LET <p>Typ analizy: CUA Kraj: Szwajcaria Perspektywa: szwajcarski system opieki zdrowotnej Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 0% dla kosztów oraz wyników zdrowotnych (obliczenia przeprowadzono również dla stóp 3% i 6%) Ocena niepewności: jedno- i wielokierunkowa oraz probabi-</p>	<p>Efektywność kliniczna: PALOMA-1; PAL+LET: prawdopodobieństwa progresji i zgonu wyznaczone w oparciu o mediany PFS i OS; LET: prawdopodobieństwa progresji i zgonu wyznaczone w oparciu o prawdopodobieństwo dla PAL+LET skorygowane o hazard względny (HR). Użyteczności: piśmiennictwo (<i>Delea 2013</i>); wyniki badania klinicznego EGF30008 wyrażone w skali FACT-G (<i>the Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale</i>) zostały zmapowane do wartości w skali TTO (ang. <i>time trade-off</i>); użyteczności w modelu: 0,86 (przed progresją), 0,24 (redukcja użyteczności po progresji). Koszty: bezpośrednie koszty medyczne (koszty: leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia po stwierdzeniu progresji; koszt palbocycylibu przyjęto na poziomie ceny z USA).</p>	<p>Dyskontowanie: 0%</p> <ul style="list-style-type: none"> • LET: 158 665 CHF, 2,19 QALY • PA+LET: 501 105 CHF, 3,33 QALY • ICUR: 301 227 CHF/QALY <p>Dyskontowanie: 3%</p> <ul style="list-style-type: none"> • LET: 149 369 CHF, 2,11 QALY • PA+LET: 469 580 CHF, 3,11 QALY • ICUR: 319 369 CHF/QALY <p>Dyskontowanie: 6%</p> <ul style="list-style-type: none"> • LET: 141 261 CHF, 2,03 QALY • PAL+LET: 443 142 CHF, 2,92 QALY • ICUR: 337 670 CHF/QALY <p>Wnioski z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedno- i wielokierunkowa analizy wrażliwości: największy wpływ na wyniki generują zmiany użyteczności oraz modyfikacja wartości HR dla OS i PFS;

Publikacja	Metodyka	Źródła danych klinicznych	Wyniki i wnioski
<p><i>Spolverato 2016</i> (publikacja w formie pełnego tekstu analizy)</p>	<p>listyczna analiza wrażliwości (PSA) Forma publikacji: praca opublikowana w czasopiśmie naukowym</p> <p>Populacja: pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi z przerzutami do wątroby (dane dotyczące efektywności PA+LET i LET pochodziły z populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi bez kryterium przerzutów do wątroby). Sposób modelowania: model Markowa; stany zdrowia: „stable disease”, „progressing disease”, „hospice”, „dead”. Model skonstruowano w oprogramowaniu TreeAge Pro 2013; przyjęto exponencjalne krzywe przeżycia PFS i OS. Porównane technologie medyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAL+LET • resekcja wątroby + letrozol • LET • resekcja wątroby + docetaksel plus trastuzumab • docetaksel plus trastuzumab • docetaksel plus trastuzumab <p>Typ analizy: CUA Kraj: Stany Zjednoczone Ameryki Perspektywa: świadczeniodawcy Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów oraz wyników zdrowotnych Ocena niepewności: jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości Forma publikacji: praca opublikowana w czasopiśmie naukowym</p>	<p>Efektywność kliniczna: PAL+LET i LET: PALOMA-1</p> <p>Użyteczności: wartości z opublikowanych analiz ekonomicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,65 dla stanu <i>Stable state</i>, • 0,29 dla stanu <i>Progressing state</i>; • 0,48 dla stanu <i>Hospice state</i>; • -0,28 przy znaczącej toksyczności leków. <p>Koszty: lokalne taryfikatory opłat, opublikowane analizy ekonomiczne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • probabilistyczna analiza wrażliwości: przyjmując WTP = 100 000 CHF/QALY prawdopodobieństwo, że terapia z zastosowaniem PAL+LET jest kosztowo-efektywna wynosi 0%. <p>Wnioski autorów: pomimo wykazanej skuteczności klinicznej, PAL nie może być uznany za terapię kosztowo-efektywną.</p> <p>Poniżej przytoczono wyniki jedynie dla PAL+LET i LET:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAL+LET: \$556 440; 22 QALMs (1,83 QALY) • LET: \$343 206; 16,5 QALMs (1,375 QALY) <p>Analiza inkrementalna dla PAL+LET vs LET nie została przeprowadzona.</p>

Publikacja	Metodyka	Źródła danych klinicznych	Wyniki i wnioski
<p><i>pCODR 2016</i></p>	<p>Populacja: 1. linia leczenia u chorych z zaawansowanym rakiem piersi ER+/HER2-</p> <p>Sposób modelowania: <i>Partitioned-survival model</i> (model oparty na skumulowanych krzywych przeżycia PFS i OS); stany zdrowotne: „<i>pre-progression</i>”, „<i>progression (or post-progression)</i>”, „<i>death</i>”.</p> <p>Porównane technologie medyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - analiza podstawowa <ul style="list-style-type: none"> • PAL+LET • LET - analiza dodatkowa: <ul style="list-style-type: none"> • ANA • EXE • TAM <p>Typ analizy: CEA/CUA</p> <p>Kraj: Kanada</p> <p>Perspektywa: publiczny system opieki zdrowotnej w Kanadzie</p> <p>Horyzont: 10 lat</p> <p>Dyskontowanie: nie podano informacji</p> <p>Ocena niepewności: obliczenia przeprowadzone przez EGP (<i>Economic Guidance Panel</i>), w których modyfikowano założenia modelowania oraz wartości danych wejściowych)</p> <p>Forma publikacji: raport z oceny analizy ekonomicznej dla warunków kanadyjskich</p>	<p>Efektywność kliniczna:</p> <p>analiza podstawowa: PALOMA-1</p> <p>analiza wrażliwości: nie podano informacji.</p> <p>Użyteczności:</p> <p>piśmiennictwo (nie podano szczegółów, podając jedynie informację, że w wynikach badania PALOMA-1 nie zaprezentowano wyników dotyczących jakości życia).</p> <p>Koszty: leki (lokalne taryfikatory) oraz koszty inne (nie podano szczegółów).</p>	<p>Wyniki: wartości z analizy wnioskodawcy, w nawiasach podano zakresy uzyskane w ramach dodatkowych (przeprowadzonych przez EGP) przeliczeń w trakcie oceny analizy ekonomicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICUR (\$/QALY): \$192 992 (\$188 340 - \$530 290) • Różnica QALY: 0,680 (0,324 - 0,594) • Różnica LY: 0,475 (0,280 - 0,431) • Różnica kosztów: \$131 161 (\$131 161 - \$171 814) <p>Nie podano wyników dla porównań z ANA, TAM i EXE.</p> <p>Wnioski autorów: analiza ekonomiczna zawiera założenia niezgodne z praktyką kliniczną (długość leczenia aktywnego po progresji; różne schematy leczenia w zależności od terapii zastosowanej w 1. linii), wpływające istotnie na wyniki.</p>

3.8. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia modelu: 1. linia leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi oraz linie kolejne

3.8.1. Metodyka

3.8.1.1. Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia modelu, obejmujących 1. linię leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi oraz linie kolejne, przeprowadzono w celu odnalezienia najwyższej jakości użyteczności stanów zdrowia modelu. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

3.8.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Strategia wyszukiwania została tak skonstruowana aby odnaleźć następujące opracowania:

- przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia;
- publikacje prezentujące wyniki pierwotnych badań użyteczności;

dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (1. linia leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi oraz kolejne linie leczenia).

Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że „jeśli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu”, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. W związku z powyższym wyszukiwanie dotyczyło wyszukiwania przeglądów systematycznych wartości użyteczności. W przypadku nie odnalezienia jakiegokolwiek przeglądu systematycznego spełniającego kryteria kwalifikacji, w zbiorze abstraktów służącym wyszukiwaniu przeglądów systematycznych użyteczności przeprowadzone zostałyby wyszukiwanie publikacji prezentujących wyniki pierwotnych badań użyteczności.

Wyszukiwanie (pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy) przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016:

- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- Cochrane Library.

3.8.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych wartości użyteczności stanów zdrowia modelu

Wyszukiwanie użyteczności przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości, zapewniającej odnalezienie wiarygodnych opracowań. Tabele zawierające wyszukiwane hasła oraz wyniki dla poszczególnych kwerend przedstawiono w załączniku (Tabela 76, str. 3; Tabela 77, str. 3; Tabela 78, str. 3; Tabela 79, str. 3).

Nie zastosowano ograniczeń językowych. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 przyjęto ograniczenie czasowe do 5 lat od momentu publikacji, obejmując lata 2011-2016. Przyjęto, że do analizy zostaną włączone przeglądy systematyczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Nie zawężono wyszukiwania do konkretnych narzędzi pomiaru użyteczności. Nie wprowadzono również zawężenia względem statusu cechy ER lub HER2. Tabela 69 przedstawia wszystkie kryteria wykluczenia.

Tabela 69. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia w modelu: 1. linia leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi oraz linie kolejne.

