

Ibrance (palbocycylib)

*w skojarzeniu z fulwestrantem
w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi
miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
po uprzedniej hormonoterapii*

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]

[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.....	24
1.3.5. Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) i wnioskowanie warunki objęcia refundacją	24
1.4. Metodyka	27
1.4.1. Strategia analityczna	27
1.4.2. Technika analityczna	27
1.4.3. Ustawowa wysokość progu opłacalności	30
1.4.4. Perspektywa analizy	30
1.4.5. Horyzont czasowy.....	30
1.4.6. Dyskontowanie	31
1.4.7. Model ekonomiczny	31
1.4.8. Charakterystyka populacji docelowej.....	38
1.4.9. Skuteczność kliniczna (przeżycie bez progresji PFS, przeżycie całkowite OS)	39
1.4.10. Bezpieczeństwo	48
1.4.11. Długość leczenia	50
1.4.12. Użyteczności stanów zdrowia.....	51
1.4.13. Analiza kosztów	57
1.4.14. Zestawienie parametrów modelu	84
1.4.15. Walidacja modelu.....	92
1.5. Wyniki analizy podstawowej: palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant	96
1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów, palbocyklib+ fulwestrant vs fulwestrant	96

1.5.2.	Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych, palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant	97
1.5.3.	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu fulwestrantu przez terapię skojarzoną palbocyklib+fulwestrant.....	98
1.5.4.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant.. ..	99
1.5.5.	Wyniki analizy progowej, palbocyklib+ fulwestrant vs fulwestrant	110
1.5.6.	Probabilistyczna analiza wrażliwości, palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant	112
1.6.	Wyniki analizy dodatkowej; technologie alternatywne: anastrozol, letrozol, eksemestan	114
1.6.1.	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), palbocyklib+fulwestrant vs anastrozol , letrozol, eksemestan	114
1.6.2.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, palbocyklib+fulwestrant vs anastrozol, letrozol i eksemestan	118
1.6.3.	Wyniki analizy progowej, palbocyklib+fulwestrant vs anastrozol, letrozol i eksemestan	120
1.7.	Wyniki dodatkowej probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniającej palbocyklib+fulwestrant, fulwestrant, anastrozol, letrozol oraz eksemestan	122
1.8.	Ograniczenia	125
1.9.	Dyskusja.....	128
1.10.	Wnioski końcowe	134
2.	Piśmiennictwo	138
3.	Załączniki	145
3.1.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	146
3.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki zdrowotne zdyskontowane): palbocyklib+fulwestrant, letrozol, anastrozol i eksemestan.....	147
3.3.	Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości.....	148
3.3.1.	Porównanie palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant.....	148
3.3.2.	Porównanie palbocyklib+fulwestrant vs anastrozol	149
3.3.3.	Porównanie palbocyklib+fulwestrant vs letrozol	150
3.3.4.	Porównanie palbocyklib+fulwestrant vs eksemestan	151
3.4.	Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.....	153
		153
		161
		173
		185

3.5.	Szczegółowe wyniki analizy progowej.....	198
		198
		200
		202
		204
3.6.	  )	206
3.7.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	208
3.7.1.	Metodyka.....	208
3.7.2.	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	209
3.8.	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia modelu: 1. linia leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi oraz linie kolejne	211
3.8.1.	Metodyka.....	211
3.8.2.	Wyniki wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia modelu	212
3.9.	Szybki przegląd kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	221
3.10.	Przegląd systematyczny analiz kosztów leczenia raka piersi w Polsce (co najmniej 2. linia leczenia zaawansowanego raka piersi)	223
3.10.1.	Metodyka.....	223
3.10.2.	Wyniki wyszukiwania kosztów leczenia raka piersi w Polsce (co najmniej 2. linia leczenia zaawansowanego raka piersi)	225
3.11.	Strategie wyszukiwania (kwerendy oraz liczby wyników).....	228
3.12.	Zestawienie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz obecnych programów lekowych leczenia zaawansowanego raka piersi.....	232
3.13.	Wykaz leków refundowanych w ramach hormonoterapii w leczeniu raka piersi.....	235
3.14.	Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017	240
3.15.	Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce.....	242
3.16.	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	243
3.17.	Spis tabel	245
3.18.	Spis wykresów	250

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania palbocycylibu (produkt leczniczy Ibrance) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe), z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2, po progresji raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.

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 (palbocycylib), 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 palbocycylib+fulwestrant (PAL+FULW):

- palbocycylib 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;

- fulwestrant w dawce 500 mg podawanej domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc.

Jako komparatory uwzględniono następujące leki:

- analiza podstawowa (dla której dostępne są wyniki randomizowanego badania klinicznego PALOMA-3): fulwestrant (FULW), podawany w dawce 500 mg podawanej domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc;
- 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);
 - letrozol (LET), podawany doustnie w dawce 2,5 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 badaniami klinicznymi włączonymi 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 pacjentki o średniej charakterystyce, w horyzoncie dożywności (okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia PAL+FULW/komparatorem). Przebieg życia podzielono na rozłączne stany chorobowe mogące wystąpić w przebiegu zaawansowanego raka piersi:

- „Przeżycie bez progresji”: leczenie PAL+FULW albo komparatorem;
- „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+FULW wyznaczono w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia najlepiej dopasowane do krzywych przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego z badania klinicznego PALOMA-3. Krzywe przeżycia dla technologii alternatywnych wyznaczono poprzez modyfikację krzywych dla PAL+FULW 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.

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).

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o opublikowane polskie analizy kosztów, zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków 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-3 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+FULW.

Przeprowadzono analizę progową, w której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Ibrance, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progowej 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+FULW vs FULW

[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]

[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 fulwestrantem 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;	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 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 programowania <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)

Kryterium	Miejsce w dokumencie
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 + fulwestrant 2017</i> włączono randomizowane badanie kliniczne PALOMA-3, w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (palbocycylibu) w pierwszorzędownym punkcie końcowym (przeżycie bez progresji) nad aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi, 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.)
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.)

Kryterium	Miejsce w dokumencie
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.	blister
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+FULW	terapia skojarzona palbocyklib + fulwestrant
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
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>)
powł.	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

Hormonozależny rak piersi stanowi największy podtyp terapeutyczny choroby, stanowiąc od 60% do 65% wszystkich nowotworów złośliwych piersi. W grupie pacjentek z tym typem raka piersi od ponad 50 lat leczenie było nastawione na wpływ funkcjonowania szlaku sygnałowego receptora estrogenowego. Jednak u znacznej części pacjentek z czasem kształtuje się odporność na blokadę hormonalną w trakcie hormonoterapii, w związku z czym wymagane jest stałe poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych.

Palbocyklib (produkt leczniczy Ibrance) jest stosunkowo nowym lekiem (zaakceptowany przez FDA w 2015 roku, *FDA 2015*) wskazanym w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem u kobiet po poprzedniej hormonoterapii.

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 fulwestrantem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe), 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 lekowego leczenia zaawansowanego raka piersi palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem (*Program PAL+FULW*):

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. Progresja raka piersi:
 - a) w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub
 - b) w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.

Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi.

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 $\leq 1,5 \times$ GGN lub GFR ≥ 60 mL/min;
 - bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN ($\leq 3,0 \times$ GGN w przypadku potwierdzonego zespołu Gilberta);
 - AST i ALT $\leq 3 \times$ GGN ($\leq 5,0 \times$ 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. Wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6.
 - 2.4. Konieczność stosowania leków wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem.
 - 2.5. Współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.
 - 2.6. Nadwrażliwość na fulwestrant, 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 badania klinicznego PALOMA-3 (*Turner 2015*).

1.3.2. Oceniana interwencja

W populacji chorych kwalifikujących się do leczenia ocenianą interwencją w ramach zaawansowanego raka piersi była terapia skojarzona palbocyklib+fulwestrant (PAL+FULW) według następującego dawkowania (*Program PAL+FULW, ChPL Ibrance, ChPL Faslodex*):

- 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;
- fulwestrant w dawce 500 mg podawanej domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc).

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 fulwestrantem 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 (*Program PAL+FULW*).

Powyższy schemat dawkowania jest zgodny z:

- wnioskowym programem lekowym leczenia zaawansowanego raka piersi palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem (*Program PAL+FULW*);
- charakterystyką produktu leczniczego Ibrance (*ChPL Ibrance*);
- charakterystyką produktu leczniczego Faslodex, zawierającego substancje czynną fulwestrant (*ChPL Faslodex*);
- badaniem klinicznym PALOMA-3 (*Turner 2015*).

1.3.3. Komparatory

W populacji chorych kwalifikujących się do terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant uwzględniono następujące komparatory (technologie alternatywne):

- analiza główna:

W analizie głównej wybrano komparator przyjęty w dostępnych randomizowanych badaniach klinicznych (RCT), który to komparator – posiadając znaczący udział w liczbie leczonych pacjentek – stanowi aktualną praktykę leczenia i jest finansowany przez płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne.

Jako komparator przyjęto fulwestrant (FULW) podawany w dawce 500 mg podawanej domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc; schemat dawkowania jest zgodny z:

- charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Faslodex*: zalecaną dawką fulwestrantu jest dawka 500 mg podawana w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki;
- badaniem klinicznym PALOMA-3 (*Turner 2015*); fulwestrant podawano w dawce 500 mg; pierwsze trzy dawki podano w odstępach 14-dniowych, następne dawki (4., 5. itd.) w odstępach 28-dniowych.

Fulwestrant jest optymalną technologią alternatywną w związku z faktem, że istnieje randomizowane badanie kliniczne PALOMA-3 (Turner 2015), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant.

[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]

➤ analizy dodatkowe:

W analizie dodatkowej uwzględniono komparatory o znaczącym udziale w liczbie leczonych pacjentek, dla których to komparatorów nie były dostępne randomizowane badania kliniczne stanowiące porównanie z terapią skojarzoną palbocycylib+fulwestrant. W związku z faktem, że w jedynym randomizowanym badaniu klinicznym komparatorem był fulwestrant (badanie *PALOMA-3*), wymagane było przeprowadzenie analizy pośredniej (*AKL Ibrance + fulwestrant 2017*), w ramach której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo dodatkowych komparatorów. Dodatkowe komparatory podlegają finansowaniu przez płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne.

W analizie dodatkowej uwzględniono następujące komparatory:

- 1) Anastrozol (ANA) podawany w dawce 1 mg raz na dobę doustnie (w postaci tabletek), podawany doustnie w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu); schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Atrozol*).

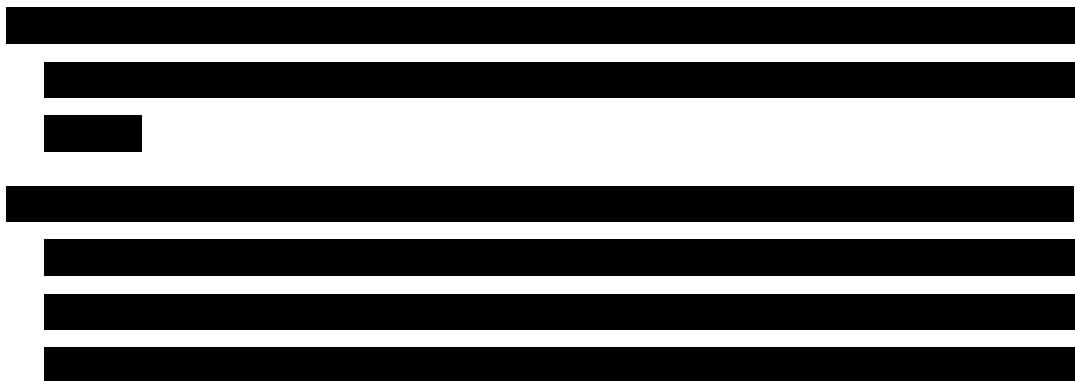
[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

- 2) Letrozol (LET) podawany w dawce 2,5 mg raz na dobę doustnie (w postaci tabletek), podawany doustnie w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu); schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Aromek*).

[Redacted text block]

- 3) Eksemestan (EXE) podawany w dawce 25 mg raz na dobę doustnie (w postaci tabletek), podawany doustnie w sposób ciągły (bez przerw w podawaniu); schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Etadron*).

[Redacted text block]



Szczegółowy opis technologii alternatywnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Ibrance + fulwestrant 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 (leczenie aktywne, 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. *Progression-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]		[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 dane wejściowe odpowiadające warunkom polskim, 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 + fulwestrant 2017*), w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia palbocyklibem u chorych na zaawansowanego raka piersi; przeprowadzenie analizy klinicznej *AKL Ibrance + fulwestrant 2017* poprzedziło niniejszą analizę ekonomiczną; analiza kliniczna *AKL Ibrance + fulwestrant 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 (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 + fulwestrant 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-

rzonej palbocyklib+fulwestrant w porównaniu z technologiami alternatywnymi aktualnie refundowanymi.

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 dożywotnym. Różnice w skuteczności oraz bezpieczeństwie znajdują również przełożenie w zasobach zużytych w przebiegu leczenia chorej, a co za tym idzie – różne są koszty (np. różne są: koszty monitorowania stanu chorej po wystąpieniu progresji, jeśli u mniejszego odsetka wystąpi progresja; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty opieki paliatywnej).

Wszystko powyższe sprawia, że w celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) wymagane jest modelowanie, w którym przeprowadzona została symulacja przebiegu życia chorych od momentu rozpoczęcia leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant oraz technologiami alternatywnymi aż do momentu śmierci. Szczegółowe założenia dotyczące modelowania przedstawiono w rozdziale 1.4.7. *Model ekonomiczny* (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+fulwestrant, a dalszy przebieg leczenia/przeżycia zależy od wyników leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant;
- 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 (lata życia skorygowane o jakość, QALY), związane z dożywotnym przebiegiem choroby. Ostatecznym wynikiem analizy ekonomicznej jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Użyteczność Ratio*), interpretowany jako koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu technologii alternatywnej przez terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant u jednej uśrednionej chorej. Wartość współczynnika ICUR obliczana jest ze wzoru:

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

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; 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 palbocyklib+fulwestrant 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 dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Ibrance oraz bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia 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 rzeczoną 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 wariantach z RSS i bez RSS są sobie równe). Etap drugi możliwy był do przeprowadzenia jedynie w wariantach bez RSS.



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 (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 dożywności 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 liczbie lat życia skorygowanych o jakość) wynikające z zastosowania terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant oraz technologii alternatywnych w horyzoncie dożywności.

Mediana wieku pacjentek włączonych do badania klinicznego PALOMA-3 wyniosła 57 w grupie pacjentek leczonych terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant oraz 56 w grupie pacjentek leczonych fulwestrantem. Horyzont 30-letni oznacza modelowanie przebiegu życia do około 90 roku życia. Przyjęte w modelu ekstrapolowanie wyników badań klinicznych wskazuje, że do końca 30. roku horyzontu czasowego modelowania przeżyje 0% pacjentek leczonych terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant oraz technologiami alternatywnymi (odsetki pochodzą z modelu, z arkuszy „SemiMarkov Palbo” i „SemiMarkov Comp”).

Powyższe odsetki oznaczają, że horyzont 30-letni pozwala oszacować wszystkie istotne dożywotnie koszty oraz wyniki zdrowotne wynikające z 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 stanów, w których może przebywać chora:

- „Przeżycie bez progresji”: pacjentki poddane są terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant albo terapii komparatorem w ramach wnioskowanej populacji;
- „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 okresem 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 czasu, 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 tera-

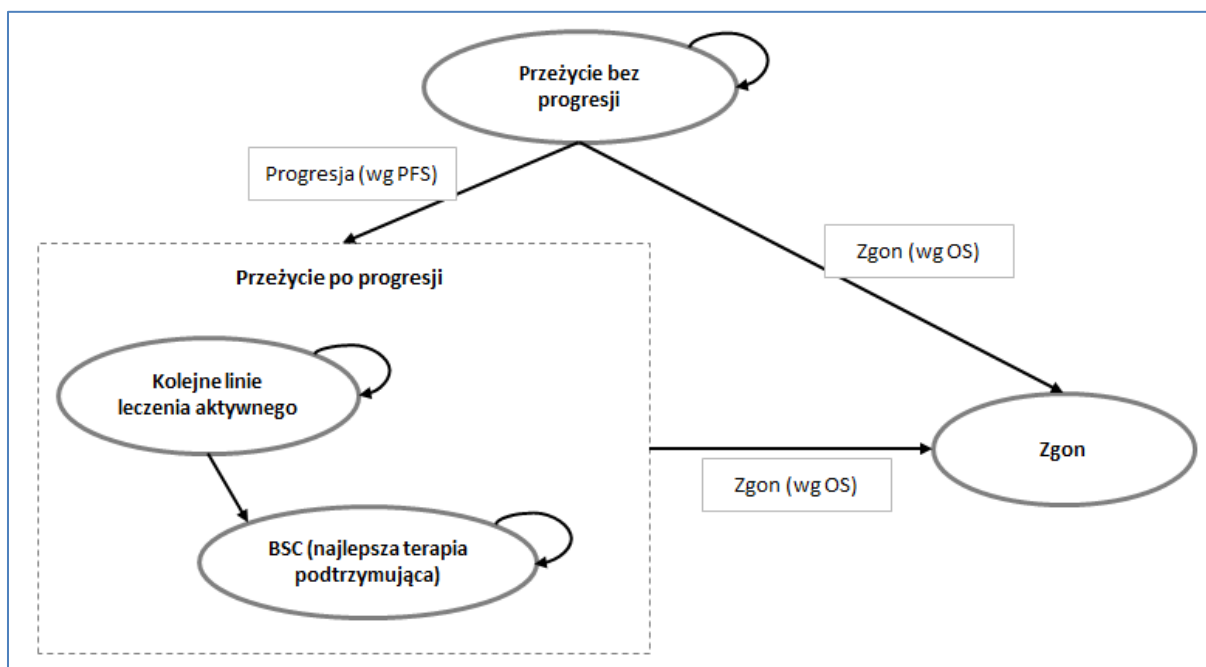
pii; dla porównania: większość schematów chemioterapii stosowanych w zaawansowanym raku piersi podawana jest w 21-dniowych cyklach leczenia; *PTOK 2015a*). W niniejszej analizie, gdy będzie mowa o cyklu określone zostanie czy mowa jest o cyklu terapii czy cyklu modelu. Jednemu cyklowi modelu odpowiada 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 (*Program PAL+FULW, 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+FULW*);
- okres 28 dni jest okresem czasu, pozwalającym wiarygodnie odwzorować przebieg choroby (zmiany stanów modelu), uwzględniając częstotliwość stwierdzania progresji lub zgonu widoczne w krzywych Kaplana-Meiera w badaniu klinicznym PALOMA-3 (*Tunner 2015*).

Przyjęto, że w rok składa się z 13,04 cykli modelu (obliczona 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.