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania	Publikacje nie będące przeglądami systematycznymi
Typ publikacji	Publikacje nie opublikowane w postaci pełnych tekstów
Wskazanie kliniczne	Wskazania inne niż zaawansowany rak piersi
Wyniki	Publikacje nie przedstawiające wartości użyteczności z rozróżnieniem na linie leczenia
Rok publikacji	Rok 2010 i lata wcześniejsze

3.8.2. Wyniki wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia modelu

W toku przeprowadzonego przeglądu baz publikacji medycznych oraz zasobów internetu odnaleziono 197 rekordów potencjalnie zawierających wyniki przeglądów systematycznych stanów zdrowia modelu: 1. linia leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi oraz linie kolejne.

Analizie pełnych tekstów poddano 3 publikacje. Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wyłączone zostały dwie publikacje:

- publikacja *Huxley 2015* nie zawierała przeglądu systematycznego użyteczności;
- w publikacji *Hao 2016* nie przedstawiono użyteczności stanów zdrowia w rozróżnieniu na linie leczenia.

Ostatecznie do analizy włączono jeden przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w modelu – *Paracha 2016*.

Wykres 30 przedstawia diagram prezentujący liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 30. Diagram opisujący proces wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia modelu: 1. linia leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi oraz linie kolejne.

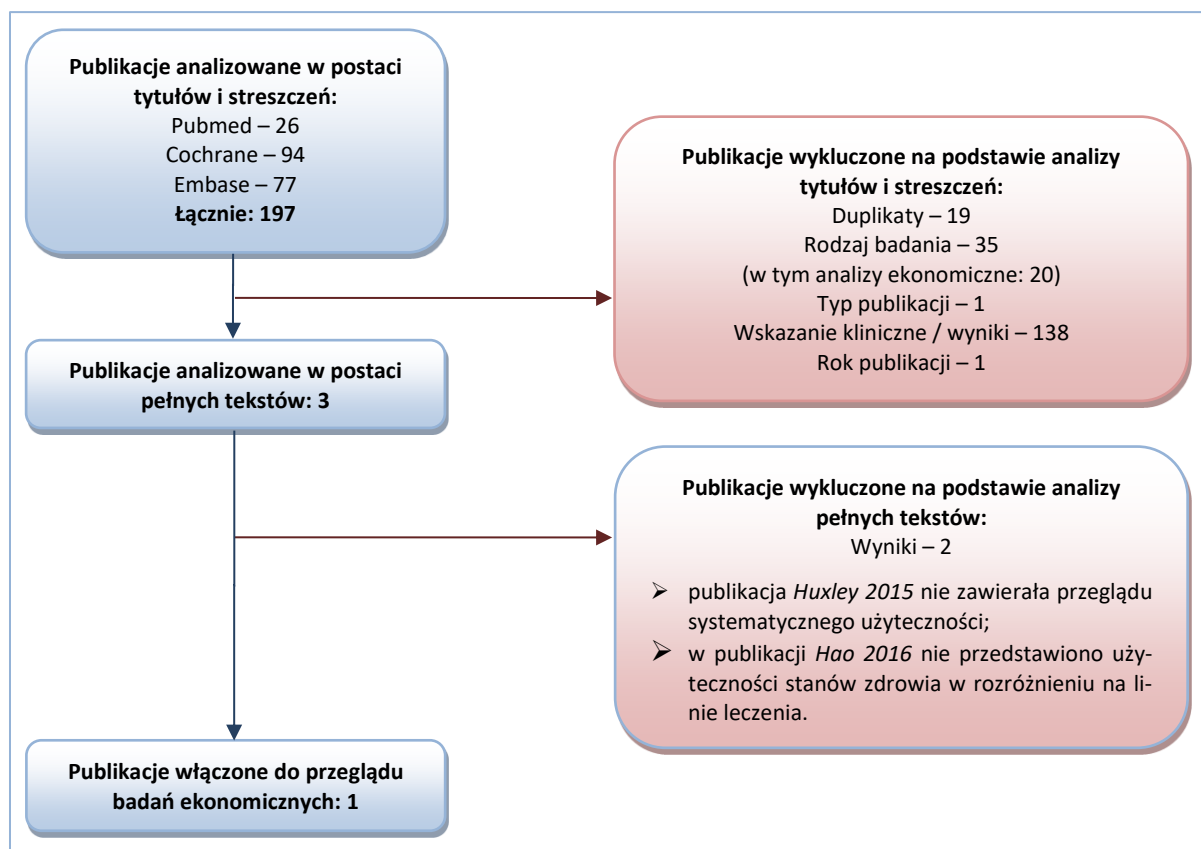


Tabela 70 (str. 3.) zestawia podstawowe informacje o metodologii przeglądu systematycznego *Paracha 2016*. Tabela 71 (str. 3.) przedstawia wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od linii leczenia u chorych na raka piersi. Przedstawione zostały użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem pośrednich pomiarów opartych na preferencjach (według listy narzędzi zalecanych przez agencje

oceny technologii medycznych NICE, SMC, CADTH lub PBAC: EQ-5D, HUI2 i HUI3, AQL i AQL2, 6-Dimension Short-Form Health Survey [SF-6D], the 15-Dimension questionnaire [15D]).

W ramach przeglądu systematycznego *Paracha 2016* wyszukiwano również użyteczności stanów zdrowia dotyczących zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi. Nie odnaleziono użyteczności wyznaczonych z wykorzystaniem pośrednich pomiarów opartych na preferencjach; jednak odnaleziono zostały użyteczności wyznaczone bezpośrednimi metodami pomiarów (narzędzia pomiaru akceptowane przez agencje NICE, SMC, CADTH i PBAC: TTO, SG). Tabela 72 (str. 3.) zawiera użyteczności przedstawione w przeglądzie systematycznym *Paracha 2016*, dotyczące zdarzeń niepożądanych.

Tabela 70. Zestawienie podstawowych informacji o przeglądach systematycznych użyteczności stanów zdrowia modelu.

Publikacja	Schemat PICO /data wyszukiwania	Przeszukane bazy	Kryteria wyłączenia	Ogólne informacje o poszczególnych etapach wyszukiwania
<p><i>Paracha 2016</i></p>	<p>Populacja: dorosłe chore na laBC lub mBC.</p> <p>Interwencja/komparator: bez zawężeń do jakiegokolwiek technologii medycznej.</p> <p>Wyniki: co najmniej jedna wartość HSUVs dotycząca określonego stanu zdrowia (choroba stabilna, stan przed progresją, stan po progresji, odpowiedź na leczenie) albo dotycząca działania niepożądanego; HSUVs wyznaczona z wykorzystaniem pośrednich pomiarów opartych na preferencjach (EQ-5D, HUI2 i HUI3, AQoL i AQoL2, <i>6-Dimension Short-Form Health Survey</i> [SF-6D], <i>the 15-Dimension questionnaire</i> [15D], „<i>quality of well-being</i>” lub „<i>multi-attribute użyteczność instrument</i>”) lub bezpośrednimi metodami pomiarów (TTO, SG).</p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: 2011-2014</p> <p>Data ostatniego wyszukiwania: 16 maja 2014 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE; MEDLINE <i>In-Process</i>; MEDLINE <i>other nonindex citations</i>; • Embase; • <i>Cochrane databases</i> (Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness; Cochrane Central; Register of Clinical Trials; HTA Database; National Health Service Economic Evaluation Database); • Econlit; • the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) US, ISPOR EU; • Health Technology Assessment International (HTAi); • the Society for Medical Decision Making (USA, EU, and Asia-Pacific); • the online EQ-5D database and the University of Sheffield’s School of Health & Related Research Health Utilities Database (SchARRHUD). <p>Przeszukano piśmiennictwo we włączanych publikacjach.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Duplikaty. • Niewłaściwy rodzaj analizy/badania: analizy ekonomiczne nie zawierające informacji o źródłach HSUVs, korespondencje, artykuły wstępne, wiadomości i notatki, protokoły, opinie ekspertów, komentarze, przeglądy niesystematyczne. • Abstrakty konferencyjne: opublikowane przed 2011 rokiem. • Wskazanie kliniczne: choroby inne niż rak piersi, rak nieinwazyjny przewodowy sutka; wskazanie mieszane (nie ograniczone jedynie do chorych z rakiem piersi). • Stadium zaawansowania: początkowe stadia; terapia adjuwantowa albo neoadjuwantowa. • Populacja: <ul style="list-style-type: none"> ○ chore kwalifikujące się do resekcji z intencją wyleczenia (publikacja była wyłączona, jeśli >10% chorych nie było w stanie mBC lub nieoperacyjnym albo nie wystąpił nawrót lub progresja choroby); ○ inna niż laBC lub mBC; ○ populacja pediatryczna (<18 r.ż.; z wyjątkiem populacji mieszanej dzieci/młodzież/dorośli, które były dozwolone w ramach przeglądu); ○ populacja nieopisana (tj. brak danych o populacji); ○ chore, którym podano szczepionkę swoistą dla HER-2/neu. • Wyniki: jakość życia bez podania HSUVs; przedstawienie jedynie wyników w skali VAS. 	<p>Odnaleziono 2 114 rekordów/abstraktów, z czego wykluczono 352 duplikatów oraz 1 722 rekordów z innych przyczyn (na etapie tytułów i abstraktów).</p> <p>Analizie pełnych tekstów poddano 67 publikacji.</p> <p>Ostatecznie do przeglądu włączono 57 publikacji, z czego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 29 publikacji zawierało 24 unikatowe wyniki badań, w których wyznaczono łącznie 202 HSUVs, z czego 9 publikacji przedstawiało łącznie 30 HSUVs dla 23 stanów z narzędziami pomiarów użytecznościami preferowanymi przez agencje HTA (NICE, SMC, CADTH, PBAC: EQ-5D, TTO, SG, HUI, SF-6D lub AQoL); • 23 publikacje zawierało mapowanie, przedstawiając łącznie 35 metod (mapowanie służyło przekonwertowaniu wyników uzyskanych z wykorzystaniem instrumentów specyficznych dla choroby na wartości wyrażone w jednostkach pośrednich pomiarów opartych na preferencjach); • 3 publikacje zawierały dwie unikatowe analizy, w których przedstawiono przegląd metod mapowania; • 2 publikacje zawierały jedną unikatową meta-analizę HSUVs u chorych na raka piersi.