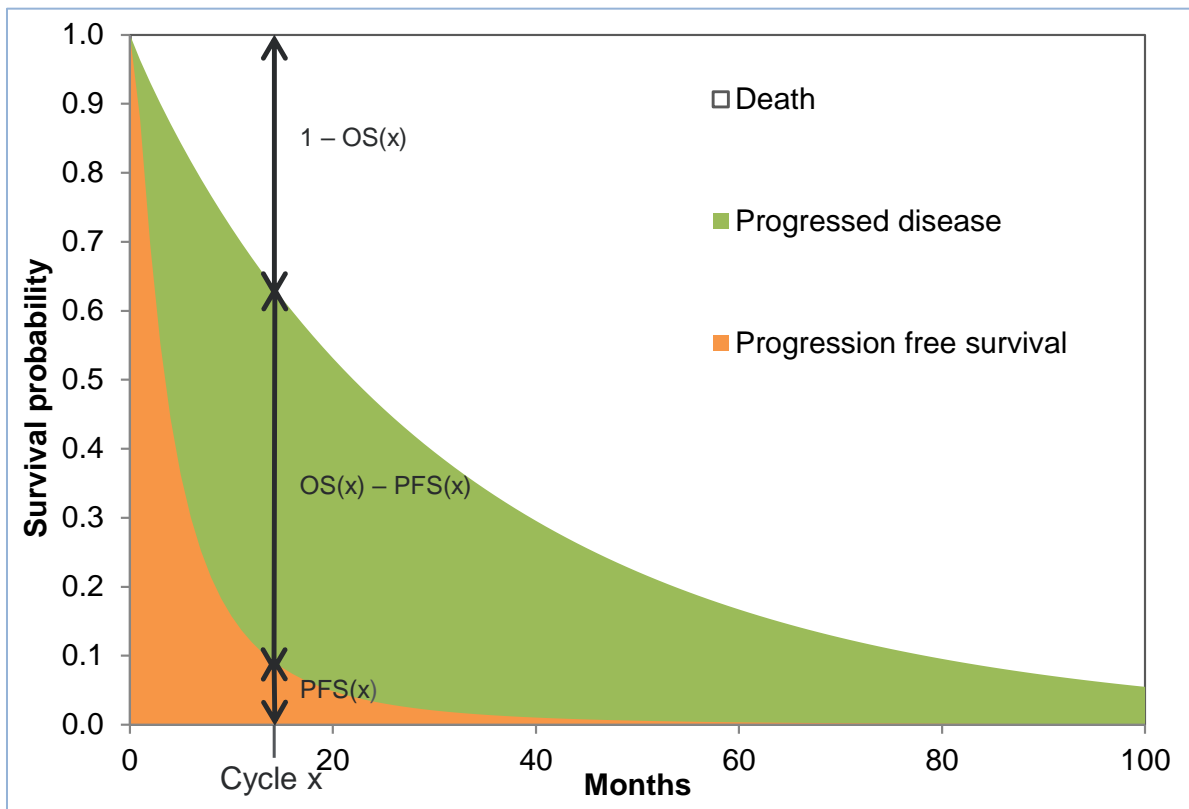
Wykres 1. Schemat modelu przebiegu życia chorej na zaawansowanego raka piersi.



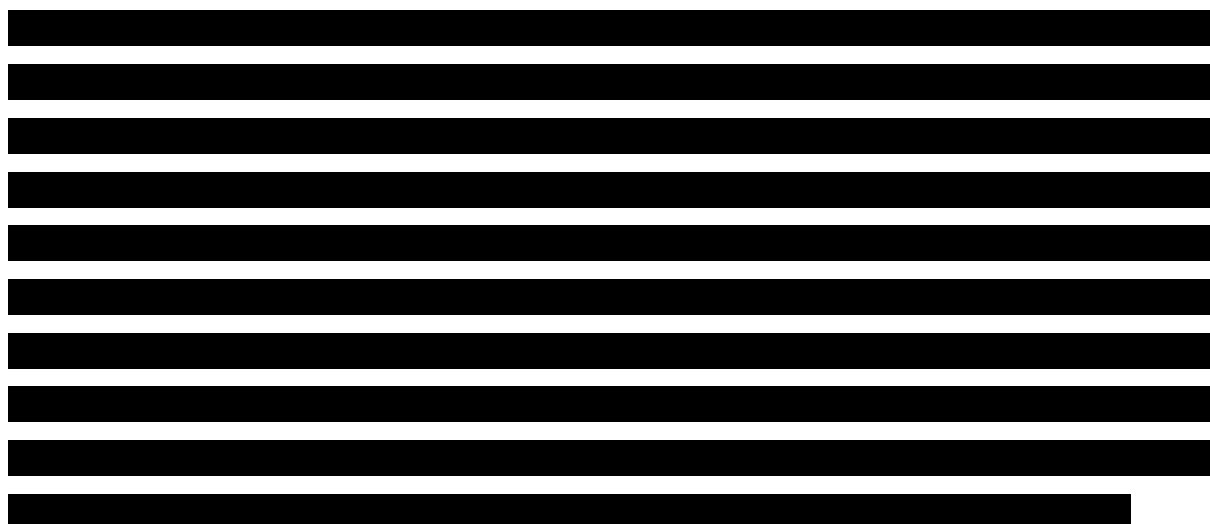
Skróty: OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*).

W modelu zastosowano obliczenia bazujące na „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 obliczony 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 (wyznaczonym 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”.

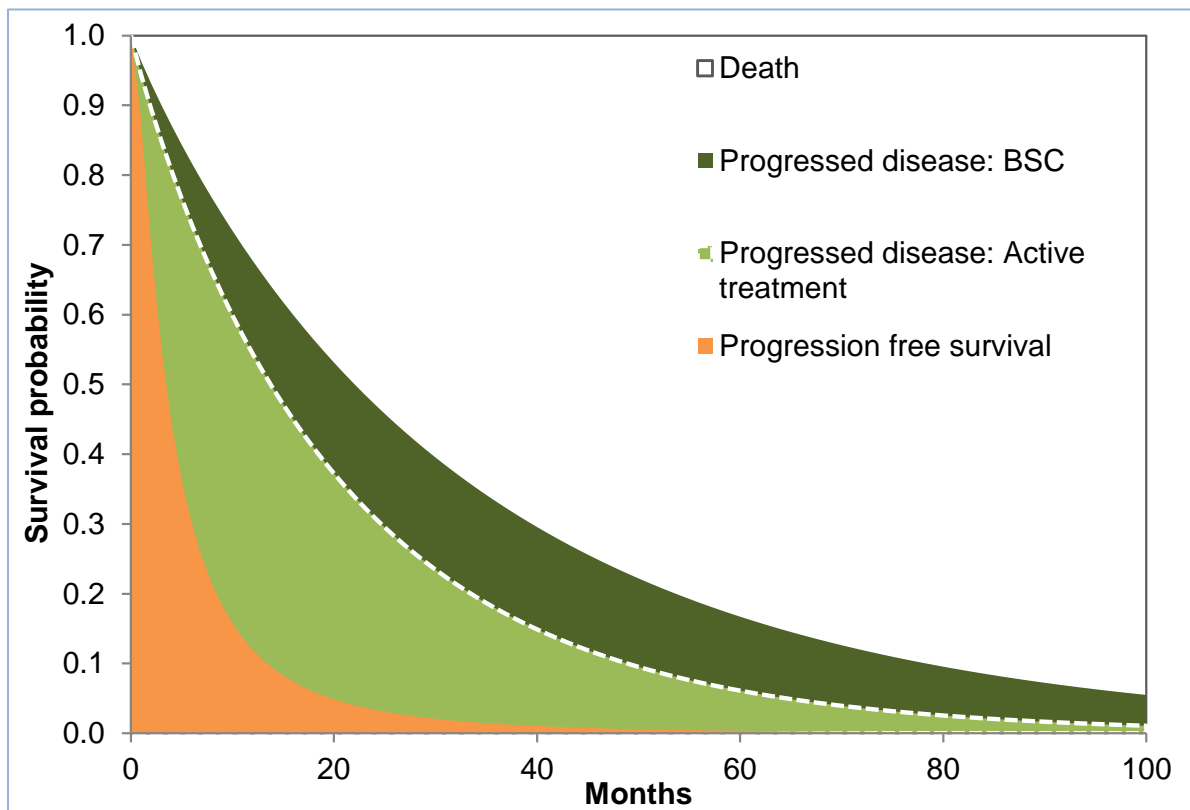
Wykres 2. Schemat wyznaczania prawdopodobieństw znajdowania się pacjentki w danym stanie modelu, z wykorzystaniem krzywych przeżycia (PFS, OS).



W modelu przyjęto, że pacjentkom w stanie „Przeżycie po progresji” może zostać przypisany jeden z podstanów: „Kolejne linie leczenia aktywnego” (ang. *active treatment*) albo „BSC” (najlepsza terapia podtrzymująca, ang. *Best Supportive Care*).



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 palboccyklibu / technologii alternatywnej	<ul style="list-style-type: none"> cena palboccyklibu: zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji; ceny technologii alternatywnych: w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych oraz komunikaty NFZ z informacją o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji
	koszty podania palboccyklibu / 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 palboccyklibem / 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 palboccyklibem / technologią alternatywną	<ul style="list-style-type: none"> opublikowane polskie analizy kosztów leczenia działań niepożądanych (odnaleziono 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 nie uwzględnionych w odnalezionych analizach kosztów)
	koszt monitorowania pomiędzy zakończeniem leczenia a progresją (przejęciem 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"> koszty chemioterapii: przeprowadzono przegląd systematyczny analiz kosztów leczenia raka piersi w Polsce w ramach 2. lub kolejnych linii leczenia (zobacz rozdział 3.10. str. 3); odnaleziona analiza (MAHTA 2016) przedstawiała oszacowanie jedynie 2. linii leczenia u pacjentek ER+/HER2-; koszty hormonoterapii: [redacted] koszty leków przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych oraz komunikaty NFZ z informacją o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji; 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 3.10. 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), przyjmując zużycie zasobów 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 palboccyklibu 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 liczby lat życia skorygowane o jakość (QALY) są zsumowane, co prowadzi do obliczenia łącznego kosztu oraz łącznej liczby lat życia skorygowanych o jakość w przeliczeniu na jedną uśrednioną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim.

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 randomizowanego badania klinicznego. Krzywe Kaplana-Meiera nie obejmowały dożywotniego horyzontu czasowego, zapewniającego wystąpienie wszystkich punktów końcowych (progresja albo zgon), w związku z czym wykorzystano ogólnie 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 oraz 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 analizy kosztów;
 - dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych;
 - 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 kluczowe składowe charakterystyki populacji włączonej do badania PALOMA-3 (Tunner 2015), z którego pochodzą wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa uwzględnione w modelu (szczegółowy opis populacji włączonej do badania przedstawiono w analizie klinicznej AKL Ibrance + fulwestrant 2017). Wobec powyższego charakterystyka populacji z badania klinicznego PALOMA-3 jest jednocześnie charakterystyką populacji w niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 3. Charakterystyka populacji włączonej do badania klinicznego PALOMA-3.

	PALOMA-3 (Tunner 2015)	
	Palbocyklib+fulwestrant	Fulwestrant
Ogólne kryteria włączenie do badania	Kobiety z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją ER+/HER2-, po progresji w trakcie lub wznowie po poprzedniej hormonoterapii	
Liczba chorych	347	174
Wiek [mediana]	57 (zakres: 30-88)	56 (zakres: 29-80)
ECOG		
0	207 (59,7%)	115 (66,1%)
1	140 (40,3%)	59 (33,9%)
Stadium zaawansowania w momencie włączenia do badania		
Wznova lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego	49 (14,1%)	25 (14,4%)
Przerzuty odległe	296 (85,3%)	146 (83,9%)
Przeżycie wolne od choroby (<i>Disease-free interval</i>)		
Mediana [miesiące]	48	51
≤24 miesiące	42/235 (17,9%)	23/124 (18,5%)
>24 miesiące	186/235 (79,1%)	95/124 (76,6%)

Tabela została sporządzona w oparciu o dostępne dane z badania PALOMA-3 (Tunner 2015).

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (Program PAL+FULW) są zbieżne z charakterystyką populacji włączonej do badania klinicznego PALOMA-3 (Tunner 2015).

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 randomizowanego badania klinicznego PALOMA-3 (Tunner 2015). Dla terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant (PAL+FULW) krzywe przeżycia wyznaczono w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania PALOMA-3, natomiast krzywe przeżycia dla technologii alternatywnych wyznaczono poprzez skorygowanie krzywych przeżycia dla PAL+FULW o wyniki porównania wyrażone wartością hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*).

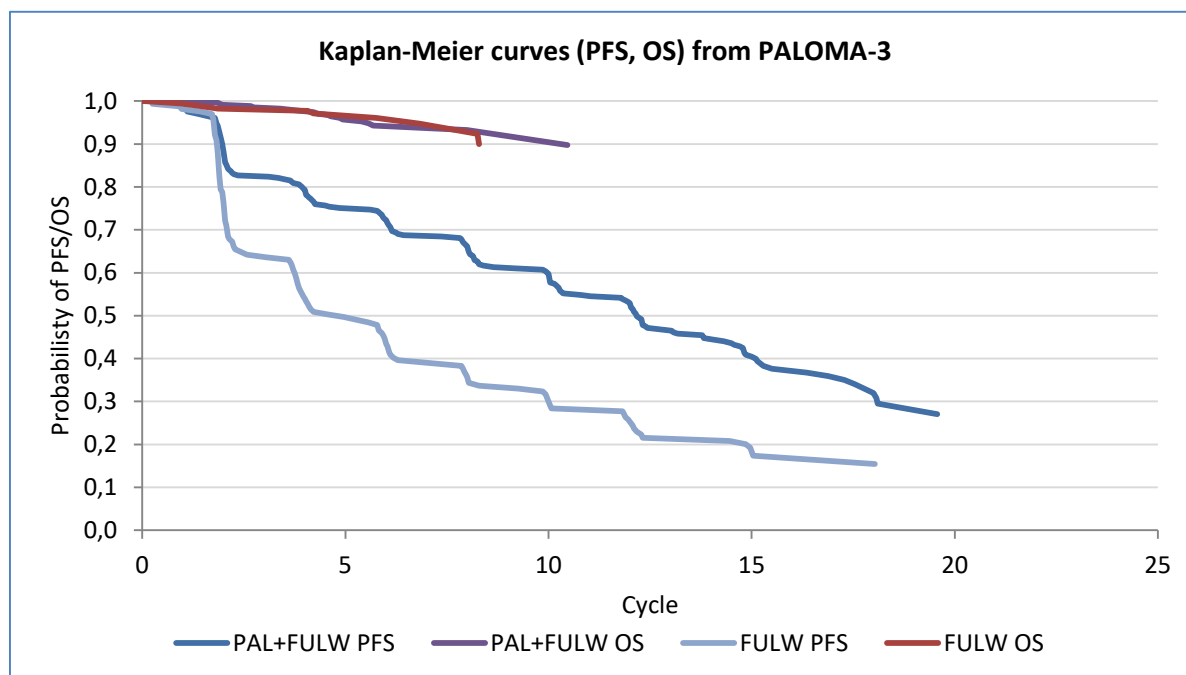
Szczegóły założeń dotyczących skuteczności klinicznej przyjętej w modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

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

W trakcie prac nad niniejszą analizą dostępne były wyniki dotyczące przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) z badania PALOMA-3. Badanie PALOMA-3 było randomizowanym badaniem klinicznym 3. fazy oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant. 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 rzeczony krzywe Kaplana-Meiera PFS i OS z badania klinicznego PALOMA-3.

Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera PFS i OS z badania klinicznego PALOMA-3.



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 % pacjentów, którzy dożyli do chwili „t”, np.; którzy przeżyli do końca pierwszego roku licząc od dnia rozpoczęcia leczenia). Krzywa przeżycia pozwala wyznaczyć % pacjentów 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+FULW oraz FULW 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 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.

Wartości parametrów krzywych parametrycznych przeżycia całkowitego (OS) zostały wyznaczone w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera z krótkiego okresu obserwacji (około 10 miesięcy), w związku z czym analiza dopasowania w oparciu o współczynniki AIC i BIC nie została przeprowadzona (rzeczona analiza dopasowania nie doprowadziłaby do jakichkolwiek wartościowych wniosków).

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
Palboccyklib +fulwestrant	μ	8,13 (7,68; 8,58)	7,06 (6,32; 7,8)	7,39 (6,5; 8,28)	6,99 (6,27; 7,71)	8,56 (7,71; 9,4)	7,03 (6,32; 7,74)
	σ	ND	0,62 (0,42; 0,92)	1,33 (0,92; 1,94)	0,6 (0,41; 0,9)	-5,59 (-7,11; -4,06)	0,17 (0,12; 0,26)
	δ	ND	ND	ND	ND	ND	3,65 (3,65; 3,65)
	AIC (ranking)	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*
	BIC (ranking)	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*
	Średnia OS [miesiące]	107,8	34,7	97,8	60,1	23,1	25,6
	Mediana OS [miesiące]	77,3	30,4	52,4	35,0	23,0	25,8
OS	μ	8,19 (7,54; 8,84)	7,33 (6,06; 8,6)	7,98 (6,34; 9,62)	7,28 (6,02; 8,53)	8,68 (7,45; 9,91)	7,29 (6,08; 8,5)
	σ	ND	0,7 (0,39; 1,27)	1,67 (0,97; 2,88)	0,69 (0,38; 1,25)	-5,47 (-7,36; -3,57)	0,15 (0,09; 0,28)
	δ	ND	ND	ND	ND	ND	4,62 (4,62; 4,62)
	AIC (ranking)	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*
	BIC (ranking)	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*	nie obliczono*
	Średnia OS [miesiące]	113,2	46,1	151,2	82,9	22,1	31,1
	Mediana OS [miesiące]	81,9	38,6	95,7	46,9	22,1	31,3
Palboccyklib +fulwestrant	μ	6,16 (6,03; 6,3)	6,12 (6; 6,24)	5,76 (5,61; 5,9)	5,77 (5,63; 5,91)	6,34 (6,09; 6,59)	5,73 (5,45; 6,02)
	σ	ND	0,85 (0,75; 0,96)	1,19 (1,07; 1,33)	0,7 (0,62; 0,79)	-7,02 (-8,16; -5,89)	1,21 (1,04; 1,4)
	δ	ND	ND	ND	ND	ND	-0,05 (-0,6; 0,5)
	AIC (ranking)	1 501,62 (6)	1 497,42 (4)	1 489,91 (1)	1 497,30 (3)	1 500,70 (5)	1 491,89 (2)
	BIC (ranking)	1 505,47 (5)	1 505,12 (4)	1 497,60 (1)	1 505,00 (3)	1 508,40 (6)	1 503,43 (2)
	Średnia PFS [miesiące]	16,1	14,6	21,4	23,8	13,9	KW
	Mediana PFS [miesiące]	10,1	10,1	10,1	10,1	11,0	KW
PFS	μ	5,48 (5,31; 5,65)	5,49 (5,33; 5,65)	5,03 (4,87; 5,19)	4,98 (4,81; 5,16)	5,48 (5,31; 5,65)	4,7 (4,44; 4,96)
	σ	ND	0,93 (0,81; 1,07)	1,04 (0,91; 1,18)	0,63 (0,55; 0,72)	-21,87 (-370,17; 326,42)	1,02 (0,89; 1,15)
	δ	ND	ND	ND	ND	ND	-0,7 (-1,13; -0,26)
	AIC (ranking)	817,86 (4)	818,85 (5)	791,41 (2)	797,71 (3)	819,90 (6)	785,87 (1)
	BIC (ranking)	821,02 (4)	825,17 (5)	797,73 (2)	804,03 (3)	826,20 (6)	795,35 (1)
	Średnia PFS [miesiące]	8,4	8,2	9,1	10,1	8,4	12,8
	Mediana PFS [miesiące]	4,6	5,5	4,6	4,6	4,6	4,6
Fulwestrant	μ	5,48 (5,31; 5,65)	5,49 (5,33; 5,65)	5,03 (4,87; 5,19)	4,98 (4,81; 5,16)	5,48 (5,31; 5,65)	4,7 (4,44; 4,96)
	σ	ND	0,93 (0,81; 1,07)	1,04 (0,91; 1,18)	0,63 (0,55; 0,72)	-21,87 (-370,17; 326,42)	1,02 (0,89; 1,15)
	δ	ND	ND	ND	ND	ND	-0,7 (-1,13; -0,26)
	AIC (ranking)	817,86 (4)	818,85 (5)	791,41 (2)	797,71 (3)	819,90 (6)	785,87 (1)
	BIC (ranking)	821,02 (4)	825,17 (5)	797,73 (2)	804,03 (3)	826,20 (6)	795,35 (1)
	Średnia PFS [miesiące]	8,4	8,2	9,1	10,1	8,4	12,8
	Mediana PFS [miesiące]	4,6	5,5	4,6	4,6	4,6	4,6

Wartości parametrów przedstawiono w postaci: wartość średnia (minimum; maksimum). Średnią i medianę obliczono w modelu dla horyzontu 30-letniego (arkusz „Survival parameters”).