Tabela 71. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym Paracha 2016: stany zdrowia modelu – 1. linia leczenia i linie następne

Publikacja /kraj	Instrument	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania	
Co najmniej 1. linia leczenia									
Lidgren 2007 /Szwecja	EQ-5D	UK TTO	Chore na mBC Średni wiek: 56 lat	Hormonoterapia (HTH)	13	0,648	95% CI: 0,513-0,765	Liczebność populacji: zadowalająca w grupie mBC (n = 67); mała lub zadowalająca dla większości stanów (n = 10-55) Pomiar zmienności: przedział ufności (CI) wyznaczony metodą bootstrap z liczbą 1000 losowań. Odsetek odpowiedzi: wysoki dla EQ-5D (97%)	
				mBC ≥ 1 wznowa odległa (końcowe stadium choroby, chore niehospitalizowane)	38	0,692	95% CI: 0,611-0,746		
				HTH z co najmniej 1 nową wznową odległą po co najmniej 1 miesiącu po pierwszej wznowie odległej	10	0,661	95% CI: 0,454-0,812		
				HTH bez wznowy odległej po co najmniej 1 miesiącu po pierwszej wznowie odległej	55	0,69	95% CI: 0,63-0,753		
Nichols 2012 /USA	EQ-5D	Nie podano	Chore HER2+ mBC poddane leczeniu aktywnemu. Mediana miesięcy od momentu rozpoznania mBC: 47 miesięcy	Chore HER2+ mBC poddane leczeniu aktywnemu	207	0,8	Nie podano	Liczebność populacji: duża (n = 207) Miara zmienności oraz odsetek odpowiedzi: brak informacji.	
2. linia leczenia									
Sherrill 2008 /międzynarodowe	EQ-5D	US tariff, AHRQ 2005	Chore HER2+ z laBC lub mBC, progresja choroby po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, taksanami i trastuzumabem	HER2+ z laBC lub mBC	TWiST Kapecytabina w monoterapii	168	0,66	Nie podano	Liczebność populacji: duża dla grupy leczonej skojarzeniem (n = 198) i monoterapią (n = 201); duża dla oceny TWiST (n = 168 i n = 157, odpowiednio dla grupy leczonej skojarzeniem i monoterapią); zadowalająca w ocenie w grupie z nawrotami (n = 50 i n = 67); bardzo mała dla oceny w grupie z toksycznością 3/4 (n = 27 i n = 17) Miara zmienności oraz odsetek odpowiedzi: brak informacji.
					TWiST Lapatynib + kapecytabina	157	0,66	Nie podano	
					Toksyczność w stopniu 3/4 Lapatynib + kapecytabina	27	0,60	Nie podano	
					Toksyczność w stopniu 3/4 Kapecytabina w monoterapii	17	0,59	Nie podano	
					Nawrót/progresja Lapatynib + kapecytabiny	50	0,41	Nie podano	
					Nawrót/progresja Kapecytabina w monoterapii	67	0,44	Nie podano	

Publikacja /kraj	Instrument	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania	
Co najmniej 2. linia leczenia									
Pickard 2007 /USA	EQ-5D	UK TTO	Chore z laBC po chemioterapii. Średni wiek: 52 lata	Chore na laBC po chemioterapii	52	0,667	0,25	Liczebność populacji: zadowalająca (n = 52) Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: brak informacji	
Zhou 2009 /międzynarodowe	EQ-5D	UK	Pacjentki z HER2+ laBC lub mBC w co najmniej drugiej linii leczenia (w badaniu klinicznym EGF100151)	HER2+ mBC wcześniej leczeni	Lapatinib + kapecytabina	171	0,64	0,258	Liczebność populacji: duża Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: 85%
					Kapecytabina w monoterapii	168	0,66	0,24	
Opieka paliatywna („Palliative care” lub „Terminal care”)									
Lee 2010 /Korea	EQ-5D	Nie podano	Chore z mBC leczone paliatywnie z zastosowaniem chemioterapii	Leczenie paliatywnie w ramach mBC	199	0,60	Nie podano	Liczebność populacji: duża (n = 199) Miara zmienności oraz odsetek odpowiedzi: brak informacji.	
Slovacek 2009 /Czechy	EQ-5D	Nie podano	Chore z mBC leczone paliatywnie (radioterapia paliatywna: 11 pacjentek; chemioterapia paliatywna: 5 pacjentek; leczenie objawowe: 9 pacjentek)	Opieka paliatywna w ramach mBC	41	0,55	Nie podano	Liczebność populacji: względnie mała (n = 41) Miara zmienności oraz odsetek odpowiedzi: brak informacji.	
Färkkilä 2011 /Finlandia	15D	Nie podano	Chore z rakiem piersi. Zakres wiekowy: 31-90 rok życia	Rak piersi, opieka w fazie terminalnej	16	0,756	0,11	Liczebność populacji: duża w grupie mBC (n = 177), mała w grupie poddanej opiece w fazie terminalnej (n=16) Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: brak informacji.	
	EQ-5D	Nie podano			16	0,514	0,3		
Färkkilä 2014 /Finlandia	15D	Fiński algorytm ewaluacyjny	Chore w końcowym stadium mBC poddane opiece paliatywnej (bez chemioterapii i radioterapii) w ramach hospicjum lub pacjenci, którzy umarli w ciągu 6 miesięcy od wypełnienia kwestionariusza HRQL	Końcowe stadium mBC	27	0,718	0,143	Liczebność próby: mała (n=27) Miara zmienności: SD oraz CI Odsetek odpowiedzi: spośród 311 pacjentów (z rakiem piersi, prostaty lub jelita grubego) poddanych opiece paliatywnej, udzielono 37% odpowiedzi; HSUVs mogą być nie być w pełni reprezentatywne dla całej populacji chorych.	
	EQ-5D	UK TTO			25	0,447	0,37		

Publikacja /kraj	Instrument	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania
Użyteczności bez rozróżnienia na linii leczenia								
<i>Färkkilä 2011 /Finlandia</i>	15D	Nie podano	Chore z rakiem piersi; zakres wiekowy: 31-90 rok życia	Pierwszy rok utrzymującej się remisji po zdiagnozowaniu BC lub nawrocie	128	0,901	0,8	Liczebność populacji: duża Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: brak informacji
	EQ-5D	Nie podano		Pierwszy rok utrzymującej się remisji po zdiagnozowaniu BC lub nawrocie	128	0,86	0,178	
	15D	Nie podano		Drugi rok utrzymującej się remisji po zdiagnozowaniu BC lub nawrocie	405	0,884	0,103	
	EQ-5D	Nie podano		Drugi rok utrzymującej się remisji po zdiagnozowaniu BC lub nawrocie	405	0,843	0,189	
	15D	Nie podano		mBC	177	0,825	0,113	
	EQ-5D	Nie podano		mBC	177	0,746	0,251	

Tabela 72. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym Paracha 2016: zdarzenia niepożądane.

Publikacja /kraj	Instrument	Charakterystyka grupy	Liczebność populacji (n)	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania	
Co najmniej 1. linia leczenia								
Frederix 2013 /Szwecja	TTO	Populacja ogólna, wiek dopasowany do populacji pacjentek	52	Rak piersi	Grade 3/4 biegunka	0,52	0,31	Liczebność populacji: zadowalająca Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: 100%
					Grade 3/4 zmęczenie	0,64	0,30	
					Grade 3/4 anemia	0,69	0,29	
					Grade 3/4 leukopenia	0,58	0,31	
					Grade 3/4 jadłowstręt	0,56	0,30	
					Grade 3/4 wysypka na skórze	0,58	0,31	
					Grade 3/4 obniżenie wyjściowej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	0,54	0,29	
Frederix 2013 /Holandia	TTO	Populacja ogólna, wiek dopasowany do populacji pacjentek	161	Rak piersi	Grade 3/4 biegunka	0,5	0,25	Liczebność populacji: duża Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: 100%
					Grade 3/4 zmęczenie	0,56	0,27	
					Grade 3/4 anemia	0,59	0,26	
					Grade 3/4 leukopenia	0,60	0,26	
					Grade 3/4 jadłowstręt	0,66	0,24	
					Grade 3/4 wysypka na skórze	0,54	0,27	
					Grade 3/4 obniżenie wyjściowej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	0,47	0,25	
Hauser 2001 /USA	SG	Chore na mBC	45	mBC	Odpowiedź częściowa z ciężkim obrzękiem obwodowym	0,78	0,17	Liczebność populacji: zadowalająca Miara zmienności: SD i CI Odsetek odpowiedzi: brak informacji
					Odpowiedź częściowa z ciężką neuropatią obwodową	0,76	0,13	
					Sepsa	0,39	0,25	
Lloyd 2006 /UK	SG	Populacja ogólna Londynu	100	Rak piersi	Choroba stabilna, bez objawów toksyczności	0,715	NR	Liczebność populacji: względnie duża Miara zmienności: brak informacji Odsetek odpowiedzi: 94% (6 respondentów)
					Gorączka neutropeniczna	-0,15 [redukcja]	NR	

Publikacja /kraj	Instrument	Charakterystyka grupy	Liczebność populacji (n)	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania
				Biegunka / wymioty	-0,103 [redukcja]	NR	zostało wykluczonych z powodu niezrozumienia zadania do wykonania).
				Zespół dłoniowo-podeszwowy	-0,116 [redukcja]	NR	
				Zapalenie jamy ustnej	-0,151 [redukcja]	NR	
				Zmęczenie	-0,115 [redukcja]	NR	
				Utrata włosów	-0,114 [redukcja]	NR	
Milne 2006 / Nowa Zelandia	TTO	Przedstawicielki populacji ogólnej Nowej Zelandii (grupa niereprezentatywna)	46	Rak piersi Hiperkalcemia	-0,17	95% CI: -0,29; -0,05	Liczebność populacji: zadowalająca Miara zmienności: CI Odsetek odpowiedzi: brak informacji

3.9. Szybki przegląd kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

W celu identyfikacji opublikowanych analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przeprowadzony został szybki przegląd w bazie *Pubmed* oraz wyszukiwanie z wykorzystaniem przeglądarki internetowej *Google*. Wytyczne AOTMiT wskazują, że wymagany jest przegląd systematyczny dla identyfikacji kluczowych wartości oraz założeń modelu, do których wytyczne zaliczają następujące trzy kategorie: (1) dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa, (2) użyteczności stanów zdrowia oraz (3) zmienne, których nawet niewielka zmiana wartości skutkuje istotną zmianą wyniku analizy (AOTMiT 2016). Zmiana kosztów zdarzeń niepożądanych w niewielkim stopniu wpływa na wynik końcowy wyrażony jako koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (co zostało przetestowane przed rozpoczęciem prac nad analizą oraz co zostało potwierdzone w ramach analizy wrażliwości w niniejszej analizie), wobec czego przegląd systematyczny w tym przypadku nie był wymagany. Tabela 73 przedstawia strategię wyszukiwania w ramach szybkiego przeglądu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. W ramach wyszukiwania nie wprowadzono zawężenia do jednostki chorobowej ani daty opublikowania danych; wyszukiwano dane kosztowe dotyczące zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej (anemia, biegunka, gorączka neutropeniczna, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, nudności, wymioty, zmęczenie; na podstawie badania PALOMA 2: Finn 2016).

Tabela 73. Strategia wyszukiwania w ramach szybkiego przeglądu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Przeszukiwana baza publikacji	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników wyszukiwania	Liczba publikacji włączonych do analizy
<i>Pubmed</i>	„cost of adverse events” OR „costs of adverse events”) AND „Poland”	37	0 ¹
Wyszukiwarka internetowa <i>Google</i>	„adverse events”, cost, „Poland”	50 ²	3 (Ługowska 2012, Szkultecka-Debek 2014a, Szkultecka-Debek 2014b)
Wyszukiwarka internetowa <i>Google</i>	Koszty, działania niepożądane	50 ²	0

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 07.03.2017r.

¹ 34 publikacje wykluczono w trakcie analizy abstraktów; 3 publikacje wyłączono w trakcie analizy pełnych tekstów publikacji (powód wykluczenia: brak kosztów zdarzeń niepożądanych z perspektywy polskiego płatnika publicznego lub pacjenta);

² sprawdzono adresy stron internetowych z pierwszych pięciu wynikowych stron przeglądarki internetowej *Google* (jedna strona zawierała 10 wyników wyszukiwania).

W wyniku szybkiego przeglądu opublikowanych analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych odnaleziono 3 publikacje: Ługowska 2012, Szkultecka-Debek 2014a oraz Szkultecka-Debek 2014b.

Publikacja Ługowska 2012 przedstawiała dane epidemiologiczne oraz analizę kosztów leczenia dotyczące czerniaka skóry w stadium zaawansowania III/IV. Analiza kosztów została przeprowadzona

w oparciu o badanie ankietowe, w którym udział wzięły cztery ośrodki kliniczne specjalizujące się w leczeniu czerniaka. W publikacji *Ługowska 2012* przedstawiono koszty leczenia następujących zdarzeń niepożądanych: ból stawów, zmęczenie, nudności, biegunka, ból głowy, wymioty, neutropenia. Koszty przedstawiają stan na 2012 rok.

Publikacje *Szkultecka-Debek 2014a* oraz *Szkultecka-Debek 2014b* przedstawiały analizy kosztów zdarzeń niepożądanych z zakresu, odpowiednio pulmonologii i dermatologii. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych finansowanych w programach lekowych dedykowanych chorym na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycę i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; uwzględniono zdarzenia niepożądane, których częstość określono jako „częsta” lub „bardzo częsta”. Zużyte zasoby przyjęto w oparciu o przeprowadzone badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych. Koszty oszacowano z perspektywy NFZ oraz pacjenta; koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o wyceny płatnika publicznego (NFZ) oraz obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Końcowe oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiają stan na grudzień 2013 r. w analizie *Szkultecka-Debek 2014a* oraz czerwiec-sierpień 2014 r. w analizie *Szkultecka-Debek 2014b*.

3.10. Przegląd systematyczny analiz kosztów leczenia raka piersi w Polsce (2. lub kolejna linia leczenia zaawansowanego raka piersi)

3.10.1. Metodyka

3.10.1.1. Cel

Przegląd systematyczny kosztów leczenia raka piersi w Polsce, przeprowadzono w celu odnalezienia najwyższej jakości danych kosztowych odpowiadających wyróżnionym w modelu stanom zdrowia po progresji mającej miejsce w ramach 1. linii leczenia.

Wytyczne AOTMiT wskazują, że wymagany jest przegląd systematyczny dla identyfikacji kluczowych wartości oraz założeń modelu, do których wytyczne zaliczają następujące trzy kategorie: (1) dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa, (2) użyteczności stanów zdrowia oraz (3) zmienne, których nawet niewielka zmiana wartości skutkuje istotną zmianą wyniku analizy (AOTMiT 2016). Potencjalnie, koszty leczenia chorych po stwierdzeniu progresji mogą istotnie wpływać na wyniki analizy ekonomicznej, w związku z czym zasadne jest przeprowadzenie przeglądu systematycznego w rzeczonym zakresie.

3.10.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Strategia wyszukiwania została tak skonstruowana aby odnaleźć publikacje prezentujące dane dotyczące kosztów leczenia chorych na raka piersi, w szczególności kosztów chemioterapii, hormonoterapii oraz opieki paliatywnej.

Wyszukiwanie (pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy) przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji;
- wyszukiwanie w zasobach internetu (wyszukiwarka internetowa google.com);
- wyszukiwanie w zasobach Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT.

3.10.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016:

- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier.

Dodatkowo przeszukano:

- zasoby internetu z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej google.com, przeszukując trzy pierwsze strony z wynikami (tj. przeszukując trzydzieści pierwszych wyników wyszukiwania w przeglądarce internetowej);
- Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), przeszukując analizy weryfikacyjne oraz analizy wnioskodawców dla wniosków procedowanych w 2016 r. (wyszukiwano najaktualniejszych analiz kosztów)

3.10.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia

Wyszukiwanie kosztów leczenia raka piersi w Polsce (2. linia lub linie kolejne leczenia zaawansowanego raka piersi) przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości, zapewniającej odnalezienie wiarygodnych opracowań. Tabele zawierające wyszukiwane hasła oraz wyniki dla poszczególnych kwerend przedstawiono w załączniku (Tabela 80, str. 3. Tabela 81, str. 3, Tabela 82, str. 3.)

Nie zastosowano ograniczeń językowych. W celu identyfikacji aktualnych danych kosztowych, przyjęto ograniczenie czasowe do 7 lat od momentu publikacji, obejmując lata 2010-2017; za wyjątkiem przeszukiwania Biuletynu Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w którym przeszukano analizy z 2016 roku. Nie wprowadzono ograniczenia do formy publikacji (uwzględniając abstrakty i publikacje w formie pełnych tekstów). Nie wprowadzono również zawężenia względem statusu ER/HER2. Tabela 74 przedstawia wszystkie kryteria wykluczenia.

Tabela 74. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania kosztów leczenia raka piersi w Polsce (2. lub kolejna linia leczenia zaawansowanego raka piersi).

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania	Nie wykluczano względem rodzaju badania
Typ publikacji	Nie wykluczano względem typu publikacji
Wskazanie kliniczne	Wskazania inne niż zaawansowany rak piersi w 2. lub kolejnej linii leczenia
Wyniki	Publikacje nie przedstawiające danych kosztowych z wyszczególnieniem kosztu leczenia zaawansowanego raka piersi w 2. lub kolejnej linii leczenia
Rok publikacji	Pubmed, Embase: rok 2010 i lata wcześniejsze AOTMiT: rok 2015 i lata wcześniejsze

3.10.2. Wyniki wyszukiwania kosztów leczenia raka piersi w Polsce (2. lub kolejna linia leczenia zaawansowanego raka piersi)

W toku przeprowadzonego przeglądu baz publikacji medycznych oraz zasobów internetu odnaleziono 112 rekordów potencjalnie zawierających dane kosztowe dotyczące kosztów leczenia raka piersi w Polsce z wyróżnieniem na 2. lub kolejną linię leczenia zaawansowanego raka piersi.