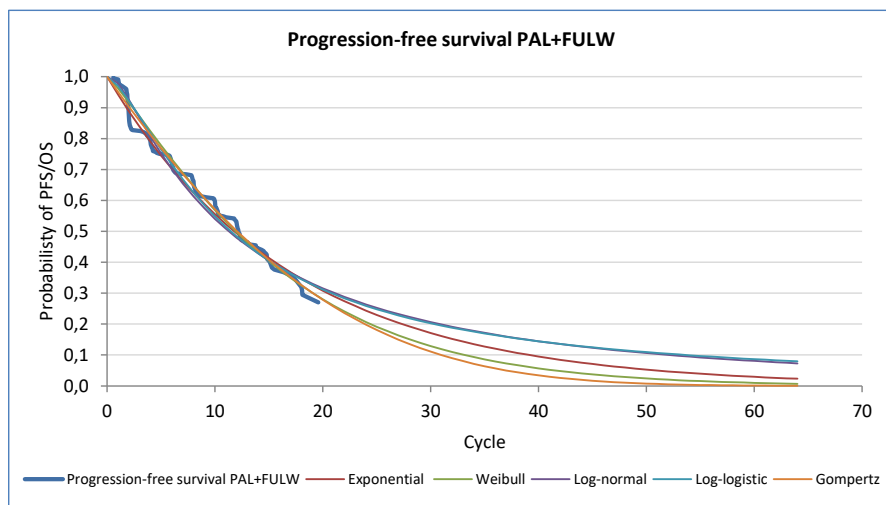
Akronimy: AIC – kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. *Bayesian Information Criterion*);

KW – krzywa wykluczona (metoda wyznaczania wartości współczynników krzywej nie dostarczyła poprawnych rozwiązań).

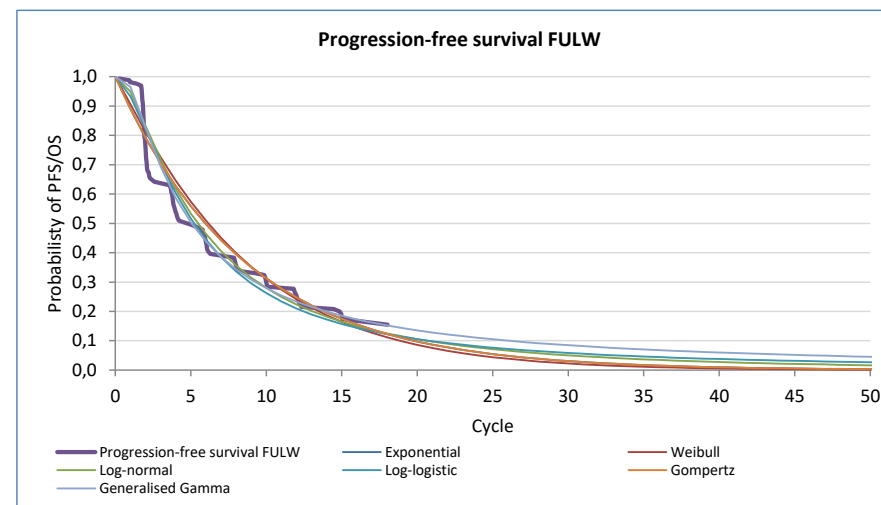
ND – parametr nie ma zastosowania w równaniu krzywej parametrycznej.

* wartości parametrów krzywych parametrycznych zostały wyznaczone w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera z krótkiego okresu obserwacji (około 10 miesięcy), w związku z czym analiza dopasowania w oparciu o współczynniki AIC i BIC nie została przeprowadzona (gdyż analiza dopasowania nie doprowadziłaby do jakichkolwiek wartościowych wniosków).

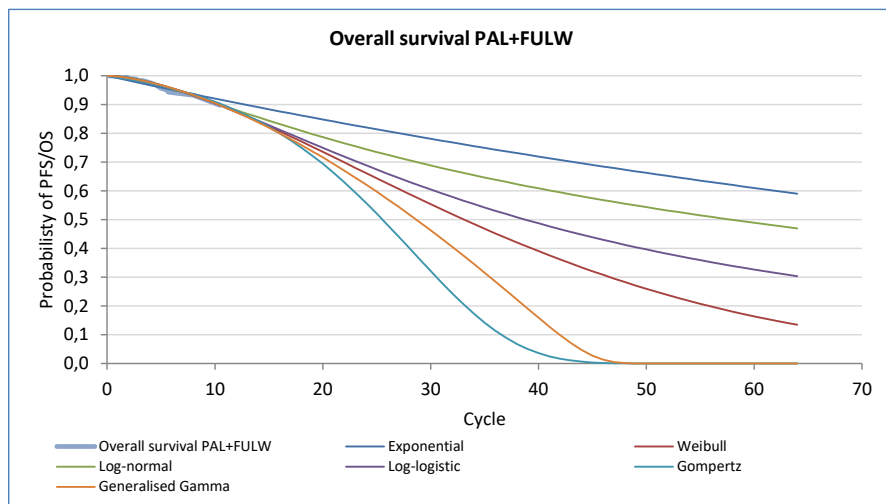
Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera (PALOMA-3) i parametryczne krzywe dopasowane; PFS dla PAL+FULW.



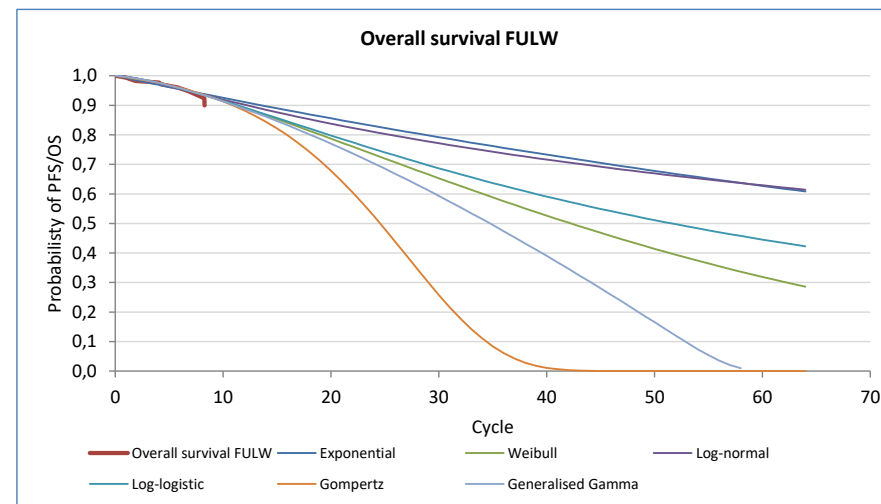
Wykres 7. Krzywa Kaplana-Meiera (PALOMA-3) i parametryczne krzywe dopasowane; PFS dla FULW.



Wykres 6. Krzywa Kaplana-Meiera (PALOMA-3) i parametryczne krzywe dopasowane; OS dla PAL+FULW.



Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera (PALOMA-3) i parametryczne krzywe dopasowane; OS dla FULW.



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 zaleceniach *Latimer 2013*¹:

- 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 krzywych 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 krzywe eksponencjalna, Weibulla, Gompertza i log-logistyczna przedstawiają najniższy stopień dopasowania (najwyższe wartości współczynników AIC i BIC oraz przebieg w największym stopniu odbiegający od krzywej Kaplana-Meiera). Krzywa uogólniona gamma nie jest odpowiednia dla odwzorowania przebiegu leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant, gdyż metoda wyznaczania wartości współczynników krzywej nie dostarczyła poprawnych rozwiązań. W związku z powyższym jako krzywą parametryczną najprecyzyjniej odwzorowująca przebieg przeżycia bez progresji (PFS) zarówno w trakcie leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant, jak i monoterapią fulwestrantem, jest krzywa log-normalna. Inne krzywe parametryczne (za wyjątkiem uogólnionej gammy) uwzględniono w analizie wrażliwości.

Niezależnie od wyboru krzywej parametrycznej bazującego na analizie wartości kryteriów AIC i BIC oraz wizualnej ocenie dopasowania, przeprowadzono walidację zewnętrzną. W ramach walidacji

¹ Zalecenia *Latimer 2013* zostały opracowane w oparciu o raporty oceny technologii medycznych wykonane przez NICE.

zewnątrznej porównano przebieg krzywych parametrycznych z wynikami badań klinicznych w horyzoncie obserwacji wykraczającym poza horyzont obserwacji z badania PALOMA-3.

W analizie klinicznej (AKL *Ibrance + fulwestrant 2017*) uwzględniono następujące publikacje przedstawiające wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii fulwestrantem: *Chia 2008, Di Leo 2010, Di Leo 2014, Johnston 2013, Ohno 2010, Pritchard 2010, Zhang 2016*. Spośród wymienionych badań jedynie publikacja *Di Leo 2014* dostarczyła wyników przeżycia bez progresji (PFS) w długim, ponad 3-letnim okresie obserwacji wśród pacjentek o charakterystyce zbliżonej do charakterystyki populacji rozważanej w niniejszej analizie ekonomicznej (badanie CONFIRM; RCT; III fazy; porównanie: fulwestrant w dawce 500 mg vs fulwestrant w dawce 250 mg; szczegółowy opis publikacji *Di Leo 2010* przedstawiono w analizie klinicznej *AKL Ibrance + fulwestrant 2017*).

Tabela 6 przedstawia zestawienie wyników badania klinicznego CONFIRM (*Di Leo 2010*; pacjentki leczone fulwestrantem w dawce 500 mg) z wynikami modelowania w zależności od parametrycznej krzywej przeżycia bez progresji (PFS).

Tabela 6. Zestawienie wyników badania klinicznego o ponad 3-letnim okresie obserwacji (Di Leo 2010) z wynikami modelowania w zależności od parametrycznej krzywej przeżycia bez progresji (PFS); wyniki leczenia fulwestrantem.

Okres czasu	Wyniki z publikacji <i>Di Leo 2010</i> *	Wyniki z badania PALOMA-3 (PLD)	Wyniki modelowania w zależności od parametrycznej krzywej przeżycia bez progresji (PFS); fulwestrant					Uogólniona Gamma
			Wykładnicza	Weibulla	Log-normalna	Log-logistyczna	Gompertza	
12. miesiąc	34%	21,5%	22,0%	21,3%	20,1%	18,9%	22,0%	21,5%
24. miesiąc	16%	nie dotyczy	4,8%	3,8%	6,6%	7,2%	4,8%	10,0%
36. miesiąc*	8%	nie dotyczy	1,1%	0,6%	2,9%	3,9%	1,1%	6,2%
44. miesiąc*	5%	nie dotyczy	0,4%	0,2%	1,8%	2,8%	0,4%	4,8%

* wartości szcztane z wykresu (*Di Leo 2010*);

PLD – dane z poziomu pacjentek (ang. *patient-level data*);

Zestawienie wyników CONFIRM (*Di Leo 2010*) z wynikami badania PALOMA-3 dla 12. miesiąca leczenia wskazuje, że w badaniu PALOMA-3 mniejszy odsetek pacjentek przeżył bez progresji (21,5%) niż w badaniu CONFIRM (33%). Różnica wynika najprawdopodobniej z faktu, że do badania PALOMA-3 włączono pacjentki o wyższym ryzyku progresji choroby oraz z większą liczbą otrzymanych wcześniej linii terapii (analogiczne wnioski przedstawiono w publikacji *Tunner 2015*). W związku z powyższym uzyskane mniejszych wyników modelowania w porównaniu do wyników badania CONFIRM jest uprawdopodobnione, przy czym nie jest możliwe wskazanie krzywej parametrycznej najbliższej wynikom badania CONFIRM.

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

Wizualna ocena dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera (Wykres 6 oraz Wykres 8, str. 3.) wskazuje na duży rozrzut wyników długoterminowych w zależności od wyboru krzywej parametrycznej (co wynikało z faktu, że krzywe parametryczne zostały dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera wyznaczonej w krótkim okresie obserwacji). W związku z powyższym o wyborze krzywej parametrycznej zdecydowano po przeprowadzeniu walidacji zewnętrznej modelowania, w ramach której wyniki modelowania porównano z wynikami badań klinicznych w długim okresie obserwacji dla fulwestrantu.

W analizie klinicznej (AKL *Ibrance + fulwestrant 2017*) uwzględniono następujące publikacje przedstawiające wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii fulwestrantem: *Chia 2008, Di Leo 2010, Di Leo 2014, Johnston 2013, Ohno 2010, Pritchard 2010, Zhang 2016*. Spośród rzeczonych badań jedynie publikacja *Di Leo 2014* dostarczyła wyników przeżycia całkowitego (OS) w najdłuższym ponad 6-letnim okresie obserwacji wśród pacjentek o charakterystyce zbliżonej do charakterystyki populacji rozważanej w niniejszej analizie ekonomicznej (badanie CONFIRM; RCT; III fazy; porównanie: fulwestrant w dawce 500 mg vs fulwestrant w dawce 250 mg; szczegółowy opis publikacji *Di Leo 2014* przedstawiono w analizie klinicznej *AKL Ibrance + fulwestrant 2017*).

Tabela 7 przedstawia zestawienie wyników badania klinicznego CONFIRM (*Di Leo 2014*) z wynikami modelowania w zależności od parametrycznej krzywej przeżycia całkowitego (OS).

Tabela 7. Zestawienie wyników badania klinicznego o ponad 6-letnim okresie obserwacji (*Di Leo 2014*) z wynikami modelowania w zależności od parametrycznej krzywej przeżycia całkowitego (OS); wyniki leczenia fulwestrantem.

Okres czasu	Wyniki z publikacji <i>Di Leo 2014</i> *	Wyniki modelowania w zależności od parametrycznej krzywej przeżycia całkowitego (OS)					
		Wykładnicza	Weibulla	Log-normalna	Log-logistyczna	Gompertza	Uogólniona Gamma
36. miesiąc	40%	73,9%	53,8%	72,1%	60,0%	1,8%	41,1%
48. miesiąc	30%	66,8%	39,4%	66,1%	49,7%	0,0%	11,9%
60. miesiąc	23%	60,3%	27,8%	61,1%	41,7%	0,0%	0,0%
72. miesiąc	20%	54,5%	19,0%	56,9%	35,5%	0,0%	0,0%
80. miesiąc	20%	50,9%	14,4%	54,3%	31,9%	0,0%	0,0%

* wartości sczytane z wykresu (*Di Leo 2014*).

Zestawienie wyników modelowania z wynikami badania klinicznego CONFIRM (*Di Leo 2014*), wskazuje, że:

- w horyzoncie ponad 4-letnim krzywe Gompertza oraz uogólniona gamma przedstawiają zdecydowanie zaniżone przeżycie całkowite (0% pacjentek dożywa do 5. roku, podczas gdy w badaniu CONFIRM odsetek ten wyniósł 23%);
- w horyzoncie ponad 4-letnim krzywe wykładnicza oraz log-normalna przedstawiają zdecydowanie zawyżone przeżycie całkowite (około 60% pacjentek dożywa do 5. roku, podczas gdy w badaniu CONFIRM odsetek ten wyniósł 23%);
- przeżycie całkowite według krzywej log-logistycznej jest wyższe o około od 10% do 20% w porównaniu z wynikami badania CONFIRM;
- przeżycie całkowite według krzywej Weibulla w 3. i 4. jest nieznacznie wyższe (o około 10%), natomiast począwszy od 5. roku oscyluje wokół wyników badania CONFIRM.

W związku z powyższym krzywą parametryczną najdokładniej odwzorowującą wyniki badania klinicznego w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w długim okresie obserwacji jest krzywa Weibulla. W analizie wrażliwości uwzględniono krzywą log-logistyczną (jako krzywą nieodstającą zdecydowanie od wyników badań klinicznych), natomiast pozostałe krzywe parametryczne zdecydowanie odstawały od wyników badania klinicznego w związku z czym ich uwzględnienie w analizie wrażliwości prowadziłyby do nierealnych wyników.

1.4.9.5. Hazard względny (HR) – wyniki porównania PFS i OS (interwencja vs technologie alternatywne)

W poprzednich rozdziałach wybrano krzywe parametryczne odwzorowujące przebieg przeżycia bez progresji (PFS) oraz krzywe przeżycia całkowitego (OS). Przyjęcie w modelu krzywych parametrycznych – odrębnych dla PAL+FULW i FULW oraz innych technologii alternatywnych – nie uzależnionych od siebie mogłoby skutkować brakiem zgodności z wynikami przedstawionego w analizie klinicznej AKL *Ibrance + fulwestrant 2017* porównania wyrażonego w postaci hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*). Wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto, że krzywe dla PAL+FULW zostaną skorygowane o hazardy względne wyznaczone w analizie klinicznej (AKL *Ibrance + fulwestrant 2017*). Wyniki wyrażone w postaci hazardu względnego przedstawia Tabela 8 (str. 3.)

Tabela 8. Przyjęte w modelu wyniki porównania PFS i OS: PAL+FULW vs technologie alternatywne.

Parametr skuteczności	HR	95% CI	Źródło danych
Przeżycie bez progresji (PFS)			
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+FULW vs FULW	0,46	0,36; 0,59	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017)
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+FULW vs ANA	0,36	0,27; 0,50	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017)
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+FULW vs LET	0,46	0,36; 0,59	W analizie klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017) nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, wobec czego w modelu przyjęto najwyższą wartość spośród hazardów względnych dla innych technologii alternatywnych.
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+FULW vs EXE	0,30	0,17; 0,54	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017)
Przeżycie całkowite (OS)			
Hazard względny (HR) dla OS PAL+FULW vs FULW	1,00	0,48; 2,34	W analizie klinicznej uzyskano wynik HR=1,06 (AKL Ibrance + fulwestrant 2017). Przyjęcie, że PAL+FULW wydłuża przeżycie bez progresji bez wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego jest mało realne, gdyż wykazano, że poprawa PFS znajduje przełożenie w poprawie OS (Beauchemin 2014, Bowater 2008, Burzykowski 2008, Hackshaw 2005, Matsubara 2011, Miksad 2008, Petrelli 2014, Sherill 2008, Templeton 2015). Wobec powyższego przyjęto konserwatywnie brak różnic w OS. Należy wyraźnie zaznaczyć, że HR dla OS został wyznaczony dla bardzo krótkiego okresu obserwacji (nieprzekraczającego 12 miesięcy) wobec czego, przyjmowanie, że w długim okresie obserwacji FULW pozwoli osiągnąć dłuższe przeżycie całkowite niż PAL+FULW nie jest mocno uzasadnione.
Hazard względny (HR) dla OS PAL+FULW vs ANA	0,88	0,39; 2,00	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017)
Hazard względny (HR) dla OS PAL+FULW vs LET	0,93	0,40; 2,17	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017)
Hazard względny (HR) dla OS PAL+FULW vs EXE	0,88	0,39; 2,00	W analizie klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017) nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, wobec czego w modelu przyjęto wartość jak dla anastrozolu, dla którego wartość HR PFS jest najbardziej zbliżona do HR PFS dla eksemestanu.

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

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

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). Tabela 9 przedstawia częstości występowania

ciężkich zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3. lub 4.) w przypadku stosowania terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant oraz technologii alternatywnych.

W modelowaniu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń występujących w stopniu 3. lub 4. u co najmniej 1% pacjentek (w którejkolwiek z leczonych grup w badaniu PALOMA-3; *Tunner 2015*) jako zdarzeń generujących koszty istotne z perspektywy płatnika.

Tabela 9. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3. lub 4.).

Zdarzenie niepożądane	Palbocyklib + fulwestrant	Fulwestrant	Anastrozol	Letrozol	Eksemestan
Anemia	2,6%	1,7%	0,0%	0,0%	0,0%
Artralgia (ból stawów)	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Biegunka	0,0%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Ból głowy	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Ból pleców	0,9%	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Duszności	0,3%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Gorączka neutropeniczna	0,6%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Leukopenia w st. 3. lub 4.	25,2%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Leukopenia w st. 4.	0,6%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Trombocytopenia	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Neutropenia w st. 3. lub 4.	62,0%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Neutropenia w st. 4.	8,7%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Nudności	0,0%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Wymioty	0,3%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Zapalenie jamy ustnej	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Zapalenie górnych dróg oddechowych	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Zawroty głowy	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Zmęczenie	2,0%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Zmniejszenie apetytu	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Źródło danych	<i>Tunner 2015</i> (badanie PALOMA-3)	<i>Tunner 2015</i> (badanie PALOMA-3)	Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub 4. występowały sporadycznie (<i>Campos 2009, Xu 2011</i>)	Brak znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy letrozolem i anastrozolem (<i>Rose 2003</i>)	Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub 4. występowały sporadycznie (<i>Campos 2009, Johnston 2013</i>)
W związku z niewielką liczbą zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3. lub 4.) przyjęto konserwatywnie brak zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3. lub 4.)					

Neutropenia została rozróżniona na st. 3. i 4. ze względu na fakt, że koszty generowane są w związku z wystąpieniem neutropenii w st. 4. (*Ługowska 2012*; zobacz Tabela 21, 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 leczenie terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym, które nie ustępują po zastosowaniu przerwy w leczeniu oraz redukcji dawki leku (*Program PAL+FULW*); analogiczne warunki podawania dotyczą fulwestrantu oraz pozostałych technologii alternatywnych (*ChPL Faslodex, ChPL Aromek, ChPL Atrozol, ChPL Etadron*).

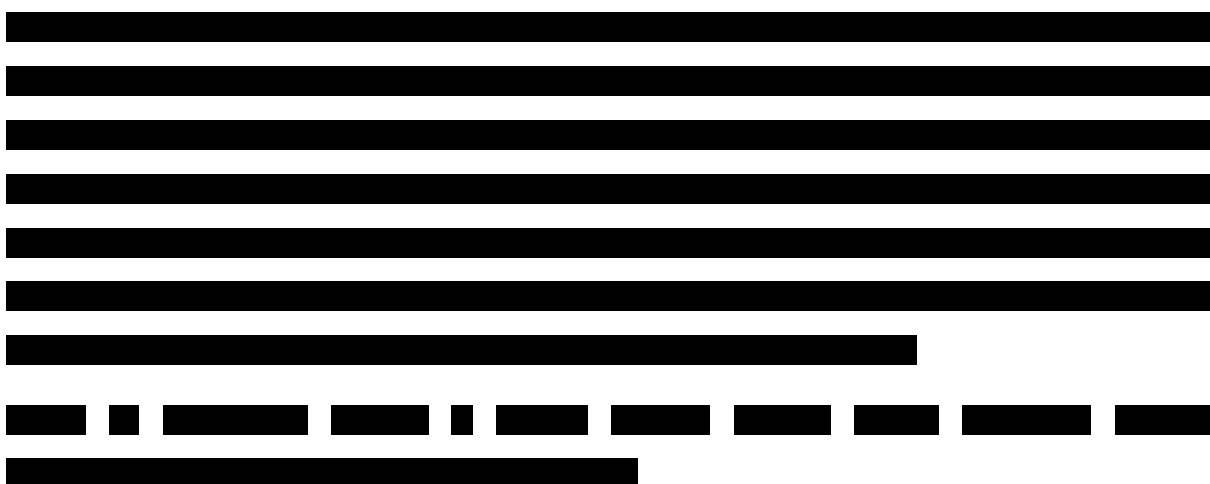


Tabela 10. Długość leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant oraz technologiami alternatywnymi.

Schemat terapii	Średnia długość leczenia w modelu	Źródło danych
Palbocyklib + fulwestrant	[redacted]	[redacted]
Fulwestrant	[redacted]	[redacted]
Anastrozol	4,67 cykli leczenia	<p>Dostępne dane z publikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana = 5,6 miesięcy; <i>Rose 2003</i> (N=357) • mediana = 18,5 tygodni (4,3 miesiąca); <i>Campos 2009</i> (N=60) • średnia = 174,3 dni (5,7 miesiąca); <i>Xu 2011</i> (N=113) <p>W modelu przyjęto najkrótszą wartość spośród powyższych: 4,3 miesiąca z publikacji <i>Campos 2009</i>, odpowiadającą 4,67 cykli o długości 28 dni; obliczone jako 4,3 miesiąca × 1,087 cykli/miesiąc.</p>
Letrozol	6,41 cykli leczenia	<p>Dostępne dane z publikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana = 5,9 miesięcy; <i>Rose 2003</i> (N=356) <p>Liczbę cykli obliczono jako: 5,9 miesiąca × 1,087 cykli/miesiąc.</p>
Eksemestan	4,24 cykli leczenia	<p>Dane z publikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana = 17 tygodni (3,9 miesiąca); <i>Campos 2009</i> (N=61)

Schemat terapii	Średnia długość leczenia w modelu	Źródło danych
-----------------	-----------------------------------	---------------

Liczbę cykli obliczono jako: 3,9 miesiąca × 1,087 cykli/miesiąc.

Dla pozostałych technologii alternatywnych przyjęto najkrótsze z długości leczenia podanych w publikacjach włączonych do analizy klinicznej (AKL *Ibrance + fulwestrant 2017*):

- 4,67 cykli leczenia anastrozolem (*Campos 2009*);
- 6,41 cykli leczenia letrozolem (*Rose 2003*);
- 4,24 cykli leczenia eksemestanem (*Campos 2009*).

Generalnie – koszty jednostkowe anastrozolu, letrozolu 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 72, 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 SG²) 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.

[Redacted text block]

² 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.



Przytoczone powyżej pełne wyniki oceny użyteczności z badania PALOMA-3 nie zostały jeszcze opublikowane, niemniej część wyników oceny użyteczności została przedstawiona na stronie clinicaltrials.gov³ (częściowe wyniki wskazały na korzystny wpływ terapii skojarzonej palboccyklib+fulwestrant w porównaniu z fulwestrantem).

W przeglądzie *Paracha 2016* średnia wartość użyteczności (mierzonych z zastosowaniem EQ-5D) wyniosła w zależności od stanu (szczegóły przedstawiono w załączniku – Tabela 73, str. 3):

- U chorych z rakiem piersi bez rozróżnienia na linii 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*).

W przeglądzie *Paracha 2016* publikacje *Lidgren 2007* i *Nichols 2012* przedstawiają użyteczności u chorych z uogólnionym rakiem piersi (mBC) w co najmniej 1. linii leczenia, bez podania szczegółowych informacji o liczbie linii leczenia. Zatem publikacje *Lidgren 2007* i *Nichols 2012* mogą obejmować populację w stanie bardziej zaawansowanym niż 1. lub 2. linia zaawansowanego raka piersi (definiowanego jako: wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe), a co za tym idzie – o jakości życia obniżonej w wyższym stopniu niż ma to miejsce u chorych w ramach 1. lub 2. linii leczenia. Wobec powyższego przypisanie stanowi modelu „Przeżycie bez progresji” użyteczności z publikacji *Lidgren 2007* i *Nichols 2012* stanowiłoby zaniżenie użyteczności w ramach 1. lub 2. linii leczenia. Zasadne było zatem aby w stanie modelu „Przeżycie bez

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01942135?sect=Xkl0156&view=record#outcome14>, dostęp dnia 27.04.2017.

„progresji” przyjęć użyteczności wyznaczone w badaniu PALOMA-3. Użyteczności z badania PALOMA-3 cechują się trzema istotnymi zaletami:

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

co sprawia, że wykorzystanie wyników badania PALOMA-3 jest w pełni uzasadnione.

W modelu pacjentki mogą przejść ze stanu „Przeżycie bez progresji” 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 leczenia PAL+FULW/FULW 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” odpowiada stan „Co najmniej 2. linia leczenia” wyróżniony w przeglądzie systematycznym Paracha 2016.

W przeglądzie Paracha 2016 stanowi „Co najmniej 2. linia leczenia” potencjalnie odpowiadają użyteczności z publikacji Pickard 2007 oraz Zhou 2009. Publikacja Pickard 2007 dotyczyła pacjentek leczonych wcześniej chemioterapią, co nie odpowiada całkowitej populacji kwalifikującej się do stosowania PAL+FULW (w przypadku stanu modelu „Przeżycie po progresji” pacjentki znajdujące się w tym stanie leczone były uprzednio hormonoterapią). Publikacja Zhou 2009 dotyczyła wyłącznie pacjentek ze statusem HER2+. W związku z powyższym użyteczności z przeglądu Paracha 2016 nie odpowiadają stanowi modelu „Przeżycie po progresji”. Wobec powyższego w stanie modelu „Przeżycie po progresji” przyjęto użyteczności z badania PALOMA-3, w którym wyznaczono użyteczność średnią z leczonych grup PAL+FULW i FULW w momencie zakończenia leczenia (0,59; 95% CI: 0,515-0,665), co może odpowiadać dalszemu przebiegowi choroby odpowiadającemu stanowi „Przeżycie po progresji”. W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości.

Stan modelu „BSC” odpowiada okresowi najlepszego leczenia podtrzymującego w chorobie terminalnej, odpowiadającemu okresowi od momentu zakończenia leczenia aktywnego (stan „active treat-

ment”) 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 73, 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 11, str. 3.)

Tabela 11 (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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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. 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 oraz 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 12

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

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 91, 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 87, str. 3. oraz Tabela 88, str. 3.) oraz liczbę opakowań zrefundowanych (Tabela 89, str. 3. oraz Tabela 90, 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. od 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 13 przedstawia średnie koszty jednostkowe produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach hormonoterapii.

Tabela 13. 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 87, str. 3. Tabela 88, str. 3.) oraz liczbę opakowań zrefundowanych (Tabela 89, str. 3. Tabela 90, str. 3); Fulwestrant: koszt jednostkowy refundacji według najaktualniejszych danych NFZ (dane za miesiąc 01.2017; Tabela 91, 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-3.

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 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 mogłoby ewentualnie wpłynąć na modyfikację dawki, przerwę w leczeniu lub zaprzestanie terapii). W analizie założono, że wydanie palbocyklibu będzie miało miejsce w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu (Tabela 14).

W niniejszej analizie przyjęto, że hormonoterapia w postaci tabletek (anastrozol, letrozol) 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). Tabela 14 przedstawia obliczenie kosztu jednostkowej porady ambulatoryjnej, należy mieć na uwadze, że porada ta jest wspólna dla przepisanie 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 14), podczas której produkt leczniczy Faslodex zostanie wstrzyknięty pacjentce domięśniowo (droga podania zgodna z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Faslodex*).

W zakresie podania chemioterapeutyków przyjęto, że podanie ma miejsce w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (Tabela 14; w oparciu o NFZ 75/2016/1).

Oszacowany koszt jednostkowy podania leków stosowanych w programie lekowym (palbocyklib) i stosowanych w ramach chemioterapii (fulwestrant oraz inne leki z wykazu leków stosowanych w chemioterapii według aktualnego obwieszczenia MZ 26/04/2017) wyniósł 104 zł w skali 28-dniowego cyklu leczenia (Tabela 14); całość kosztów podania ponosi płatnik publiczny (PPP).

Tabela 14. 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. Koszty 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 86, 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 15), zgodnie z wyceną w ramach kontraktu z NFZ (NFZ 14/2017/2).

Tabela 15. 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. Koszty 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 16; w oparciu o NCCN 2014; polskie wytyczne PTOK 2015a nie precyzują schematu monitorowania w ramach hormonoterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi).

Tabela 16. 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
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 17 przedstawia oszacowanie miesięcznego kosztu monitorowania w trakcie leczenia hormonoterapią.

Tabela 17. 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) z perspektywy PPP [zł]	198,53 zł (obliczone jako iloraz: 215,82 zł / (365,25 dni / 12 miesięcy / 28 dni)		

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 18; w oparciu o NCCN 2014; polskie wytyczne PTOK 2015a nie precyzują schematu monitorowania w ramach chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi).

Tabela 18. 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 19. 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 oraz obniżenie jakości życia chorej. 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, ból pleców, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, zmęczenie (na podstawie badania PALOMA 3: *Tunner 2015*; odsetki przedstawiono również w niniejszej analizie – Tabela 9. 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*, *Szkultecka-Debek 2014a* oraz *Szkultecka-Debek 2014b* (krótki opis publikacji przedstawiono w załączniku: 3.9. str. 3.).

W niniejszej analizie ekonomicznej koszty leczenia bólu pleców oraz neutropenii/gorączki neutropenicznej przyjęto 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.

Ból pleców, neutropenia/gorączka neutropeniczna

Koszty leczenia bólu pleców oraz neutropenii/gorączki neutropenicznej zaczerpnięto z publikacji *Ługowska 2012* (Tabela 21), przy czym w modelu jako koszty leczenia bólu pleców przyjęto koszty leczenia bólu stawów. W publikacji *Ługowska 2012* koszty odpowiadają stanowi na 2012 rok, w związku z czym aby w niniejszej analizie uwzględnić koszty aktualne (na 2017 r.), koszty z roku 2012 przemnożono przez roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2016 (Tabela 20).

Tabela 20. 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 21. Koszt jednostkowy leczenia bólu pleców oraz neutropenii/gorączki neutropenicznej.

Działanie niepożądane	Koszt w 2012 r. [PLN]	Szacowany koszt aktualny (stan na grudzień 2016 r.) [PLN]
Ługowska 2012: artralgia (ból stawów), stopień 3. model: ból pleców	469,92 ¹	484,53 ²
Ługowska 2012, model: neutropenia, stopień 4.	5 771,29 ¹	5 950,78 ²
Ługowska 2012, model: neutropenia, stopień 3.	brak kosztów	brak kosztów
Ługowska 2012: neutropenia w stopniu 4. model: gorączka neutropeniczna	5 771,29 ¹	5 950,78 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 20, str. 3.)

Szacowane koszty leczenia bólu pleców przyjęto na poziomie kosztów leczenia bólu stawów: 484,53 zł, natomiast koszty leczenia neutropenii w stopniu 4. i gorączki neutropenicznej przyjęto na poziomie 5 950,78 zł.

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 22).

Tabela 22. 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.

Zmęczenie

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 23.

Tabela 23. Koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych: zmęczenie 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]
Zmęczenie	5.30.00.0000012 ¹	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu ¹	7 pkt ¹	10,18 zł/pkt ²	71,26 zł ³

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 zmęczenia występującego 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

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. lub 4. linia leczenia)

W niniejszej analizie ekonomicznej u części populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego terapia skojarzona palbocyklib+fulwestrant oraz monoterapia fulwestrantem będzie 1. linią leczenia zaawansowanego raka piersi (dotyczy pacjentek, u których progresja raka piersi miała miejsce w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej). Przyjęto, że pozostała część dotyczy 2. linii leczenia zaawansowanego raka piersi.

Zgodnie z zalecaniami *PTOK 2015a* oraz [REDACTED] po progresji mającej miejsce w trakcie 1. lub 2. 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 [REDACTED] uwzględniając możliwość stosowania hormonoterapii (HTH) i chemioterapii (CTH). Odsetki pacjentek

stosujących HTH lub CTH w poszczególnych liniach leczenia [REDACTED]

Koszty chemioterapii w 2., 3. lub 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 opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I 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 leczenia terapią skojarzoną palbocyklib + fulwestrant u większości pacjentek progresja wystąpiła po 6. miesiącu (mediana PFS = 9,2 miesiąca; w przypadku monoterapii fulwestrantem mediana PFS = 3,8 miesiąca) (*Tunner 2015*), przyjęto koszty odpowiadające grupie pacjentek, u których progresja wystąpiła po 6. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (w analizie wrażliwości testowano alternatywne koszty).

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. lub 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 leczenia.

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 eksemestanu powinna zostać uwzględniona w ramach 2+. linii leczenia. W związku z powyższym koszty oszacowane w analizie MAHTA 2016 nie odpowiadają w pełni ścieżce terapeutycznej uwzględnionej w niniejszej analizie.

Wobec powyższego zdecydowano o wykorzystaniu wyników [REDAKTURA] w których przedstawiono odsetki pacjentek stosujących poszczególne schematy terapeutyczne w zależności od linii leczenia (podano odsetki dla pierwszych 4 linii leczenia). [REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text] Tabela 68

[Redacted text]

▶ [Redacted text]

[Redacted text] Tabela 69

W analizie wrażliwości uwzględniono koszty oszacowane w analizie MAHTA 2016.

Tabela 24 (str. 3.) przedstawia oszacowanie kosztu jednostkowego hormonoterapii z rozróżnieniem na 2., 3. i 4. linię leczenia zaawansowanego raka piersi, w podziale na schematy leczenia (HTH / HTH podtrzymująca po CTH), z wyszczególnieniem 1. cyklu i cykli kolejnych, w perspektywach PPP i PPP+P. W tabeli wyszczególniono źródła danych, założenia oraz metodykę obliczeń.

Oszacowanie średniego kosztu terapii w liniach 2-4 leczenia zaawansowanego raka piersi

Tabela 25 [Redacted text block]

Tabela 26 [Redacted text block]

Tabela 27 [Redacted text block]

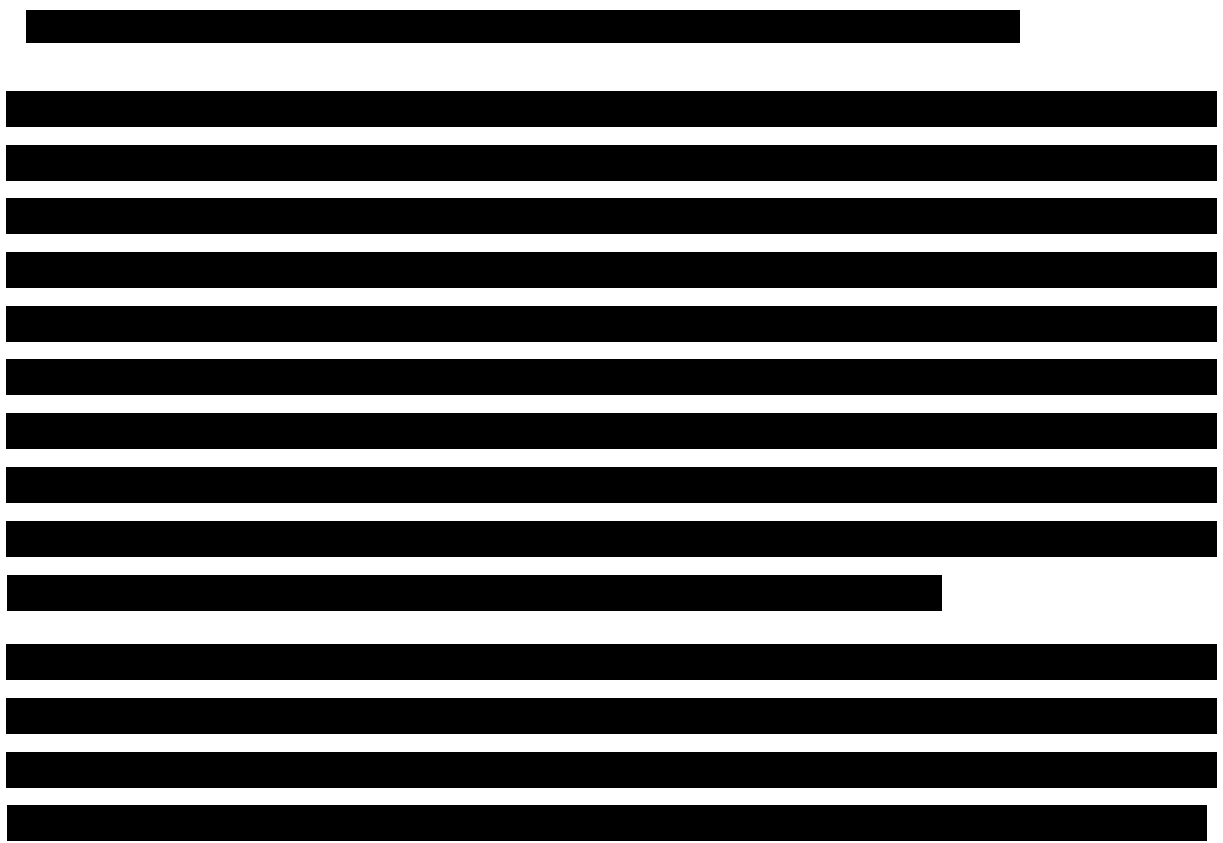
A large table that has been completely redacted with black bars. The table structure is not discernible.