Analizie pełnych tekstów poddano 5 publikacji. Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wyłączone zostały cztery publikacje:

- *Koziarkiewicz 2013, Koziarkiewicz 2014, Smaga 2014, Śliwczyński 2014*; przyczyną wykluczenia był brak wyróżnionych kosztów według linii leczenia.

Ostatecznie do analizy włączono jedną analizę – *MAHTA 2016*, będącą analizą ekonomiczną oceniającą opłacalność produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej.

Wykres 31 przedstawia diagram prezentujący liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Tabela 75 (str. 3) przedstawia uwzględnioną w analizie ekonomicznej *MAHTA 2016* metodykę oszacowania kosztów leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w ramach 2. oraz kolejnych linii leczenia.

Wykres 31. Diagram opisujący proces wyszukiwania kosztów leczenia raka piersi w Polsce (2. lub kolejna linia leczenia zaawansowanego raka piersi).

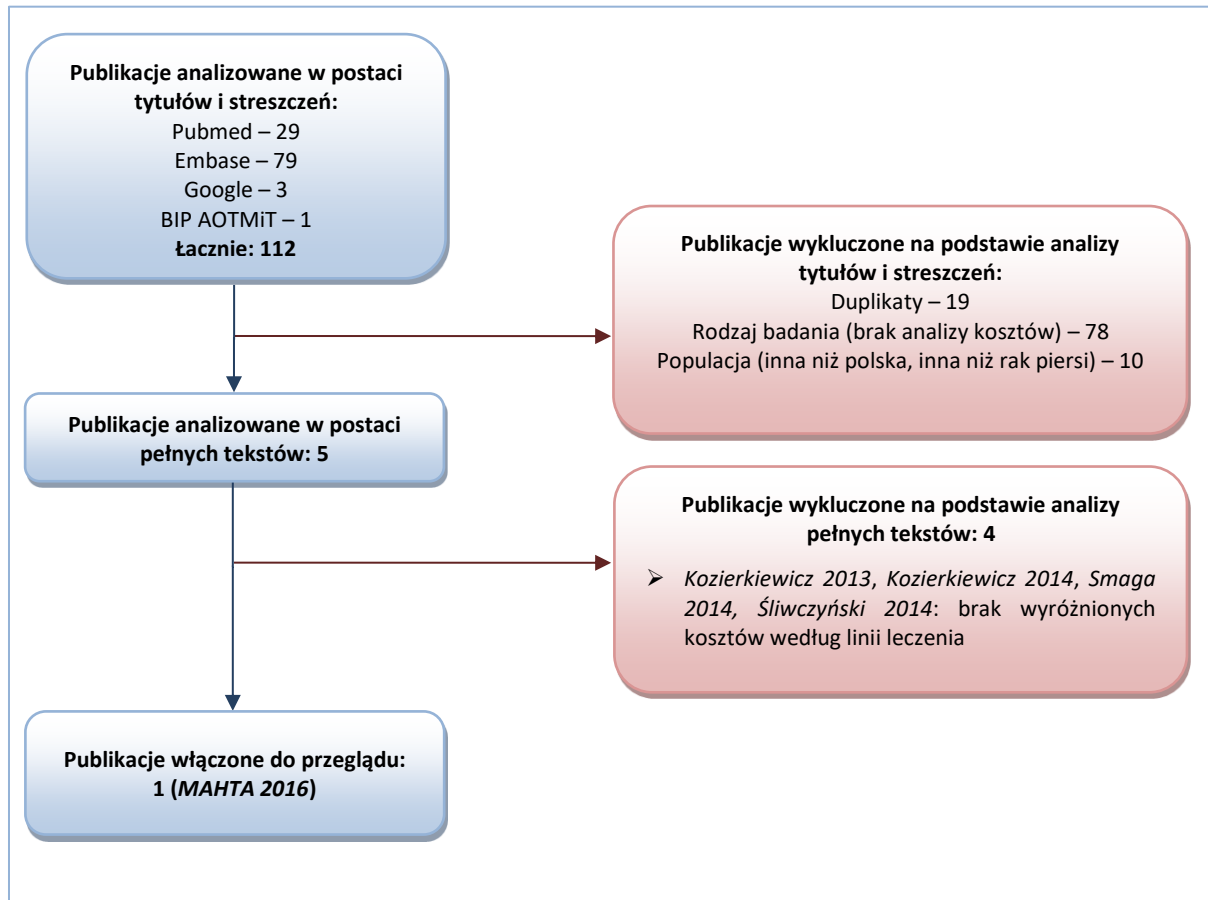


Tabela 75. Metodyka oszacowania kosztów leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w ramach 2. oraz kolejnych linii leczenia – analiza ekonomiczna MAHTA 2016.

Populacja docelowa	Kategoria kosztu	Źródło danych o zużytych zasobach	Źródło danych o kosztach jednostkowych	Koszt miesięczny [PLN]
Chore na zaawansowanego raka piersi, u których wystąpił nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej	Koszt hormonoterapii stosowanej po progresji choroby (2. linia leczenia); uwzględniono: tamoksyfen, octan megestrolu, fulwestrant	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie ankietowe wśród 3 ekspertów specjalizujących się w leczeniu chorych na raka piersi • Polskie wytyczne leczenia raka piersi (zalecenia Polskiej Unii Onkologii) • Zagraniczne wytyczne leczenia raka piersi (NCCN 2014) Badanie ankietowe posłużyło oszacowaniu kosztów 2. linii leczenia. W analizie MAHTA 2016 przyjęto, że koszty w liniach leczenia 3+ będą takie jak w 2. linii.	<ul style="list-style-type: none"> • Informator o umowach NFZ • Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej • Dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań • Obwieszczenie Ministra zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych 	NFZ: Prog<6: 4 042,47zł Prog>6: 3 894,80zł
	Koszt chemioterapii stosowanej po progresji choroby (2. linia leczenia)			NFZ+pacjent: Prog<6: 4 042,53 zł Prog>6: 3 894,93 zł
	Koszt leczenia w fazie terminalnej			NFZ/NFZ+pacjent: Prog<6: 1 554,08 zł Prog>6: 1 508,21zł
				NFZ: 4 120,99 zł NFZ+pacjent: 4 883,63 zł

Oznaczenie skrótów:

Prog<6: dotyczy pacjentek, u których progresja nie wystąpiła później niż 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w ramach 1. linii leczenia.

Prog>6: dotyczy pacjentek, u których progresja wystąpiła później niż 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w ramach 1. linii leczenia.

3.11. Strategie wyszukiwania (kwerendy oraz liczby wyników)

Tabela 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla palbocyklibu w bazie Medline przez PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#13	Search (((("decision tree"[tiab] OR "markov model"[tiab] OR "discrete event simulation"[tiab] OR "economic analysis"[tiab] OR economic[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost- użyteczność"[tiab] OR "cost-minimization"[tiab] OR CEA[tiab] OR CUA[tiab]))) AND (((("PD 0332991"[tiab] OR "PD0332991"[tiab] OR "PD-0332991"[tiab]))) OR "Palbociclib"[tiab]) OR "palbo- ciclib" [Supplementary Concept])	2
#12	Search (((("PD 0332991"[tiab] OR "PD0332991"[tiab] OR "PD-0332991"[tiab]))) OR "Palbo- ciclib"[tiab]) OR "palbociclib" [Supplementary Concept]	301
#11	Search ("PD 0332991"[tiab] OR "PD0332991"[tiab] OR "PD-0332991"[tiab])	122
#10	Search "Palbociclib"[tiab]	186
#9	Search "palbociclib" [Supplementary Concept]	143
#8	Search ("decision tree"[tiab] OR "markov model"[tiab] OR "discrete event simulation"[tiab] OR "economic analysis"[tiab] OR economic[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost- użyteczność"[tiab] OR "cost-minimization"[tiab] OR CEA[tiab] OR CUA[tiab])	233 501
#7	Search (((("eq 5d"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "EQ-5D-3L"[tiab] OR "EQ-5D-5L"[tiab] OR "EuroQol five dimensions questionnaire"[tiab] OR użyteczność[tiab] OR utilities[tiab]))) AND (((metastat- ic[tiab] OR advanced[tiab]))) AND ("breast cancer"[tiab] OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) Filters: Systematic Reviews; Publication date from 2010/01/01 to 2016/12/31	29
#6	Search (((("eq 5d"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "EQ-5D-3L"[tiab] OR "EQ-5D-5L"[tiab] OR "EuroQol five dimensions questionnaire"[tiab] OR użyteczność[tiab] OR utilities[tiab]))) AND (((metastat- ic[tiab] OR advanced[tiab]))) AND ("breast cancer"[tiab] OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) Filters: Systematic Reviews	42
#5	Search (((("eq 5d"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "EQ-5D-3L"[tiab] OR "EQ-5D-5L"[tiab] OR "EuroQol five dimensions questionnaire"[tiab] OR użyteczność[tiab] OR utilities[tiab]))) AND (((metastat- ic[tiab] OR advanced[tiab]))) AND ("breast cancer"[tiab] OR "Breast Neoplasms"[Mesh]))	739
#4	Search (("eq 5d"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "EQ-5D-3L"[tiab] OR "EQ-5D-5L"[tiab] OR "EuroQol five dimensions questionnaire"[tiab] OR użyteczność[tiab] OR utilities[tiab]))	159 381
#3	Search (((metastatic[tiab] OR advanced[tiab]))) AND ("breast cancer"[tiab] OR "Breast Neo- plasms"[Mesh])	41 636
#2	Search (metastatic[tiab] OR advanced[tiab])	480 521
#1	Search "breast cancer"[tiab] OR "Breast Neoplasms"[Mesh]	304 627

Data ostatniego wyszukiwania: 03 marca 2017 r.

Tabela 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla palbocyklibu w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#15	'decision tree':ab,ti OR 'markov model':ab,ti OR 'discrete event simulation':ab,ti OR 'economic analysis':ab,ti OR economic:ab,ti OR 'cost-effectiveness':ab,ti OR 'cost-użyteczność':ab,ti OR 'cost- minimization':ab,ti OR cea:ab,ti OR cua:ab,ti AND [embase]/lim AND ('palbociclib'/exp OR ('palbo- ciclib'/exp AND [embase]/lim) OR ('palbociclib':ab,ti AND [embase]/lim) OR ('pd 0332991':ab,ti OR 'pd0332991':ab,ti OR 'pd-0332991':ab,ti AND [embase]/lim))	7
#14	'palbociclib'/exp OR ('palbociclib'/exp AND [embase]/lim) OR ('palbociclib':ab,ti AND [em-	1 149

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
	base]/lim) OR ('pd 0332991':ab,ti OR 'pd0332991':ab,ti OR 'pd-0332991':ab,ti AND [embase]/lim)	
#13	'pd 0332991':ab,ti OR 'pd0332991':ab,ti OR 'pd-0332991':ab,ti AND [embase]/lim	280
#12	'palcociclib':ab,ti AND [embase]/lim	369
#11	'palcociclib'/exp AND [embase]/lim	1 126
#10	'palcociclib'/exp	1 135
#9	'decision tree':ab,ti OR 'markov model':ab,ti OR 'discrete event simulation':ab,ti OR 'economic analysis':ab,ti OR 'economic':ab,ti OR 'cost-effectiveness':ab,ti OR 'cost-úzyteczność':ab,ti OR 'cost-minimization':ab,ti OR cea:ab,ti OR cua:ab,ti AND [embase]/lim	218 882
#8	'eq 5d':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq-5d-3l':ab,ti OR 'eq-5d-5l':ab,ti OR 'euroqol five dimensions questionnaire':ab,ti OR 'úzyteczność':ab,ti OR 'utilities':ab,ti AND ('breast cancer'/exp AND [embase]/lim OR ('breast cancer':ab,ti AND [embase]/lim)) AND ('metastatic':ab,ti OR 'advanced':ab,ti) AND [embase]/lim AND [review]/lim AND [2010-2016]/py	96
#7	'eq 5d':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq-5d-3l':ab,ti OR 'eq-5d-5l':ab,ti OR 'euroqol five dimensions questionnaire':ab,ti OR 'úzyteczność':ab,ti OR 'utilities':ab,ti AND ('breast cancer'/exp AND [embase]/lim OR ('breast cancer':ab,ti AND [embase]/lim)) AND ('metastatic':ab,ti OR 'advanced':ab,ti) AND [embase]/lim	1 371
#6	'eq 5d':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq-5d-3l':ab,ti OR 'eq-5d-5l':ab,ti OR 'euroqol five dimensions questionnaire':ab,ti OR 'úzyteczność':ab,ti OR 'utilities':ab,ti AND [embase]/lim	184 052
#5	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim OR ('breast cancer':ab,ti AND [embase]/lim) AND ('metastatic':ab,ti OR 'advanced':ab,ti) AND [embase]/lim	62 273
#4	'metastatic':ab,ti OR 'advanced':ab,ti AND [embase]/lim	589 852
#3	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim OR ('breast cancer':ab,ti AND [embase]/lim)	388 413
#2	'breast cancer':ab,ti AND [embase]/lim	259 024
#1	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim	365 044

Data ostatniego wyszukiwania: 03 marca 2017 r.

Tabela 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla palcociclibu w bazie Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	10 104
#2	"metastatic":ti,ab or "advanced":ti,ab	38 624
#3	"breast cancer":ti,ab	19 960
#4	(#1 or #3) and #2	5 673
#5	"eq 5d":ti,ab or "eq5d":ti,ab or "EQ-5D-3L":ti,ab or "EQ-5D-5L":ti,ab or "EuroQol five dimensions questionnaire":ti,ab or "úzyteczność":ti,ab or "utilities":ti,ab	10 480
#6	#4 and #5	87*
#7	"decision tree":ti,ab or "markov model":ti,ab or "discrete event simulation":ti,ab or "economic analysis":ti,ab or "economic":ti,ab or "cost-effectiveness":ti,ab or "cost-úzyteczność":ti,ab or "cost-minimization":ti,ab or CEA:ti,ab or CUA:ti,ab	26 668

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#8	"PD 0332991":ti,ab or "PD0332991":ti,ab or "PD-0332991":ti,ab or "Palbociclib":ti,ab	52**
#9	#7 and #8	0

*All Results (87): Cochrane Reviews (0); Other Reviews (0); Trials (78); Methods Studies (0); Technology Assessments (0); Economic Evaluations (9); Cochrane Groups (0).

**All Results (52): Cochrane Reviews (0); Other Reviews (0); Trials (50); Methods Studies (0); Technology Assessments (2); Economic Evaluations (0); Cochrane Groups (0).

Data ostatniego wyszukiwania: 03 marca 2017 r.

Tabela 79. Strategia dodatkowego wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla palbociclibu w zasobach internetu (wyszukiwarka google.com).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	Ibrance, palbociclib, "cost-effectiveness", "QALY"	7*

Liczba wyników jest liczbą stron internetowych zawierających wyniki analiz ekonomicznych dla palbociclibu we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi. Przeszukano trzy pierwsze strony z wynikami (tj. trzydzieści pierwszych wyników wyszukiwania).
Data ostatniego wyszukiwania: 03 marca 2017 r.

* Sprawdzone adresy stron www (data dostępu 03.03.2017 r.):

<http://paulm.se/2017/01/13/palbociclib-for-treating-metastatic-hormone-receptor-positive-her2-negative-breast-cancer-id915/>

[http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(16\)01657-0/abstract](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(16)01657-0/abstract)

<http://meetinglibrary.asco.org/content/169652-176>

<https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/62454>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27277747>

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_abc_egr.pdf

<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10068/documents/committee-papers-2>

Tabela 80. Strategia wyszukiwania polskich analiz kosztów leczenia raka piersi, baza Medline przez PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#5	Search (((("breast cancer"[tiab] OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (((("costs"[tiab] OR "cost"[tiab] OR "decision tree"[tiab] OR "markov model"[tiab] OR "discrete event simulation"[tiab] OR "economic analysis"[tiab] OR economic[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost-úżyteczność"[tiab] OR "cost-minimization"[tiab] OR CEA[tiab] OR CUA[tiab]))))) AND Poland AND Publication date from 2010/01/01	31
#4	Search (((("breast cancer"[tiab] OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (((("costs"[tiab] OR "cost"[tiab] OR "decision tree"[tiab] OR "markov model"[tiab] OR "discrete event simulation"[tiab] OR "economic analysis"[tiab] OR economic[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost-úżyteczność"[tiab] OR "cost-minimization"[tiab] OR CEA[tiab] OR CUA[tiab]))))) AND Poland	44
#3	Search Poland	156 499
#2	Search (("costs"[tiab] OR "cost"[tiab] OR "decision tree"[tiab] OR "markov model"[tiab] OR "discrete event simulation"[tiab] OR "economic analysis"[tiab] OR economic[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost-úżyteczność"[tiab] OR "cost-minimization"[tiab] OR CEA[tiab] OR CUA[tiab]))	567 203
#1	Search ("breast cancer"[tiab] OR "Breast Neoplasms"[Mesh])	304 627

Data ostatniego wyszukiwania: 03 marca 2017 r.

Tabela 81. Strategia wyszukiwania polskich kosztów leczenia raka piersi, baza EmBase przez Elsevier.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#5	#1 AND #2 AND #3 AND [2010-2017]/py	79
#4	#1 AND #2 AND #3	126
#3	'Poland'	451 868
#2	'costs':ab,ti OR 'cost':ab,ti OR 'decision tree':ab,ti OR 'markov model':ab,ti OR 'discrete event simulation':ab,ti OR 'economic analysis':ab,ti OR economic:ab,ti OR 'cost-effectiveness':ab,ti OR 'cost-účyteczność':ab,ti OR 'cost-minimization':ab,ti OR cea:ab,ti OR cua:ab,ti AND [embase]/lim	540 202
#1	'breast cancer'/exp AND [embase]/lim OR ('breast cancer':ab,ti AND [embase]/lim)	384 758

Data ostatniego wyszukiwania: 03 marca 2017 r.

Tabela 82. Strategia dodatkowego wyszukiwania polskich kosztów leczenia raka piersi, zasoby internetu (wyszukiwarka google.com).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	koszt analiza kosztów analiza ekonomiczna rak piersi	3*

Liczba wyników jest liczbą stron internetowych zawierających potencjalnie dane kosztowe (strony wymagające pogłębionego sprawdzenia) Przeszukano trzy pierwsze strony z wynikami (tj. trzydzieści pierwszych wyników wyszukiwania).