Tabela 28

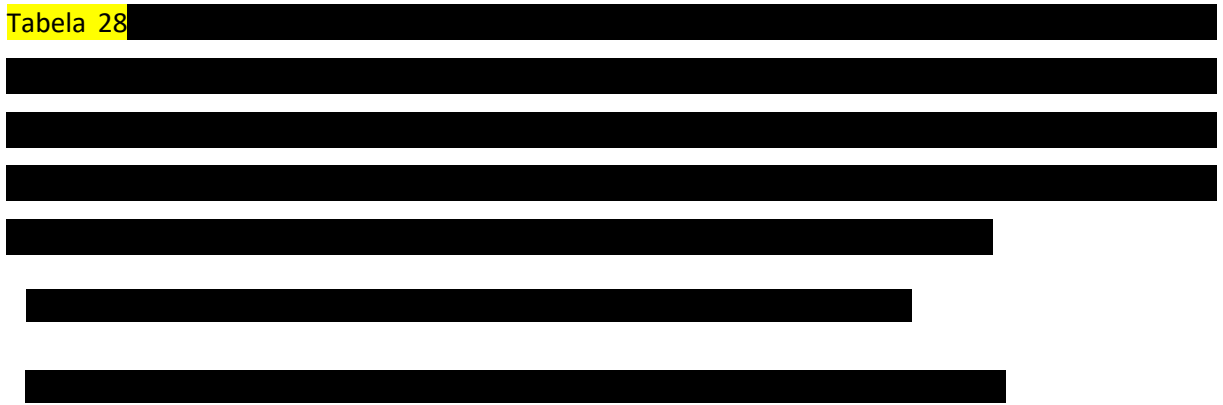
A smaller table, also redacted with black bars. The caption 'Tabela 28' is visible in the top left corner of the table area.

Table with redacted content (blacked out text).

		Ibrance®		Ibrance® + Fulvestrant		Fulvestrant		Ibrance® + Fulvestrant		Fulvestrant	
		n=100		n=100		n=100		n=100		n=100	
1	ORR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR + CRi	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
2	ORR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR + CRi	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
3	ORR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR + CRi	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
4	ORR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR + CRi	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
5	ORR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR + CRi	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
6	ORR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR + CRi	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
7	ORR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR + CRi	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
8	ORR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	CR + CRi	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

[Redacted text block]

Tabela 69

Tabela 31

[Redacted Table Content]

Tabela 24

[Redacted content]

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

Ibrance®		Fulwestrantem		Ibrance® + Fulwestrantem		Ibrance® + Placebo		Fulwestrantem + Placebo		Ibrance® + Fulwestrantem + Placebo	
Grupa	Przebieg choroby	Grupa	Przebieg choroby	Grupa	Przebieg choroby	Grupa	Przebieg choroby	Grupa	Przebieg choroby	Grupa	Przebieg choroby
ER(+), HER2(-)	...	ER(+), HER2(-)	...	ER(+), HER2(-)	...	ER(+), HER2(-)	...	ER(+), HER2(-)	...	ER(+), HER2(-)	...

...
...
...
...

Tabela 25											
Tabela 69											
Tabela 68											

[Redacted Table Content]

Tabela 25

Tabela 69

Tabela 68

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 29).

Tabela 29. Koszt jednostkowy najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC).

	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 mięszzowych, 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-

[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 32. 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 leczenia zaawansowanego raka piersi	zobacz Tabela 31, 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 zdeterminowane 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 (w celu oceny wpływu parametru kosztowego na wyniki końcowe)
Koszt leczenia aktywnego po progresji w trakcie leczenia PAL+FULW/technologie alternatywne	[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> .
Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego	[redacted]	[redacted]	Rozkład Gamma: średnia = wartość z analizy	W analizie podstawowej: koszt 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
			podstawowej 95% CI: minimum - maksimum z deterministycznej analizy wrażliwości	W analizie wrażliwości: założenie własne (w celu oceny wpływu parametru kosztowego na wyniki końcowe)
Koszt opieki paliatywnej (dotyczy ostatnich dwóch miesięcy życia)			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 log-normalna najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera dla grupy pacjentek leczonych PAL+FULW	<ul style="list-style-type: none"> ➤ krzywa eksponencjalna ➤ krzywa Weibulla ➤ krzywa log-logistyczna ➤ krzywa Gompertza 	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-3. W analizie wrażliwości: wszystkie krzywe parametryczne inne niż krzywa wybrana do analizy podstawowej.
Przeżycie całkowite (OS)	krzywa Weibulla najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera dla grupy pacjentek leczonych PAL+FULW	<ul style="list-style-type: none"> ➤ krzywa log-logistyczna 	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-3 oraz do wyników badania CONFIRM. W analizie wrażliwości: krzywa parametryczna inna niż krzywa wybrana do analizy podstawowej, jako krzywa nieodstająca zdecydowanie od wyników badań klinicznych), natomiast pozostałe krzywe parametryczne zdecydowanie odstawały od wyników badania klinicznego w związku z czym ich uwzględnienie w analizie wrażliwości prowadziłyby do całkowicie nierealnych wyników.
Hazard względny (HR) dla PFS: PAL+FULW vs FULW	0,46	minimum i maksimum 95% CI: 0,36; 0,59	Rozkład log-normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej 95% CI: minimum - maksimum z deterministycznej	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+ FULW vs ANA	0,36	minimum i maksimum 95% CI: 0,27; 0,50	Rozkład log-normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej; 95% CI	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017)
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+ FULW vs LET	0,46	minimum i maksimum 95% CI: 0,36; 0,59	Rozkład log-normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej; 95% CI	W analizie klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017) nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, wobec czego w modelu przyjęto najwyższą wartość spośród hazardów względnych dla innych technologii alternatywnych.
Hazard względny (HR) dla PFS PAL+ FULW vs EXE	0,30	minimum i maksimum 95% CI: 0,17; 0,54	Rozkład log-normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej; 95% CI	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017)
Hazard względny (HR) dla OS: PAL+FULW vs FULW	1,00	Wariant 1: lewy koniec 95% CI: 0,48 oraz brak różnic w OS Wariant 2 (jedynie dla porównania PAL+FULW vs FULW): HR OS = HR PFS	Rozkład log-normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej; 95% CI	W analizie klinicznej uzyskano wynik HR=1,06 (AKL Ibrance + fulwestrant 2017). Przyjęcie, że PAL+FULW wydłuża przeżycie bez progresji bez wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego jest mało realne, gdyż wykazano, że poprawa PFS znajduje przełożenie w poprawie OS (Beauchemin 2014, Bowater 2008, Burzykowski 2008, Hackshaw 2005, Matsubara 2011, Miksad 2008, Petrelli 2014, Sherill 2008, Templeton 2015). Wobec powyższego przyjęto, konserwatywnie brak różnic w OS. Należy wyraźnie zaznaczyć, że HR dla OS został wyznaczony dla bardzo krótkiego okresu obserwacji (nieprzekraczającego 12 miesięcy) wobec czego, przyjmowanie, że w długim okresie obserwacji FULW osiągnie w dłuższe przeżycie całkowite niż PAL+FULW nie jest mocno uzasadnione.
Hazard względny (HR) dla OS PAL+ FULW vs ANA	0,88	minimum i maksimum 95% CI: 0,39 oraz brak różnic w OS	Rozkład log-normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej; 95% CI	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017)
Hazard względny (HR) dla OS PAL+ FULW vs LET	0,93	minimum i maksimum 95% CI: 0,40 oraz brak różnic w OS	Rozkład log-normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej; 95% CI	Wyniki analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Hazard względny (HR) dla OS PAL+ FULW vs EXE	0,88	minimum i maksimum 95% CI: 0,39 oraz brak różnic w OS	Rozkład log-normalny: średnia = wartość z analizy podstawowej; 95% CI	W analizie klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017) nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, wobec czego w modelu przyjęto wartość jak dla anastrozolu, dla którego wartość HR PFS jest najbardziej zbliżona do HR PFS dla eks-estemastanu.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Tabela 9, str. 3.	nie modyfikowano (modyfikacji podlegały koszt leczenia zdarzeń niepożądanych)	nie modyfikowano (modyfikacji podlegały koszt leczenia zdarzeń niepożądanych)	W oparciu o wyniki badania PALOMA-3 (Tunner 2015).
Średnia długość leczenia w ramach 1. linii [cykle modelu]	[redacted]	[redacted]	nie modyfikowano	Analiza podstawowa: [redacted] Komparatory: przyjęto najkrótsze z długości leczenia podanych w publikacjach włączonych do analizy klinicznej (AKL Ibrance + fulwestrant 2017) W analizie wrażliwości: założenia własne w celu zbadania wpływu alternatywnych wartości na wyniki analizy
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	W oparciu o NICE 2017 oraz [redacted] [redacted] Analiza wrażliwości: wartości minimalne i maksymalne z NICE 2017.
Użyteczności				
[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]

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]

1.4.15. Walidacja modelu

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w celu oceny wiarygodności przeprowadzonego 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 wyniki deterministycznej analiza 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).

W każdym wariacie deterministycznej analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty 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.

Szczegółowe wyniki liczbowe analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziałach dotyczących analizy wrażliwości (1.5.4. od str. 3. oraz 3.4. od str. 3.)

1.4.15.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji należy przeprowadzić porównanie założeń oraz wyników analizy ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania palbocyklibu w leczeniu raka piersi. Metodykę oraz wyniki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3.7.2. (od str. 3.) Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztów palbocyklibu stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem u pacjentek chorych na zaawansowanego raka piersi, u których miała miejsce progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.

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 fulwestrantu i eksemestanu (w przypadku anastrozolu i letrozolu nie były dostępne dane pozwalające na walidację zewnętrzną).

Tabela 33 przedstawia zestawienie wyników w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

Tabela 33. Przeżycie całkowite (OS) – zestawienie wyników modelowania oraz wyników badań klinicznych; fulwestrant, eksemestan.







Źródło danych		Odsetek przeżyć całkowitych (OS) – leczenie FULW, EXE				
		1 rok	3 lata	5 lat	6 lat	10 lat
Fulwestrant (FULW)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	badanie <i>Di Leo 2014</i> (TTP; szczytane z wykresu)	79%	40%	23%	21%	brak danych
Eksemestan (EXE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	badanie <i>Johnston 2013</i> (szczytane z wykresu)	70%	25%	brak danych	brak danych	brak danych

Zestawienie wyników w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wskazuje, że modelowanie dobrze odzwierciedla wyniki badań klinicznych w 3-letnim okresie obserwacji, zarówno w przypadku fulwestrantu, jak i eksemestanu. Dane 5- i 6-letnie dla fulwestrantu wskazują, że przeżycie bez progresji z modelu jest niższe od przeżycia całkowitego z publikacji *Di Leo 2014* (badanie CONFIRM); należy mieć na uwadze, że publikacja *Di Leo 2014* przedstawia wyniki oceny przeżycia całkowitego w horyzoncie dotyczącym zgonu u 75% pacjentek; aby przeprowadzić kompletną walidację zewnętrzną należałoby zestawić wyniki modelowania z dożywotnim horyzontem z badania CONFIRM. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że do badania CONFIRM włączono pacjentki o niższym ryzyku progresji choroby oraz z mniejszą liczbą otrzymanych wcześniej linii terapii (w porównaniu z badaniem PALOMA-3).

Tabela 34 przedstawia zestawienie wyników w zakresie przeżycia bez progresji (PFS).

Tabela 34. Przeżycie bez progresji (PFS) – zestawienie wyników modelowania oraz wyników badań klinicznych; fulwestrant, eksemestan.

Źródło danych		Odsetek przeżyć bez progresji (PFS) – leczenie FULW, EXE				
		1 rok	3 lata	5 lat	7 lat	10 lat
Fulwestrant (FULW)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	badanie PALOMA-3 (Turner 2015;	30%	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych

Źródło danych		Odsetek przeżyć bez progresji (PFS) – leczenie FULW, EXE				
sczytane z wykresu)						
	badanie <i>Di Leo 2014</i> (TTP; sczytane z wykresu)	31%	10%	brak danych	brak danych	brak danych
						
Eksemestan (EXE)	badanie <i>Chia 2008</i> (sczytane z wykresu)	15%	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych
	badanie <i>Johnston 2013</i> (sczytane z wykresu)	18%	9% (w 24. miesiącu)	brak danych	brak danych	brak danych

Zestawienie wyników badania CONFIRM (*Di Leo 2010*) z wynikami modelowania wskazuje, że w modelu mniejszy odsetek pacjentek przeżył bez progresji niż w badaniu CONFIRM. Różnica wynika najprawdopodobniej z faktu, że do badania PALOMA-3 (na podstawie wyników którego modelowano przebieg przeżycia bez progresji) włączono pacjentki o wyższym ryzyku progresji choroby oraz z większą liczbą otrzymanych wcześniej linii terapii (analogiczne wnioski przedstawiono w publikacji *Tunner 2015*). W związku z powyższym uzyskane mniejszych wyników modelowania w porównaniu do wyników badania CONFIRM jest uzasadnione.

Generalnie, uwzględnione wyniki przeżycia bez progresji z badań klinicznych wyznaczone zostały w horyzoncie czasowym zbyt krótkim aby możliwe było przeprowadzenie wiarygodnej walidacji zewnętrznej.

1.5. Wyniki analizy podstawowej: palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant

1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów, palbocyklib+ fulwestrant vs fulwestrant

Tabela 35 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.

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[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]

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

Tabela 36 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 dożywotnym. Wyniki zdrowotne oszacowano przy stopie dyskontowej 3,5% rocznie.

Tabela 36. Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej: zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki zdrowotne zdyskontowane), palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant.

Wynik zdrowotny	Palbocyklib + fulwestrant	Fulwestrant	Różnica (PAL+FULW vs FULW)
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	1,753	1,546	0,207
Lata życia bez progresji (PF-LY)	1,493	0,633	0,860
Lata życia (LY)	2,717	2,717	0,000

W badaniach klinicznych wykazano, że ze stosowaniem terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant wiąże się mniejsze prawdopodobieństwo progresji oraz zgonu w porównaniu do terapii fulwestrantem. Powyższe przekłada się na generalnie wyższe wyniki zdrowotne stosowania terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant w porównaniu z terapią fulwestrant:

- 1,753 QALY dla PAL+FULW vs 1,546 QALY dla FULW;
- 1,493 lat życia bez progresji dla PAL+ FULW vs 0,633 lat życia bez progresji dla FULW;
- 2,717 lat życia dla PAL+ FULW oraz FULW.

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

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

Tabela 38 (str. 3.), Tabela 39 (str. 3.), Wykres 9 (str. 3.) oraz Wykres 10 (str. 3.) przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania PAL+FULW vs FULW wyrażone w wartości

współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY). Szczegółowe wyniki (uwzględniające koszty oraz wyniki zdrowotne dla PAL+FULW i FULW) przedstawiono w załączniku (3.4.1. od str. 3.)

Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (Tabela 44, 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 + fulvestrant 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 realistyczny wariant optymistyczny.

- Hazard względny (HR) dla przeżycia całkowitego (OS).
Przyjęcie maksymalnie dużej różnicy w przeżyciu całkowitym na korzyść terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant, skutkuje znaczącym obniżeniem wyniku (tj. skutkuje znaczącym obniżeniem kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość).
- Wartości parametrów krzywej przeżycia całkowitego (OS).
Wartości parametrów krzywych przeżycia całkowitego (OS) zostały wyznaczone w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania PALOMA-3, wyznaczone w horyzoncie czasowym nie przekraczającym 12 miesięcy (zdecydowana większość pacjentek przeżyła w tym horyzoncie). W związku z powyższym zakres zmienności wartości parametrów cechował się dużym zakresem zmienności. Należy jednak podkreślić, że parametryczna krzywa przeżycia całkowitego (OS) przyjęta w analizie głównej odpowiadała przebiegowi przeżycia całkowitego dla innych leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, co pozwala stwierdzić, że wartości parametrów parametrycznej krzywej przeżycia prowadzą do wiarygodnego prognozowania przeżycia całkowitego (OS).

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. W przypadku istotnego wpływu na wynik bardzo ważne jest aby niepewność odnośnie oszacowania wartości danego parametru ograniczyć do minimum, co zostało zapewnione w przebiegu wyboru parametrycznych krzywych przeżycia.

- Użyteczność w stanie modelu „Najlepsze leczenie podtrzymujące po progresji”.

Przyjęcie maksymalnej użyteczności w stanie modelu „Najlepsze leczenie podtrzymujące po progresji” skutkuje względnie znaczącym wzrostem kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Stan modelu „Najlepsze leczenie podtrzymujące po progresji” odpowiada etapowi choroby, w którym pacjentka poddana jest jedynie leczeniu zachowawczemu gdyż wyczerpane zostały potencjalnie skuteczne terapie aktywne w formie hormonoterapii lub chemioterapii. Należy zatem oczekiwać (i co zostało potwierdzone przez przegląd systematyczny użyteczności *Paracha 2016*), że użyteczność w terminalnym etapie choroby będzie niższa od użyteczności odpowiadającej wcześniejszemu etapowi leczenia aktywnego. Przyjęta w analizie wrażliwości maksymalna użyteczność w stanie modelu „Najlepsze leczenie podtrzymujące po progresji” (0,6) była wyższa od użyteczności odpowiadającej leczeniu aktywnemu (0,59), co generalnie nie powinno mieć miejsca. W modelu przyjęto użyteczności najprecyzyjniej odpowiadające danym stanom modelu; zakres zmienności użyteczności wynikał z różnic w charakterystykach badanych populacji (*Paracha 2016*), wobec czego mogło dojść do sytuacji, w której maksymalna użyteczność potencjalnie do przyjęcia w stanie modelu „Najlepsze leczenie podtrzymujące po progresji” wyznaczona została w innym badaniu niż użyteczność przyjęta w stanie odpowiadającym uprzedniemu leczeniu aktywnemu.

Wobec powyższego wyniki dla rozważanego parametru modelu należy traktować jako wyniki poglądowe, badające 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 – w trakcie wyboru użyteczności dołożono starań aby zapewnić możliwie najwiarygodniejszy komplet danych wejściowych do modelu.

- Parametryczne krzywe przeżycia bez progresji (PFS); przyjęcie krzywych Gompertza oraz Weibulla skutkowało względnie dużym wzrostem wyników.

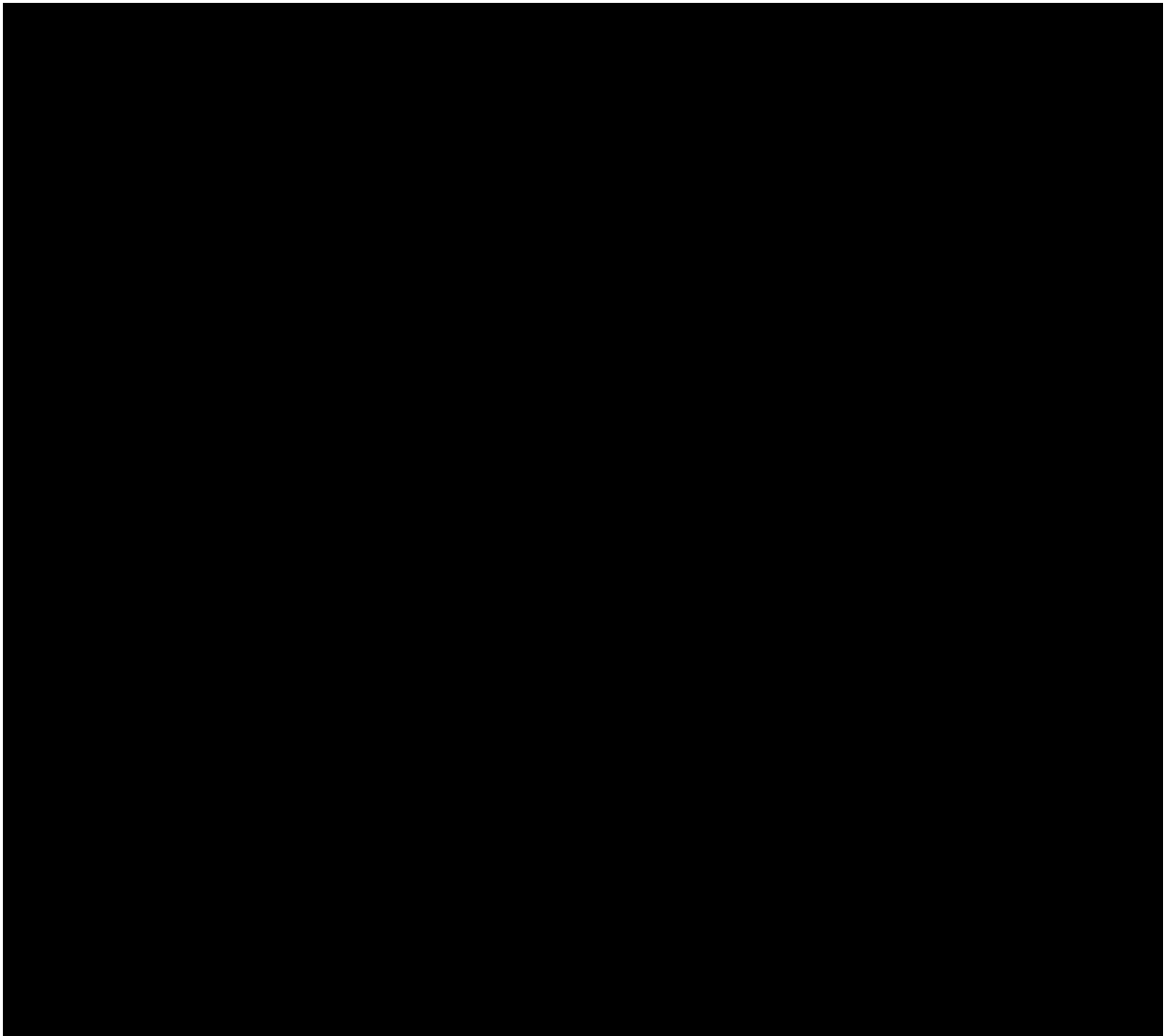
W analizie podstawowej przyjęto krzywą przeżycia log-normalną jako krzywą najlepiej dopasowaną do przebiegu krzywych Kaplana-Meiera w badaniu klinicznych PALOMA-3, jak rów-

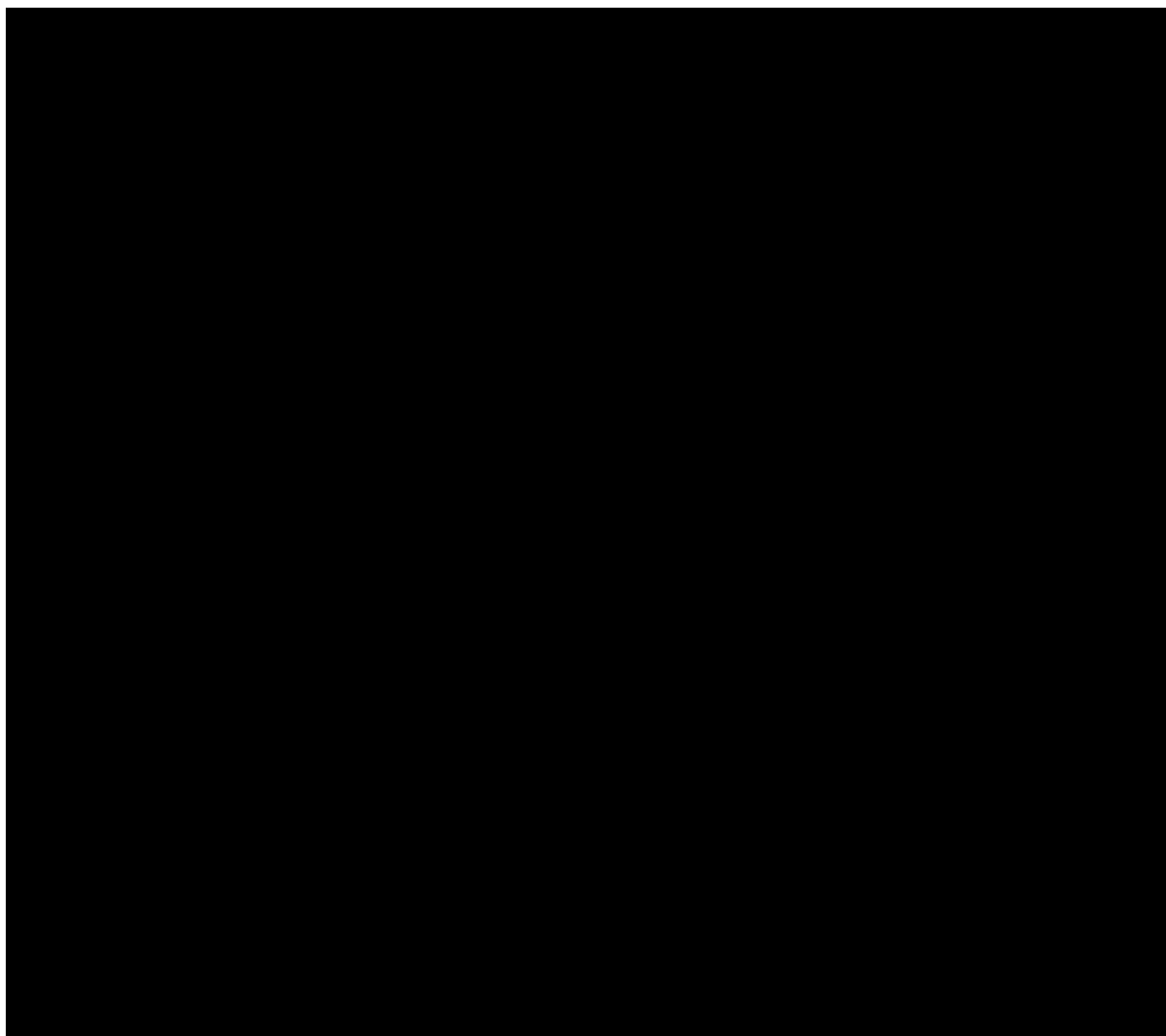
niez odpowiadającą wynikom innych badań klinicznych w ponad 3-letnim horyzoncie obserwacji. Inne krzywe parametryczne znacznie słabiej odzwierciedlały przebieg leczenia. W związku z powyższym parametryczne krzywe przeżycia inne niż log-logistyczna nie pozwalają na realistyczne i wiarygodne oszacowanie wyników.

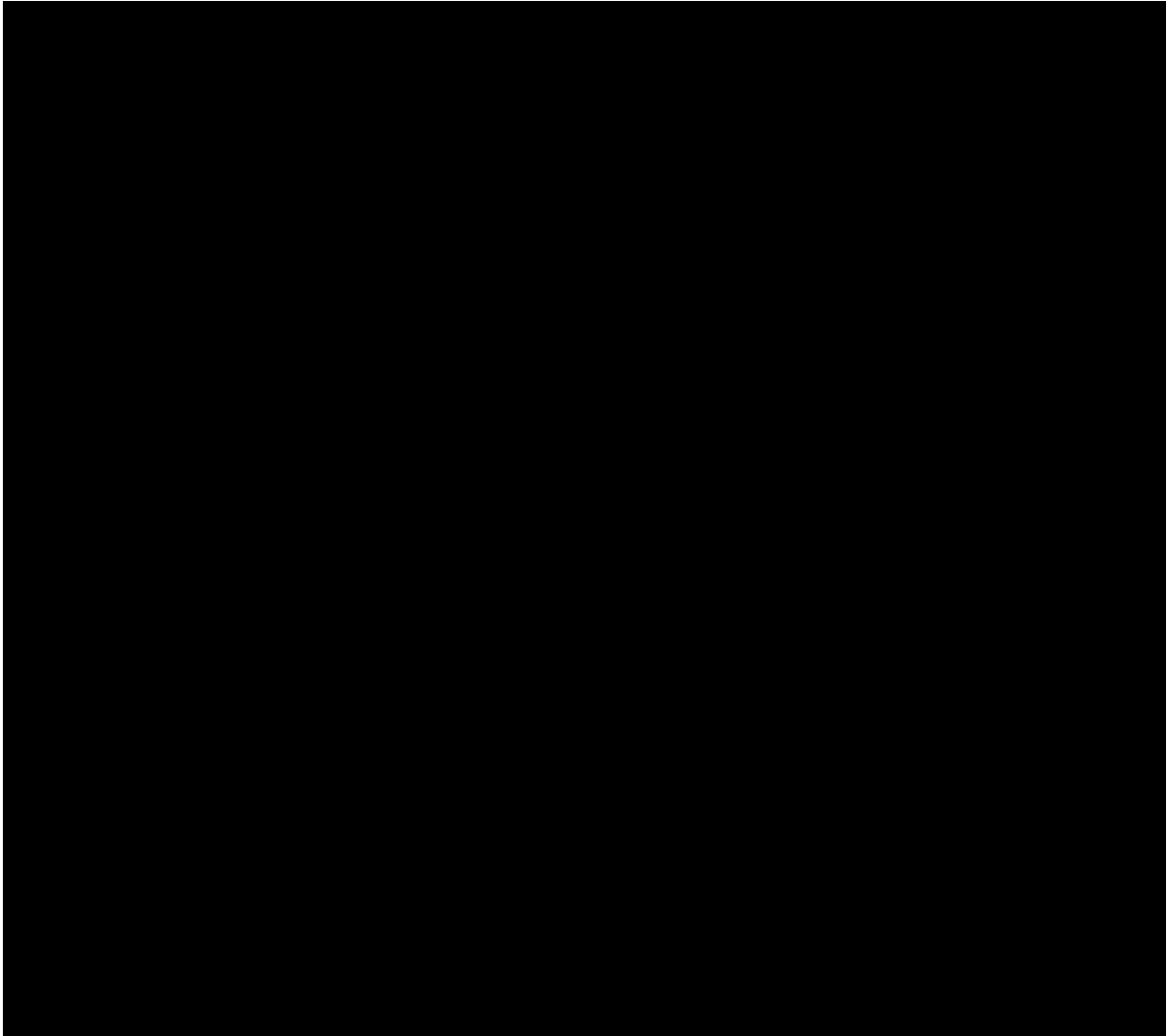
W przypadku pozostałych parametrów rozrzut niepewności wyników analizy ekonomicznej nie był znaczący.

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[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]

[Large redacted text block]

1.5.5. Wyniki analizy progowej, palbocyklib+ fulwestrant vs fulwestrant

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.5.6. Probabilistyczna analiza wrażliwości, palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant

Tabela 40 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, dla porównania palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant. W związku z bardzo zbliżonymi wynikami analizy podstawowej z perspektywy PPP i PPP+P, poniżej przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentki (PPP+P).

[Redacted Table Content]

[Redacted text block]

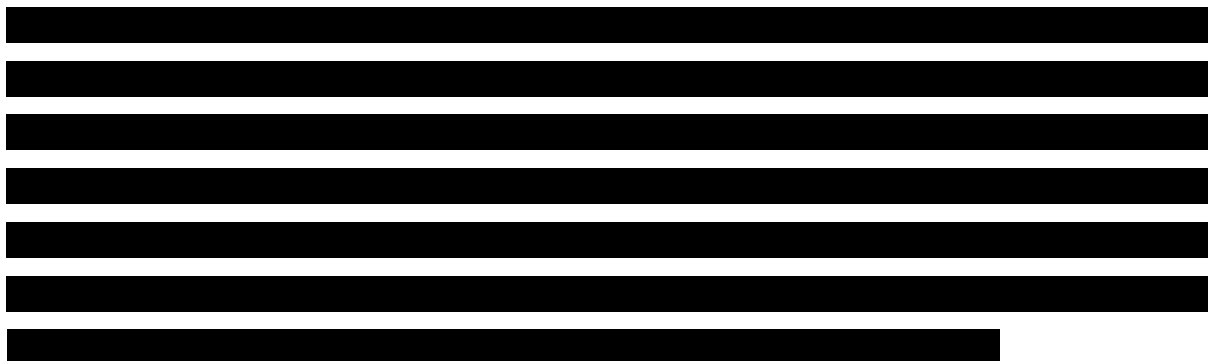
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.6. Wyniki analizy dodatkowej; technologie alternatywne: anastrozol, letrozol, eksemestan

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



The table content is completely redacted with black bars.

[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, palbocyklib+fulwestrant vs anastrozol, letrozol i eksemestan

Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (rozdział 3.3. od str. 3.)

W związku z bardzo dużą liczbą wyników aby uczynić tekst analizy przejrzystym szczegółowe wyniki obliczeń przedstawiono w załączniku w formie tabelarycznej (rozdziały 13.4.2. , 3.4.3. oraz 3.4.4. ; od str. 3.)

W analizie wrażliwości do analizy dodatkowej, podobnie jak to miało miejsce przy porównaniu palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant, największy wpływ na koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) posiadają 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+fulwestrant i terapią alternatywną skutkuje znaczącym wzrostem wyników.

Przyjęcie braku różnic w przeżyciu ogólnym nie jest realistycznym założeniem.

W analizie klinicznej (*AK Ibrance + fulwestrant 2017*) wykazano, że terapia skojarzona palbocyklib+fulwestrant znacząco (oraz istotnie statystycznie) wydłuża przeżycie bez progresji (PFS). Metaanalizy badań klinicznych wskazują, że wydłużenie czasu przeżycia bez progresji (PFS) znajduje przełożenie w wydłużeniu przeżycia całkowitego (*Beauchemin 2014, Bowater 2008, Burzykowski 2008, Hackshaw 2005, Matsubara 2011, Miksad 2008, Petrelli 2014, Sherrill 2008, Templeton 2015*), wobec czego zasadne jest przyjęcie, że pomimo braku istotności statystycznej w różnicy w przeżyciu całkowitym (OS), w realnej praktyce stosowanie terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant powinno wydłużyć przeżycie całkowite.

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 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 róż-

nic). 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. 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.

➤ Wartości parametrów krzywej przeżycia całkowitego (OS);

Wartości parametrów krzywych przeżycia całkowitego (OS) zostały wyznaczone w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania PALOMA-3, wyznaczone w horyzoncie czasowym nie przekraczającym 12 miesięcy (zdecydowana większość pacjentek przeżyła w tym horyzoncie). W związku z powyższym zakres zmienności wartości parametrów cechował się dużym zakresem zmienności. Należy jednak podkreślić, że parametryczna krzywa przeżycia całkowitego (OS) przyjęta w analizie głównej odpowiadała przebiegowi przeżycia całkowitego dla innych leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, co pozwala stwierdzić, że wartości parametrów parametrycznej krzywej przeżycia prowadzą do wiarygodnego prognozowania przeżycia całkowitego (OS).

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. W przypadku istotnego wpływu na wynik bardzo ważne jest aby niepewność odnośnie oszacowania wartości danego parametru ograniczyć do minimum, co zostało zapewnione w przebiegu wyboru parametrycznych krzywych przeżycia.

➤ Użyteczność w stanie modelu „Najlepsze leczenie podtrzymujące po progresji”.

Przyjęcie maksymalnej użyteczności w stanie modelu „Najlepsze leczenie podtrzymujące po progresji” skutkuje względnie znaczącym wzrostem kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Stan modelu „Najlepsze leczenie podtrzymujące po progresji” odpowiada etapowi choroby, w którym pacjentka poddana jest jedynie leczeniu zachowawczemu gdyż wyczerpane zostały potencjalnie skuteczne terapie aktywne w formie hormonoterapii lub chemioterapii. Należy

zatem oczekiwać (i co zostało potwierdzone przez przegląd systematyczny użyteczności *Paracha 2016*), że użyteczność w terminalnym etapie choroby będzie niższa od użyteczności odpowiadającej wcześniejszemu etapowi leczenia aktywnego. Przyjęta w analizie wrażliwości maksymalna użyteczność w stanie modelu „Najlepsze leczenie podtrzymujące po progresji” (0,6) była wyższa od użyteczności odpowiadającej leczeniu aktywnemu (0,59), co generalnie nie powinno mieć miejsca. W modelu przyjęto użyteczności najprecyzyjniej odpowiadające danym stanom modelu; zakres zmienności użyteczności wynikał z różnic w charakterystykach badanych populacji (*Paracha 2016*), wobec czego mogło dojść do sytuacji, w której maksymalna użyteczność potencjalnie do przyjęcia w stanie modelu „Najlepsze leczenie podtrzymujące po progresji” wyznaczona została w innym badaniu niż użyteczność przyjęta w stanie odpowiadającym uprzedniemu leczeniu aktywnemu.

Wobec powyższego wyniki dla rozważanego parametru modelu należy traktować jako wyniki pogładowe, badające 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 – w trakcie wyboru użyteczności dołożono starań aby zapewnić możliwie najwiarygodniejszy komplet danych wejściowych do modelu.

- Parametryczne krzywe przeżycia bez progresji (PFS); przyjęcie krzywych Gompertza oraz Weibulla skutkuje względnie dużym wzrostem wyników.

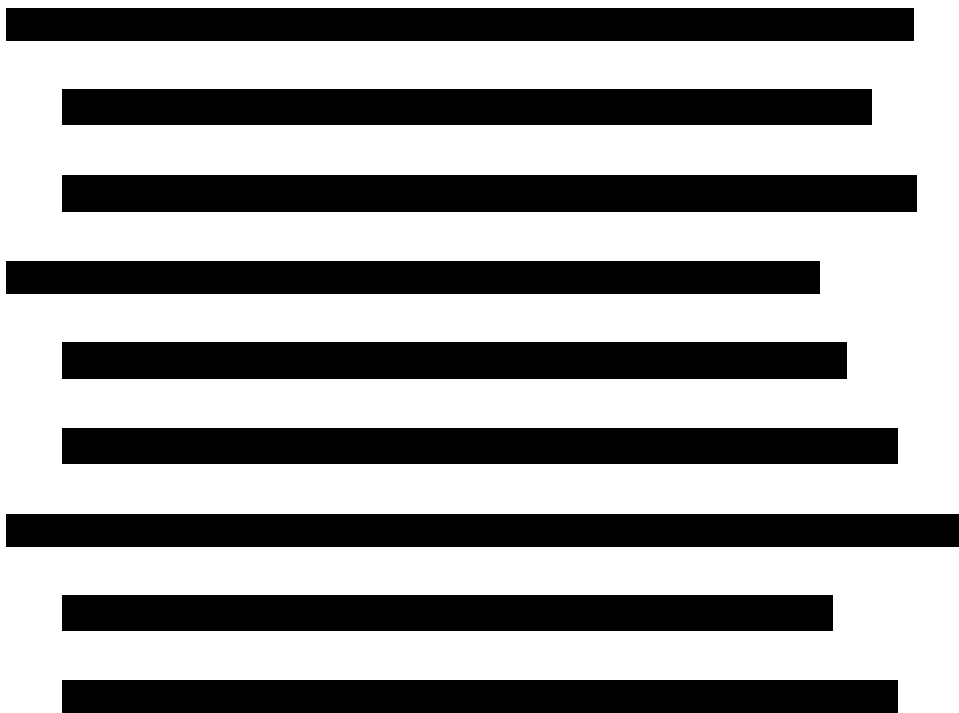
W analizie podstawowej przyjęto krzywą przeżycia log-normalną jako krzywą najlepiej dopasowaną do przebiegu krzywych Kaplana-Meiera w badaniu klinicznych PALOMA-3, jak również odpowiadającą wynikom badań klinicznych w ponad 3-letnim horyzoncie obserwacji. Inne krzywe parametryczne znacznie słabiej odzwierciedlały 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 tak znaczący.