Data ostatniego wyszukiwania: 03 marca 2017 r.

*Sprawdzone adresy stron www (data dostępu 03.03.2017 r.):

https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0004/33838

http://ingos.pl/public/userfiles/pdf/Ocena_strat_ekonomicznych_i_kosztow_%20leczenia_nowotworow_piersi_szyjki_macicy_i_jajnika_w_Polsce.pdf

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/147/AW/147_AW_OT_4351_51_Perjeta_AE_2015.12.18.pdf

Tabela 83. Wyniki wyszukiwania polskich analiz kosztów leczenia raka piersi, BIP AOTMiT.

Nr	Wskazanie wyszukiwane w BIP AOTMiT, w roku 2016	Liczba wyników
#1	Rak piersi	1*

* Nazwa produktu leczniczego Afinitor; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4485-069-2016-zlc> (dostęp online 03.03.2017 r.)

Data wyszukiwania: 03 marca 2017 r.

3.12. Zestawienie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz obecnych programów lekowych leczenia zaawansowanego raka piersi

Tabela 84. Zestawienie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz obecnych programów lekowych leczenia zaawansowanego raka piersi.

Etap programu lekowego		Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)	Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)	Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)
Badania przy kwalifikacji do programu	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR); b) morfologia krwi z rozmazem; c) poziom kreatyniny; d) poziom ALAT; e) poziom AspAT; f) stężenie bilirubiny; g) USG jamy brzusznej; h) RTG - klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); j) EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca); k) konsultacja kardiologiczna. 	<ul style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR), b) morfologia krwi z rozmazem, c) poziom kreatyniny, d) poziom ALAT, e) poziom AspAT, f) stężenie bilirubiny, g) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), i) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej), j) EKG, k) badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca), l) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi 	<ul style="list-style-type: none"> 1) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 lub amplifikacji genu HER2); 2) morfologia krwi a rozmazem; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie aktywności ALAT; 5) oznaczenie aktywności AspAT; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej; 8) oznaczenie stężenia sodu; 9) oznaczenie stężenia potasu; 10) oznaczenie stężenia wapnia; 11) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; 12) USG lub KT jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; 13) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); u chorych a

Etap programu lekowego		Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)	Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)	Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)
			<p>schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, m) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).</p>	<p>przerzutami do kości - RTG zajętych okolic lub RTG całego kośćca; 14) EKG i ECHO serca, konsultacja kardiologiczna; 15) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę); 16) KT lub MRI mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).</p>
Monitorowanie programu		<p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) poziom kreatyniny; c) poziom AlAT; d) poziom AspAT; e) stężenie bilirubiny. <p>Badania przeprowadzane co trzy podania trastuzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) USG jamy brzusznej; b) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); c) badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca); d) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); e) EKG. 	<p>1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytostatyku), - poziom kreatyniny, - poziom AlAT, - poziom AspAT, - stężenie bilirubiny, <p>2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej 9w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian) b) RTG klatki piersiowej lub badanie 	<p>1) przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi a rozmazem; b) oznaczenie stężenia kreatyniny; c) oznaczenie aktywności AlAT; d) oznaczenie aktywności AspAT; e) oznaczenie stężenia bilirubiny. f) oznaczenie stężenia sodu; g) oznaczenie stężenia potasu; h) oznaczenie stężenia wapnia; <p>2) co 3 miesiące: EKG, ECHO;</p> <p>3) konsultacja kardiologiczna w zależności od wskazań klinicznych;</p> <p>4) co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) USG lub KT jamy brzusznej, b) RTG lub KT klatki piersiowej;

Etap programu lekowego	[Redacted]	Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)	Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)	Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)
	i) [Redacted] [Redacted] [Redacted]		tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), c) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej), Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie. 3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki): a) EKG, b) ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca)	5) nie nadziei niż co 6 miesięcy: a) scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych a przerzutami do kości).

3.13. Wykaz leków refundowanych w ramach hormonoterapii w leczeniu raka piersi

Tabela 85. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu raka piersi, dostępne w aptece.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990802432	132.0	45,36	47,63	56,79	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	1,36	55,43
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990082162	132.0	47,52	49,90	59,06	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	3,63	55,43
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909991251529	132.0	48,60	51,03	60,19	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	4,76	55,43
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909991291242	132.0	41,04	43,09	52,25	52,25	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	0,00	52,25
Anastrozolum	Anastrozol medac, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909990786497	132.0	50,10	52,61	61,77	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	6,34	55,43
Anastrozolum	Ansyn, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990635511	132.0	59,08	62,03	71,20	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	15,77	55,43
Anastrozolum	Apo-Nastrol, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990802050	132.0	58,86	61,80	70,96	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	15,53	55,43
Anastrozolum	Arimidex, tabl.	28 szt. (2 blist.po	590999075	132.0	82,62	86,75	95,91	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii;	-	bez-	40,48	55,43

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
lum	powl., 1 mg	14 szt.)	6711						Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii		płatny		
Anastrozolum	Atrozol, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	5909991090029	132.0	50,11	52,62	61,78	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	6,35	55,43
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990082148	132.0	52,54	55,17	64,33	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	8,90	55,43
Exemestanum	Etadron, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990798094	132.0	64,58	67,81	77,30	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	17,91	59,39
Exemestanum	Glandex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990812202	132.0	75,60	79,38	88,87	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	29,48	59,39
Exemestanum	Symex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990853090	132.0	63,72	66,91	76,40	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	17,01	59,39
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	1 szt.	5909991256197	129.0	165,95	174,25	191,11	191,11	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli	-	ryczałt	3,20	187,91
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	5909990082315	129.0	232,20	243,81	260,67	191,11	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	72,76	187,91

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Letrozolum	Aromek, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991060718	132.0	47,52	49,90	59,39	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	0,00	59,39
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990799923	132.0	50,76	53,30	62,79	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	3,40	59,39
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991231705	132.0	50,76	53,30	62,79	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	3,40	59,39
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990710201	132.0	56,00	58,80	68,29	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	8,90	59,39
Letrozolum	Lametta, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991061111	132.0	54,00	56,70	66,19	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	6,80	59,39
Letrozolum	Letrozole Apotex, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990908608	132.0	52,49	55,11	64,60	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	5,21	59,39
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990794683	132.0	48,60	51,03	60,52	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	1,13	59,39
Letrozolum	Lortanda, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991039158	132.0	50,22	52,73	62,22	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	2,83	59,39
Letrozolum	Symletrol, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990956395	132.0	47,41	49,78	59,27	59,27	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormo-	-	bezpłatny	0,00	59,27

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
noterapii													
Leuprorelinum	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 zest.	5909990418015	129.0	815,70	856,49	882,99	614,28	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	278,31	604,68
Medroxyprogesteronum	Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml	1 fiol.po 3,3 ml	5909990236510	127,2	10,96	11,51	15,31	15,31	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy		ryczałt	3,20	12,11
Megestrolol acetat	Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909990614608	128.0	117,72	123,61	138,29	138,29	Nowotwory złośliwe	-	ryczałt	6,40	131,89
Megestrolol acetat	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909990437627	128.0	122,04	128,14	142,82	138,29	Nowotwory złośliwe	-	ryczałt	10,93	131,89
Megestrolol acetat	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909991054519	128.0	122,04	128,14	142,82	138,29	Nowotwory złośliwe	-	ryczałt	10,93	131,89
Megestrolol acetat	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	1 but.po 240 ml	5909990895977	128.0	117,70	123,59	138,28	138,28	Nowotwory złośliwe	-	ryczałt	6,40	131,88
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990127412	130.0	15,24	16,00	19,58	14,03	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	5,55	14,03
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl.	30 szt. (3 blist.po)	5909990331017	130.0	9,83	10,32	13,91	13,91	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,00	13,91

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
	powł., 20 mg	10 szt.)											
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	5909990775316	130.0	9,94	10,44	14,03	14,03	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,00	14,03
Tamoxifenum	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg	30 szt.	5909990722419	130.0	9,94	10,44	14,03	14,03	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,00	14,03

Tabela sporządzona na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017)

Oznaczenie grup limitowych:

- 127.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - medroksyprogesteron do podawania pozajelitowego;
- 128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postaci płynne;
- 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę;
- 130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny – tamoksyfen;
- 132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy.