1.6.3. Wyniki analizy progowej, palbocycylib+fulwestrant vs anastrozol, letrozol 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]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.7. Wyniki dodatkowej probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniającej palbocyklib+fulwestrant, fulwestrant, anastrozol, letrozol oraz eksemestan

[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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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, po progresji raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. 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 farmakoterapii/chemioterapii. 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. Przyjęcie braku różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant

W analizie klinicznej uzyskano wynik HR (hazard względny) dla OS =1,06 (95% CI: 0,48; 2,34) oraz HR dla PFS = 0,46 (95% CI: 0,36; 0,59) (*AKL Ibrance + fulwestrant 2017*). Przyjęcie, że PAL+FULW wydłuża przeżycie bez progresji bez wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego jest mało realne, gdyż wykazano, że poprawa PFS znajduje przełożenie w poprawie OS (*Beauchemin 2014, Bowater 2008, Burzykowski 2008, Hackshaw 2005, Matsubara 2011, Miksad 2008, Petrelli 2014, Sherill 2008, Templeton 2015*). Wobec powyższego w modelu przyjęto konserwatywnie brak różnic w OS. Należy wyraźnie zaznaczyć, że HR dla OS został wyznaczony dla bardzo krótkiego okresu obserwacji (nieprzekraczającego 12 miesięcy) wobec czego, przyjmowanie, że w długim okresie obserwacji terapii fulwestrantem pozwoli osiągnąć dłuższe przeżycie całkowite niż terapia skojarzona palbocyklib+fulwestrant nie jest mocno uzasadnione.

2. Dane o skuteczności (hazardy względne) dla porównania: palbocyklib+fulwestrant vs anastrozol, letrozol, eksemestan.

Analiza kliniczna *AKL Ibrance + fulwestrant 2017* dostarczyła dowodów na istotność statystyczną różnic w przeżyciu bez progresji pomiędzy terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant i komparatorami (anastrozol, letrozol, eksemestan). Natomiast analiza przeżycia całkowitego (OS) wskazała generalnie na przewagę terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant w porównaniu z komparatorami, przy czym różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Aktualny stan wiedzy pozwala na stwierdzenie, że brak różnic w przeżyciu ogólnym przy jednoczesnych różnicach w przeżyciu bez progresji, może nie być realistyczny. Wiele analiz wskazuje, że korzyść osiągnięta w przeżyciu 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 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.

3. Użyteczności.

Każdemu ze stanów modelu przypisano użyteczność stanu chorobowego zdrowia (odpowiadającą jakości życia). Użyteczności pochodzą z badania klinicznego PALOMA-3 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..

4. 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 zda-

rzeń niepożądanych. Przeprowadzone obliczenia wskazały, że wpływ zmian kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych na wyniki końcowe był bardzo mały.

5. Koszty leczenia po progresji choroby (2.-4. linia leczenia).

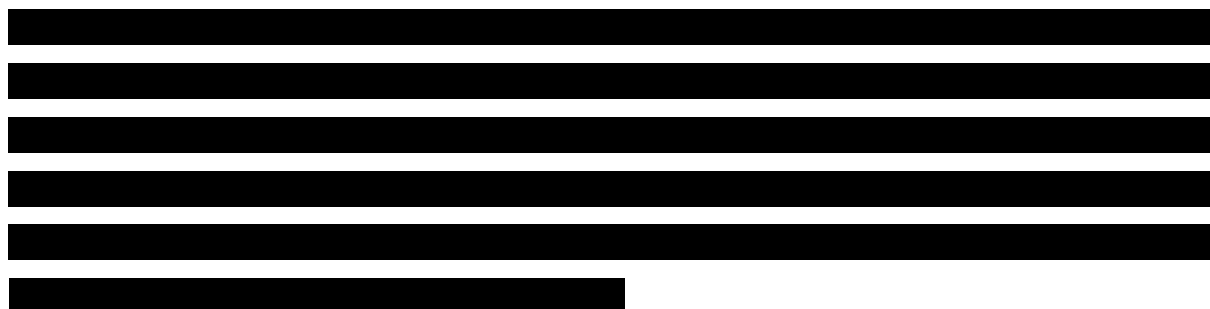
W modelowaniu dożywotnego przebiegu raka piersi uwzględniono możliwość zakwalifikowania się pacjentki do 2., 3. lub 4. linii leczenia w ramach leczenia zaawansowanego raka piersi. Odsetki pacjentek kwalifikujących się do leczenia poszczególnymi liniami oraz odsetki pacjentek stosujących poszczególne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

[REDACTED] 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. albo 2. linii leczenia oraz średni miesięczny koszt leczenia aktywnego. Wytyczne wskazują, że wybór schematów leczenia stosowanych w 2. lub w kolejnych liniach leczenia może zależeć od wyników uzyskanych we wcześniejszych liniach leczenia – w przypadku braku obiektywnej odpowiedzi lub braku długotrwałej stabilizacji pod wpływem wcześniejszych linii leczenia nie jest zasadne wdrożenie kolejnego/innego schematu hormonoterapii, lecz zasadne jest zastosowanie chemioterapii (*PTOK 2015a*). Terapia skojarzona palbocyklib+fulwestrant 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+fulwestrant na 2. lub kolejne linie leczenia, w modelu przyjęto identyczne ścieżki terapeutyczne dla terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant oraz dla komparatorów.

W deterministycznej analizie wrażliwości przeprowadzono modelowanie przyjmując alternatywne koszty 2. oraz kolejnych linii leczenia dla terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant albo dla komparatorów. Przeprowadzone obliczenia wskazały, że zmiany kosztu leczenia aktywnego po progresji wpływały na wyniki końcowe w bardzo małym stopniu.

1.9. Dyskusja

Metodyka analizy



Wnioskowane jest objęcie refundacją palbocycylibu (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 palbocycylibu (produkt leczniczy Ibrance) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe) po progresji raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.

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 dożywotnim (okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia wnioskowaną interwencją albo technologią alternatywną). Przebieg życia podzielono na stany chorobowe mogące wystąpić w przebiegu raka piersi:

- „Przeżycie bez progresji”: leczenie PAL+FULW/komparator;
- „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).

W niniejszej analizie interwencją była terapia skojarzona palbocyklib+fulwestrant (PAL+FULW):

- 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;
- fulwestrant w dawce 500 mg podawanej domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc.

Jako komparatory przyjęto następujące leki:

- analiza podstawowa (dla której dostępne są wyniki randomizowanego badania klinicznego PALOMA-3): fulwestrant (FULW), podawany w dawce 500 mg podawanej domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc;
- 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);
 - letrozol (LET), podawany doustnie w dawce 2,5 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, wnioskowanym programem lekowym oraz badaniami klinicznymi włączonymi do analizy klinicznej.

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. W modelu nie uwzględniono kosztów towarzyszących zarówno terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant, jak i terapii technologiami al-

ternatywnymi, gdyż koszty te nie wpłynęłyby istotnie na różnice w kosztach pomiędzy terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant i terapią alternatywą.

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 randomizowanego badania klinicznego (PALOMA-3), oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant. Dla porównania z anastrozolem, letrozolem i eksemestanem wykorzystano wyniki analizy pośredniej poprzez wspólne komparatory (*AKL Ibrance + fulwestrant 2017*).

Każdemu ze stanów modelu przypisano użyteczność stanu chorobowego zdrowia (odpowiadającą jakości życia). Użyteczności pochodziły z badania klinicznego PALOMA-3 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 progowi opłacalności (130 002 zł/QALY).

Wyniki analizy podstawowej

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1.10. Wnioski końcowe

- Wnioskowane jest wprowadzenie programu lekowego dla terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe), z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2, po progresji raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.
- W rzeczoney populacji na aktualną praktykę kliniczną składają się przede wszystkim hormonoterapie z zastosowaniem następujących leków: fulwestrant, letrozol, anastrozol, eksemestan oraz tamoksyfen (PTOK 2015a, ██████████).
- 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 fulwestrantem stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną, pozwalającą na istotne wydłużenie przeżycia bez progresji (PALOMA-3, AKL Ibrance + fulwestrant 2017).
- Randomizowane badanie kliniczne II fazy PALOMA-3 (Turner 2015) wykazało, że w porównaniu z terapią fulwestrantem terapia skojarzona palbocyklib+fulwestrant:
 - wydłuża przeżycie bez progresji (PFS) o ponad 5 miesięcy – z 3,8 miesiąca do 9,2 miesiąca.
- Metaanaliza sieciowa (AKL Ibrance + fulwestrant 2017) wskazała na przewagę terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant w porównaniu z anastrozolem, letrozolem i eksemestaniem:

- wydłuża przeżycie bez progresji (PFS): HR wyniósł 0,36 (95% CI: 0,27; 0,50) w porównaniu z anastrozolem oraz 0,30 (95% CI: 0,17; 0,54) w porównaniu z eksemestanem;
 - wydłuża przeżycie całkowite (OS): HR wyniósł 0,88 (95% CI: 0,39; 2,00) w porównaniu z anastrozolem oraz 0,93 (95% CI: 0,40; 2,17) w porównaniu z letrozolem.
- Poprawa wyników w zakresie przeżycia bez progresji znajduje przełożenie w poprawie jakości życia pacjentek chorych na raka piersi (*Paracha 2016*).
 - Terapia skojarzona palbocycylib+fulwestrant cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (*Turner 2015, ██████████, AKL Ibrance + fulvestrant 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 palbocycylib+fulwestrant wiąże się mniejsze prawdopodobieństwo progresji w porównaniu do terapii fulwestrantem. ██████████

[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 dzielenia ryzyka.

2. Piśmiennictwo

- AKL Ibrance + fulwestrant 2017** [redacted] Ibrance (palbocycylib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po poprzedniej hormonoterapii. Kraków, 2017 r. Praca niepublikowana. Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ibrance (palbocycylib)
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Ibrance + fulwestrant 2017** [redacted] Ibrance (palbocycylib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po poprzedniej hormonoterapii. Kraków, 2017 r. Praca niepublikowana. Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ibrance (palbocycylib).
- Beauchemin 2014** Beauchemin C., Cooper D., Lapierre M.-E. i in., Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer, *Onco Targets Ther.* 2014 Jun 18;7:1101-10.
- 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/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.
- 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.
- Campos 2009** Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer.* 2009 Feb;9(1):39-44.
- Chia 2008** Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, Fein L, Romieu G, Buzdar A, Robertson JF, Brufsky A, Possinger K, Rennie P, Sapunar F, Lowe E, Piccart M. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26(10):1664-1670.
- ChPL Aromek** Charakterystyka produktu leczniczego Aromek. Dostęp online: http://leki.urpl.gov.pl/files/Aromek_tablpowl_25mg.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.

- ChPL Atrozol** Charakterystyka produktu leczniczego Atrozol. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12839>, data dostępu 28.03.2017 r.
- ChPL Etadron** Charakterystyka produktu leczniczego Etadron (eksemestan). Dostęp online: http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Etadron.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- ChPL Faslodex** European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Faslodex (fulwestrant). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000540/WC500021174.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- ChPL Ibrance** European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Ibrance (palbocycylib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- ChPL Tamoxifen-Egis** Charakterystyka produktu leczniczego Tamoxifen-Egis. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8187>, data dostępu 28.03.2017 r.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Di Leo 2010** Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JP, Sapunar F, Martin M. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4594-4600.
- Di Leo 2014** Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Malorni L, Garnett S, Rukazentov Y, Martin M. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(1):djt337.
- Färkkilä 2011** Färkkilä N, Roine R, Jahkola T, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health State Utilities in Breast Cancer. November 2011 Volume 14, Issue 7, Page A459.
- Färkkilä 2014** Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. *Qual Life Res.* 2014 May;23(4):1387-94.
- Finn 2015** Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):25-35.
- Finn 2016** Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-1936.
- GUS 31/10/2016** Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp online: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow->

i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html, data dostępu 31.10.2016

- GUS_CPI 2013** 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.
- Howell 2002** Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, Vergote I, Erikstein B, Webster A, Morris C. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 15;20(16):3396-403.
- Howell 2005** Howell A, Pippin J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, Come SE, Osborne CK, Robertson JF. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2005 Jul 15;104(2):236-9.
- 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.
- Johnston 2013** Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, Im YH, Braybrooke JP, Brunt AM, Cheung KL, Jyothirmayi R, Robinson A, Wardley AM, Wheatley D, Howell A, Coombes G, Sergenson N, Sin HJ, Folkler E, Dowsett M, Bliss JM. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(10):989-998.
- Koziarkiewicz 2013** Koziarkiewicz 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.
- Koziarkiewicz 2014** Koziarkiewicz 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.
- 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 miękkich, 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, Schwenkgenks 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.
- Miksad 2008** Miksad R. A., Zietemann V., Gothe R. i in., Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer, International Journal of Technology Assessment in Health Care, 24:4 (2008), 371-383.
- 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.
- 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 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/0-nfz/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.
- NFZ_JGP S06** Statystyka JGP dla grupy S06 za rok 2015. Dostęp online: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=_uANF4iLuhI%3d, data dostępu 17.01.2017.
- 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.
- 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.
- Ohno 2010** Ohno S, Rai Y, Iwata H, Yamamoto N, Yoshida M, Iwase H, Masuda N, Nakamura S, Taniguchi H, Kamigaki S, Noguchi S. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol* 2010; 21(12):2342-2347.
- Osborne 2002** Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, Gertler SZ, May JT, Burton G, Dimery I, Webster A, Morris C, Elledge R, Buzdar A. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women

with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 15;20(16):3386-95.

- 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.
- 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.
- Pritchard 2010** Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, Mauriac L, Cardoso F, Chang J, Panasci L, Ianuli C, Kahan Z, Fukase K, Lindemann JP, Macpherson MP, Neven P. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(2):453-461.
- Program PAL+FULW** Wnioskowany projekt programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C 50)”, leczenie palbocyclobem w skojarzeniu z fulwestrantem. Dokument udostępniony przez wnioskodawcę.
- Program PAL+FULW** Wnioskowany projekt programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C 50)”, leczenie palbocyclobem w skojarzeniu z letrozolem. Dokument udostępniony 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.
- Robertson 2003** Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, Kleeberg UR, Come SE, Vergote I, Gertler S, Buzdar A, Webster A, Morris C. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2003 Jul 15;98(2):229-38.
- Rose 2003** Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, Johnson S, Caicedo JJ, Gervasio H, Manikhas G, Ben Ayed F, Burdette-Radoux S, Chaudri-Ross HA, Lang R. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer.* 2003 Nov;39(16):2318-27.

- 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.
- Turner 2015** Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):209-19.
- 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.
- Xu 2011** Xu B, Jiang Z, Shao Z, Wang J, Feng J, Song S, Chen Z, Gu K, Yu S, Zhang Y, Wang C, Zhang F, Yang J. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jan;67(1):223-30.
- Zhang 2016** Zhang Q, Shao Z, Shen K, Li L, Feng J, Tong Z, Gu K, Wang X, Xu B, Sun G, Chen H, Rukazenkov Y, Jiang Z. Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, double-blind registrational trial in China. *Oncotarget* 2016; 7(35):57301-57309.

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 • 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 • analiza kosztów • modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich
[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+fulwestrant, letrozol, anastrozol i eksemestan.

Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki zdrowotne zdyskontowane), palbocyklib+fulwestrant, fulwestrant, anastrozol, letrozol i eksemestan.

Wynik zdrowotny	Palbocyklib +fulwestrant	Fulwestrant	Anastrozol	Letrozol	Eksemestan
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	1,753	1,546	1,421	1,488	1,407
Lata życia bez progresji (PF-LY)	1,493	0,633	0,492	0,633	0,413
Lata życia (LY)	2,717	2,717	2,523	2,605	2,523

Tabela przedstawia wyniki modelowania.

3.3. Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

3.3.1. Porównanie palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant

Tabela 44. Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości, palbocyklib+fulwestrant vs fulwestrant.

№	Parametr	Wartość		
		Palbocyklib+fulwestrant	Fulwestrant	Wartość referencyjna
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

№				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

3.3.2. Porównanie palbocyklib+fulwestrant vs anastrozol

Tabela 45. Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości, palbocyklib+fulwestrant vs anastrozol.

№				
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				

№	Nazwa	Wartość		
		Wzrost	Ciężar ciała	Wiek
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

3.3.3. Porównanie palbocyklib+fulwestrant vs letrozol

Tabela 46. Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości, palbocyklib+fulwestrant vs letrozol.

№	Nazwa	Wartość		
		Wzrost	Ciężar ciała	Wiek
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

3.3.4. Porównanie palbocyklib+fulwestrant vs eksemestan

Tabela 47. Zestawienie parametrów modyfikowanych w deterministycznej analizie wrażliwości, palbocyklib+fulwestrant vs eksemestan.

3.4. Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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	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]	
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]	

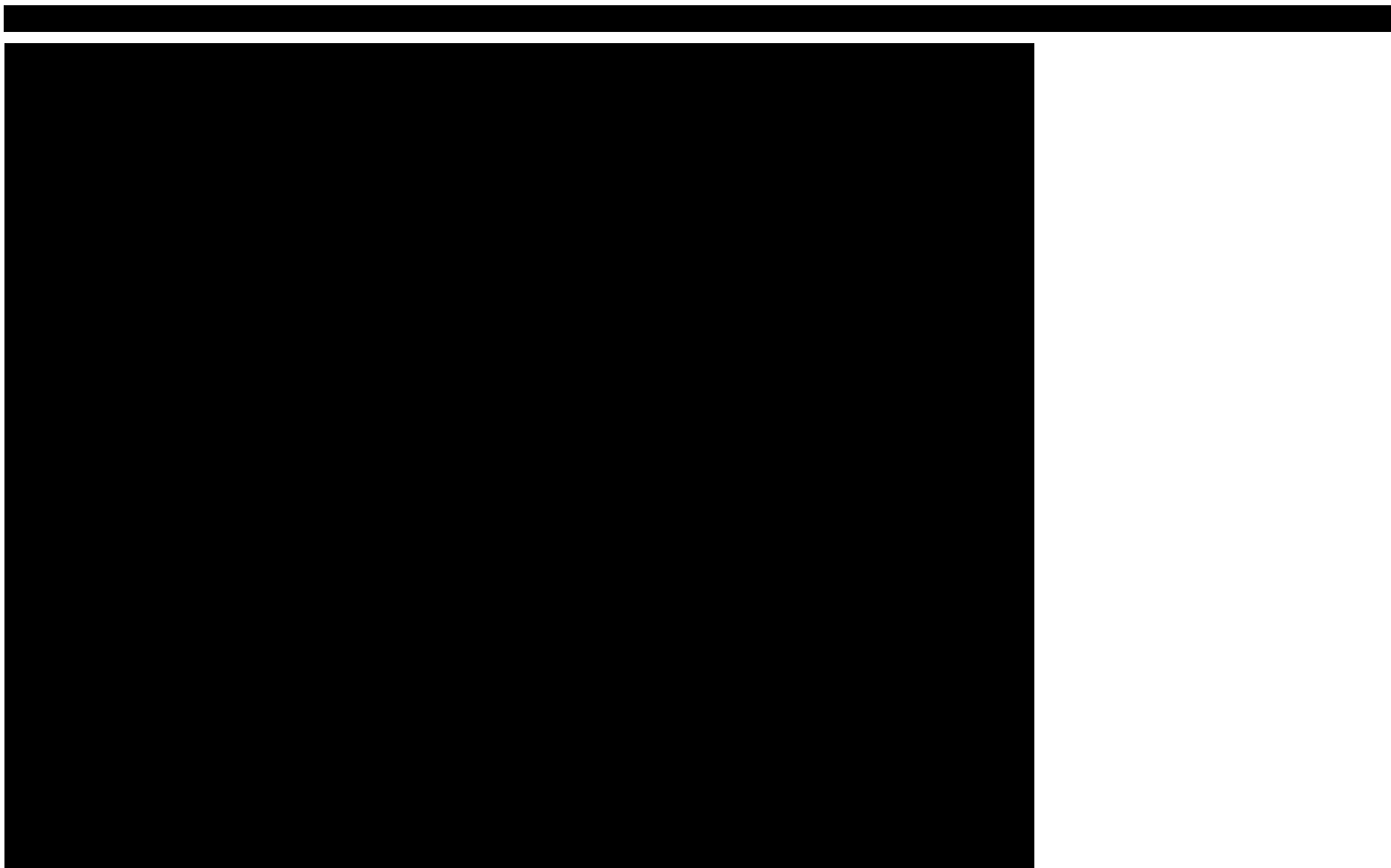
Lp	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik				Zmiana
		1	2	3	4	1	2	3	4	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]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