Tabela 86. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: leki stosowane w ramach chemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Fulvestrant	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.osł.	5909990768875	1019.0, Fulvestrant	2 700,00	2 835,00	2 835,00	C.27.	bezpłatny	0
Tamoksyfen	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990127412	1036.0, Tamoxifen	15,24	16,00	16,00	C.52.	bezpłatny	0
Tamoksyfen	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316	1036.0, Tamoxifen	9,94	10,44	10,44	C.52.	bezpłatny	0

Tabela sporządzona na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017)

3.14. Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017

Tabela 87. Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017, leki dostępne w aptece.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie: 02.2016 - 01.2017
Anastrozol	Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990802432	2 678,00
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990082162	12 314,00
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909991251529	93,00
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909991291242	0,00
Anastrozol	Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990786497	15 611,00
Anastrozol	Ansyn, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990635511	4 695,00
Anastrozol	Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990802050	14 014,00
Anastrozol	Arimidex, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990756711	20 452,00
Anastrozol	Atrozol, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	5909991090029	34 421,00
Anastrozol	Egistrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990082148	84 601,00
Eksemestan	Etadron, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990798094	2 055,00
Eksemestan	Glandex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990812202	2 604,00
Eksemestan	Symex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990853090	7 117,00
Letrozol	Aromek, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991060718	36 496,00
Letrozol	Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990799923	35 037,00
Letrozol	Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991231705	387,00
Letrozol	Etruzil, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990710201	76 965,00
Letrozol	Lametta, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991061111	46 385,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie: 02.2016 - 01.2017
Letrozol	Letrozole Apotex, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990908608	24 724,00
Letrozol	Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990794683	1 592,00
Letrozol	Lortanda, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991039158	245,00
Letrozol	Symletrol, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990956395	335,33
Tamoksyfen	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990127412	36 374,00
Tamoksyfen	Tamoxifen Sandoz, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990331017	25 479,00
Tamoksyfen	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	5909990775316	279 728,00
Tamoksyfen	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg	30 szt.	5909990722419	95 647,00

Tabela sporządzona na podstawie komunikatów Narodowego Funduszu Zdrowia (zobacz Tabela 89, str. 3.)

Tabela 88. Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017, leki stosowane w ramach chemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie: 02.2016 - 01.2017
Fulvestrant	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.osł.	5909990768875	13 726,11
Tamoksyfen	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990127412	0,00
Tamoksyfen	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316	1 942,47

Tabela sporządzona na podstawie komunikatów Narodowego Funduszu Zdrowia (zobacz Tabela 89, str. 3.)

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

Tabela 89. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce.

Miesiąc oraz rok którego dotyczą dane NFZ	Adres strony internetowej z dostępem do danych NFZ (data dostępu 25.04.2017)
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
12.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html
01.2017	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6988.html

3.16. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 90. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Parametry związane z kosztami i zużyciem zasobów			
Zmiana perspektywy analizy	Opcje wyboru perspektywy w arkuszu „Results CEA”	Koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentki są wyższe od kosztów z perspektywy samego tylko płatnika publicznego (tabela „Costs breakdown” w arkuszu „Results CEA”).	Potwierdzono
Wszystkie parametry kosztowe równe 0	Koszty z arkuszu „Costs” = 0	Koszt całkowity w obu ramionach równy 0. Brak zmian w wynikach zdrowotnych.	Potwierdzono
Zmniejszenie ceny	palbociclib_packcost = 0	Zmniejszenie kosztów leczenia terapią skojarzoną palbocycylib+letrozol. Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów.	Potwierdzono
Zwiększenie ceny	palbociclib_packcost = cena z analizy podstawowej × 2	Zmniejszenie kosztów leczenia terapią skojarzoną palbocycylib+letrozol. Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów.	Potwierdzono
Parametry związane z użytecznością			
Wszystkie użyteczności równe 0	arkusz „Użyteczność”: F21, F23, F27, F29 = 0	Wyniki w postaci QALY równe 0.	Potwierdzono
Wszystkie użyteczności równe 1	arkusz „Użyteczność”: F21, F23, F27, F29 = 1	Uzyskane QALY równe LYG (lata życia) (w arkuszu „Results CEA”)	Potwierdzono
Użyteczności w stanach związanych z nawrotem równe 0, pozostałe użyteczności = 1	arkusz „Użyteczność”: F21, F23 = 1; F27, F29 = 0	Uzyskane QALY równe liczbie lat życia bez progresji (w arkuszu „Results CEA”)	Potwierdzono
Parametry związane ze skutecznością			
Brak różnic w PFS.	Arkusz: „Survival data”, komórki: E44, E46, E48, E52 = 1	Brak różnic wynikach zdrowotnych „lata życia bez progresji” pomiędzy interwencją i komparatorami.	Potwierdzono
Brak różnic w OS.	Arkusz: „Survival data”, komórki: I44, I46, I48, I52 = 1	Brak różnic wynikach zdrowotnych „lata życia” pomiędzy interwencją i komparatorami.	Potwierdzono

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Zwiększenie hazardu względnego (HR) dla przeżycia bez progresji (PFS)	Arkusz: „Survival data”, komórki: E44, E46, E48, E52 = 2	Zwiększenie QALY i liczby lat życia bez progresji dla komparatorów, brak zmian QALY i liczba lat życia bez progresji dla interwencji. Liczba lat życia bez zmian (dla interwencji i komparatorów).	Potwierdzono
Zwiększenie hazardu względnego (HR) dla przeżycia całkowitego (OS)	Arkusz: „Survival data”, komórki: I44, I46, I48, I52 = 2	Zwiększenie QALY i liczby lat życia dla komparatorów, brak zmian QALY i liczby lat życia dla interwencji. Liczba lat życia bez progresji bez zmian (dla interwencji i komparatorów).	Potwierdzono
Brak różnic w PFS i OS.	Arkusz: „Survival data”, komórki: E44, E46, E48, E52 = 1; I44, I46, I48, I52 = 1	Brak różnic wynikach zdrowotnych „lata życia” oraz „lata życia bez progresji” pomiędzy interwencją i komparatorami.	Potwierdzono
Brak różnic w PFS i OS. Wszystkie użyteczności równe 1.	Arkusz: „Survival data”, komórki: E44, E46, E48, E52 = 1; I44, I46, I48, I52 = 1 arkusz „Użyteczność”: komórki: F21, F23, F27, F29 = 1	Brak różnic wynikach zdrowotnych QALY, „lata życia” oraz „lata życia bez progresji” pomiędzy interwencją i komparatorami.	Potwierdzono
Parametry związane z dyskontowaniem			
Brak dyskontowania kosztów	discountRateCosts = 0	Wyższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w wynikach zdrowotnych.	Potwierdzono
Brak dyskontowania wyników	discountRateOutcomes = 0	Wyższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w kosztach.	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania kosztów	discountRateCosts = 10%	Niższe koszty w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w wynikach zdrowotnych.	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania wyników	discountRateOutcomes = 10%	Niższe wyniki w obu ramionach w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w kosztach.	Potwierdzono
Parametry związane z horyzontem analizy			
Skrócenie horyzontu analizy	Arkusz „Results CEA”, opcja wyboru „Time horizon”	Koszty i wyniki w obu ramionach nie wyższe niż w analizie podstawowej.	Potwierdzono

3.17. Spis tabel

[Redacted Table of Contents]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block]

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

3.18. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu przebiegu życia chorej na zaawansowanego hormonozależnego raka piersi.....	30
Wykres 2. Schemat wyznaczania prawdopodobieństw przebywania pacjentki w danym stanie modelu, z wykorzystaniem krzywych przeżycia (PFS, OS).....	31
Wykres 3. Schemat krzywych przeżycia z uwzględnieniem stanów modelu „Przeżycie bez progresji”, „Przeżycie po progresji” (z podstanami „leczenie aktywne” oraz „najlepsze leczenie podtrzymujące”), „Zgon”.....	32
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera PFS i OS z badań klinicznych PALOMA-1 i PALOMA-2.....	37
Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe dopasowane; PFS dla PAL+LET.....	40
Wykres 6. Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe dopasowane; OS dla PAL+LET.....	40
Wykres 7. Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe dopasowane; PFS dla LET.....	40
Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe dopasowane; OS dla LET.....	40
Wykres 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs letrozol; wariant bez RSS.....	99
Wykres 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP+P, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs letrozol; wariant bez RSS.....	100
Wykres 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs letrozol; wariant z RSS.....	101
Wykres 12. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP+P, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs letrozol; wariant z RSS.....	102
Wykres 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, wykres rozrzutu inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY), palbocyklib+letrozol vs letrozol; wariant bez RSS.....	107
Wykres 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, wykres rozrzutu inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY), palbocyklib+letrozol vs letrozol; wariant z RSS.....	107
Wykres 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, krzywa akceptowalności palbocyklib+letrozol vs letrozol, anastrozol, tamoksyfen i eksemestan.....	117
Wykres 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP+P, wykres rozrzutu inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY), palbocyklib+letrozol vs letrozol, anastrozol, tamoksyfen i eksemestan; wariant z RSS.....	118
Wykres 17. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs anastrozol; wariant bez RSS.....	168
Wykres 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP+P, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs anastrozol; wariant bez RSS.....	169

Wykres 19. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs anastrozol; wariant z RSS.....	174
Wykres 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs anastrozol; wariant z RSS.....	175
Wykres 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs tamoksyfen; wariant bez RSS.....	180
Wykres 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP+P, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs tamoksyfen; wariant bez RSS.....	181
Wykres 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs tamoksyfen; wariant z RSS.....	186
Wykres 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP+P, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs tamoksyfen; wariant z RSS.....	187
Wykres 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs eksemestan; wariant bez RSS.....	192
Wykres 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP+P, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs eksemestan; wariant bez RSS.....	193
Wykres 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs eksemestan; wariant z RSS.	198
Wykres 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, perspektywa PPP+P, diagram tornado, palbocyklib+letrozol vs eksemestan; wariant z RSS.	199
Wykres 29. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla palbocyklibu we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi.	212
Wykres 30. Diagram opisujący proces wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia modelu: 1. linia leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi oraz linie kolejne.	219
Wykres 31. Diagram opisujący proces wyszukiwania kosztów leczenia raka piersi w Polsce (2. lub kolejna linia leczenia zaawansowanego raka piersi).	232