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]	

1

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				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]

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											

Lp	Imię i nazwisko	Leczenie				Wynik				Data ostatniej wizyty
		Typ	Stadium	Przebieg	Wskazania	Skuteczność	Tolerancja	Wzrost	Waga	
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]



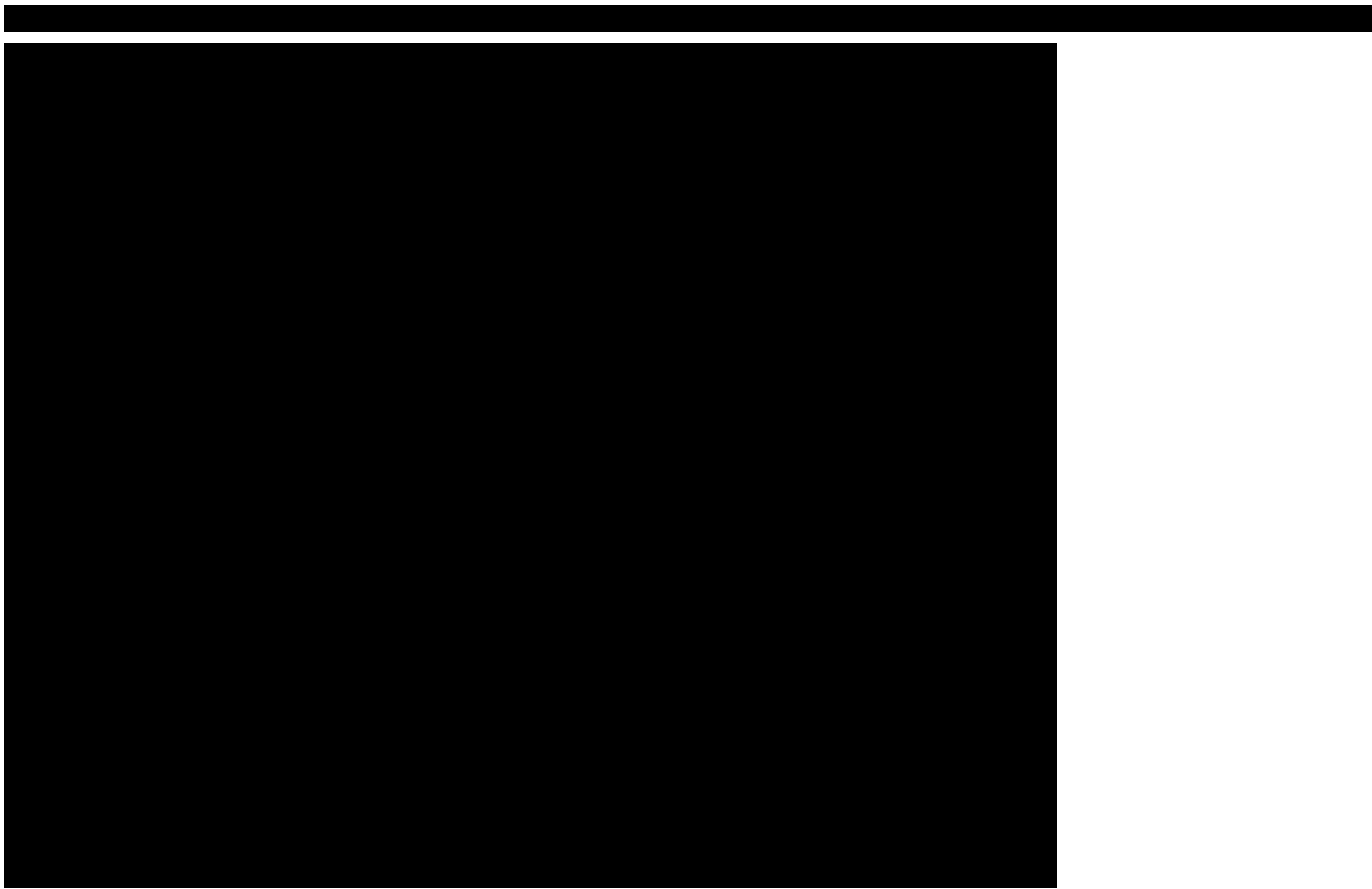


[Redacted Table]

Lp	Imię i nazwisko	Charakterystyka choroby				Leczenie				Data ostatniej obserwacji	Status
		Wiek	Wzrost	Waga	CIężar choroby	Przedleżenie	Przedleżenie	Przedleżenie	Przedleżenie		
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	Charakterystyka choroby				Leczenie				Data ostatniej obserwacji
		Wiek	Stan zdrowia	Przedmiotowe badania	Przedmiotowe badania	Przedmiotowe badania	Przedmiotowe badania	Przedmiotowe badania	Przedmiotowe badania	
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				Leczenie				Lp	Imię i nazwisko
		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]

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]	

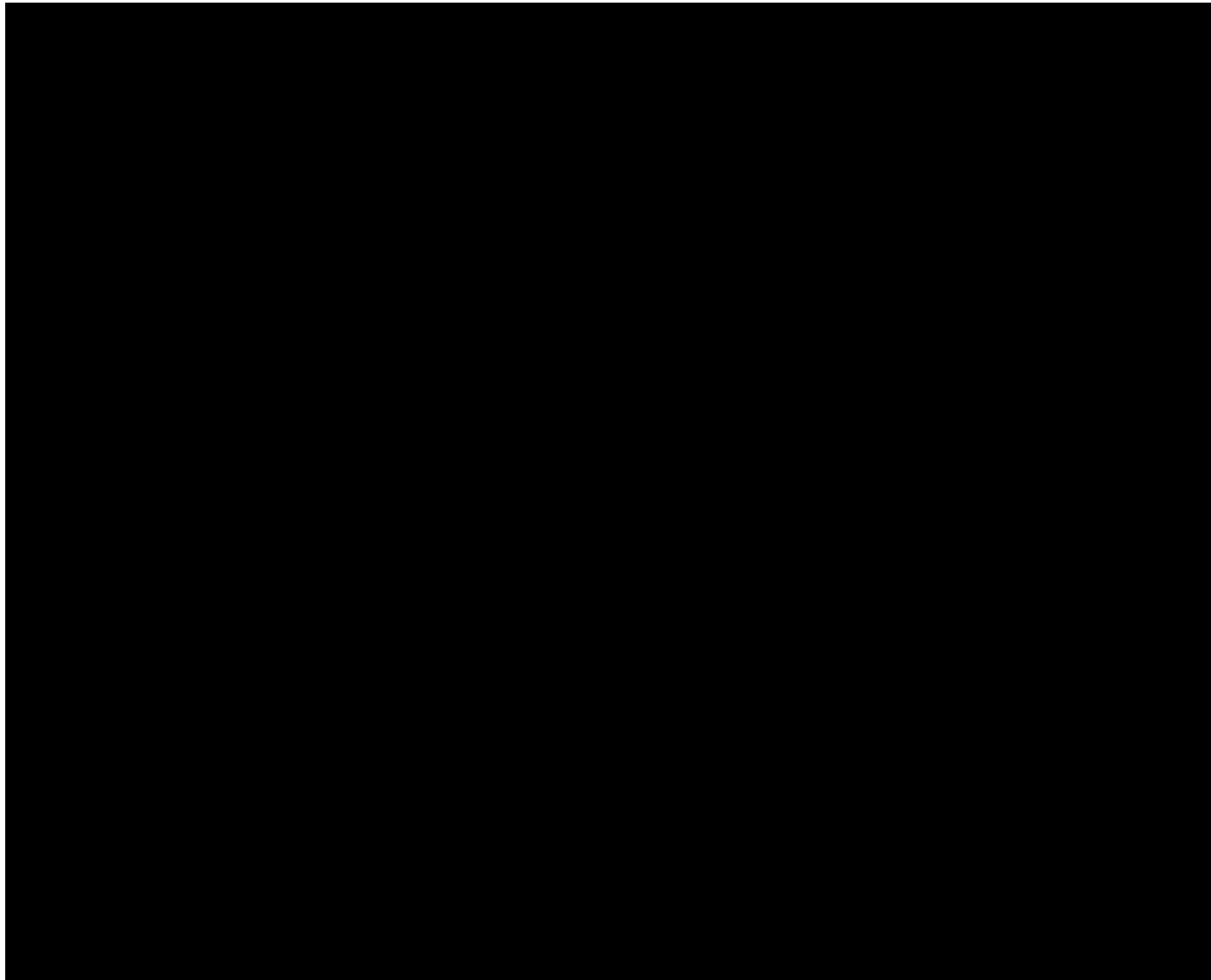




Lp	Imię i nazwisko	Przebieg choroby				Leczenie				Data ostatniej obserwacji
		Wzrost	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała	Przedmiotowe leczenie	Przedmiotowe leczenie	Przedmiotowe leczenie	Przedmiotowe leczenie	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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	Przebieg choroby				Leczenie				Data ostatniej obserwacji
		Wzrost	Waga	CIężar ciała	CIężar ciała	Przedmiotowe leczenie	Przedmiotowe leczenie	Przedmiotowe leczenie	Przedmiotowe leczenie	
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	Przebieg choroby				Leczenie				Data ostatniej oceny
		Charakterystyka	Stadium	Przerzuty	Przebieg	Terapia	Skuteczność	Wzrost	Waga	
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]	
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]	





3.5. Szczegółowe wyniki analizy progowej

		Ibrance + Fulvestrant				Fulvestrant			
Strata	N	ORR		OS		ORR		OS	
		95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									

Lp	Imię i nazwisko	Przed rozpoczęciem leczenia				Po zakończeniu leczenia			
		Waga (kg)	CI (mmHg)	HR (b/min)	HR (b/min)	Waga (kg)	CI (mmHg)	HR (b/min)	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]

1

Lp	Imię i nazwisko	Przed rozpoczęciem leczenia				Po zakończeniu 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]

Lp	Imię i nazwisko	Przebieg choroby				Leczenie			
		Charakterystyka	Stadium	Przerzuty	Przebieg	Przedmiotowe	Przedmiotowe	Przedmiotowe	Przedmiotowe
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]

ID	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]

3.6.

[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 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]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

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 78, str. 3; Tabela 79, str. 3; Tabela 80, str. 3; Tabela 81, 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 70).

Tabela 70. 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

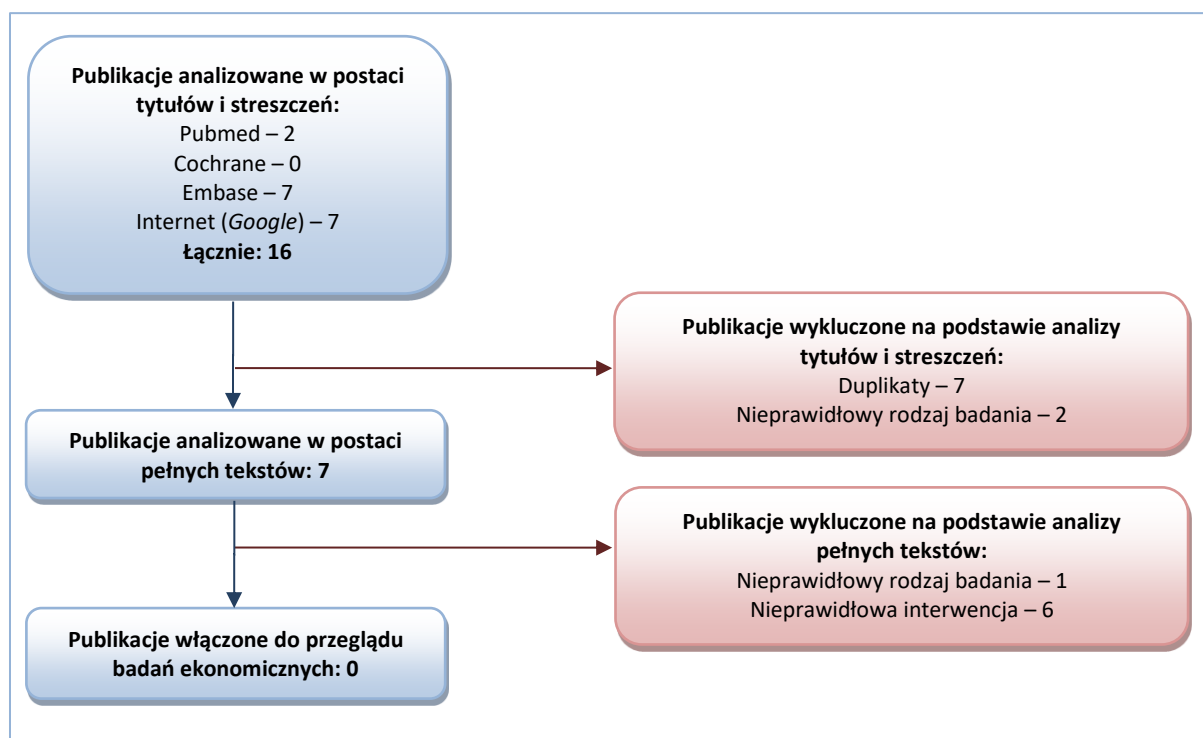
W toku przeprowadzonego przeglądu baz publikacji medycznych oraz zasobów internetu odnaleziono 16 rekordów potencjalnie zawierających wyniki analizy ekonomicznej dla palbocyklibu we wskazaniu leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Analizie pełnych tekstów poddano 7 publikacji; na tym etapie wyłączono:

- jedną publikację; publikacja *Masaquel 2016* nie przedstawia wyników analizy ekonomicznej;
- 6 publikacji przedstawiających analizę ekonomiczną dla terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol: *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.

Wszystkie odnalezione publikacje dotyczyły terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol, tj. nie odnaleziono analizy ekonomicznej oceniającej kosztową efektywność terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant.

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 wskazanym leczeniu zaawansowanego raka piersi.



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 chorych na zaawansowanego raka piersi, 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 (1/2 linia leczenia zaawansowanego raka piersi oraz kolejne linie leczenia, najlepsze leczenie podtrzymujące, opieka paliatywna).

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 78, str. 3; Tabela 79, str. 3; Tabela 80, str. 3; Tabela 81, 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 71 przedstawia wszystkie kryteria wykluczenia.

Tabela 71. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu (1/2 linia leczenia zaawansowanego raka piersi oraz kolejne linie leczenia, najlepsze leczenie podtrzymujące, opieka paliatywna).

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, a także opieka paliatywna.

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.

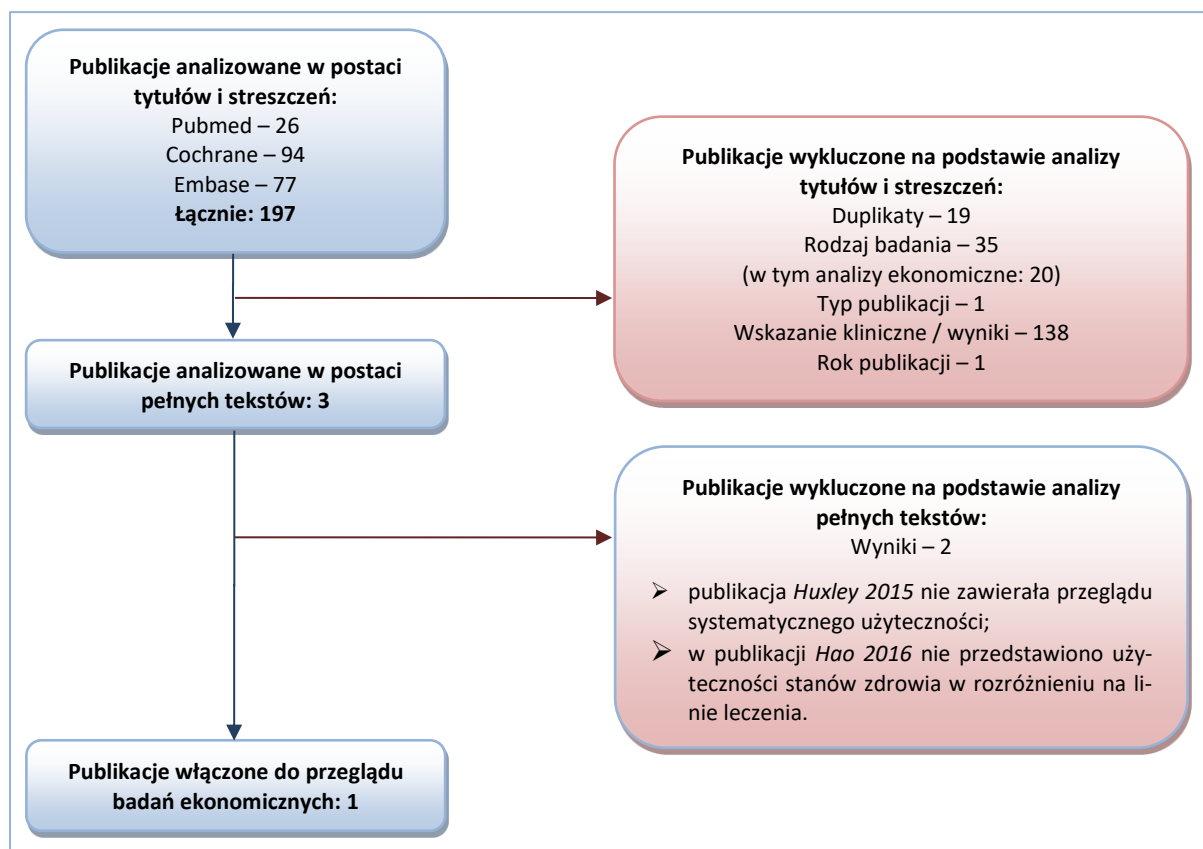


Tabela 72 (str. 3.) zestawia podstawowe informacje o metodologii przeglądu systematycznego *Paracha 2016*. Tabela 73 (str. 3.) przedstawia wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od linii leczenia u chorych na raka piersi. Przedstawione zostały użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem pośrednich pomiarów opartych na preferencjach (według listy narzędzi zalecanych przez agencje

oceny technologii medycznych NICE, SMC, CADTH lub PBAC: EQ-5D, HUI2 i HUI3, AQoL i AQoL2, 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 74 (str. 3.) zawiera użyteczności przedstawione w przeglądzie systematycznym *Paracha 2016*, dotyczące zdarzeń niepożądanych.

Tabela 72. 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 73. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym Paracha 2016: stany zdrowia modelu – 1. linia leczenia i linie następane

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: 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</i> /Finlandia	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 74. 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 75 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, ból pleców, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, zmęczenie; na podstawie badania PALOMA 3: *Tunner 2015*).

Tabela 75. 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 (<i>Ługowska 2012, Szkultecka-Debek 2014a, Szkultecka-Debek 2014b</i>)
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 wyłączone 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 (co najmniej 2. 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 dotyczącym przebiegu zaawansowanego raka piersi (co najmniej 2. linia leczenia zaawansowanego raka piersi, najlepsze leczenie podtrzymujące, opieka paliatywna).

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 82, str. 3. Tabela 83, str. 3, Tabela 84, 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 76 przedstawia wszystkie kryteria wykluczenia.

Tabela 76. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania kosztów leczenia raka piersi w Polsce (co najmniej 2. 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 co najmniej 2. linii leczenia
Wyniki	Publikacje nie przedstawiające danych kosztowych z wyszczególnieniem kosztu leczenia zaawansowanego raka piersi w co najmniej 2. 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 (co najmniej 2. 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 co najmniej 2. linię leczenia zaawansowanego raka piersi.

Analizie pełnych tekstów poddano 5 publikacji. Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wyłącznie 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 1. 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 77 (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 (co najmniej 2. linia leczenia zaawansowanego raka piersi).

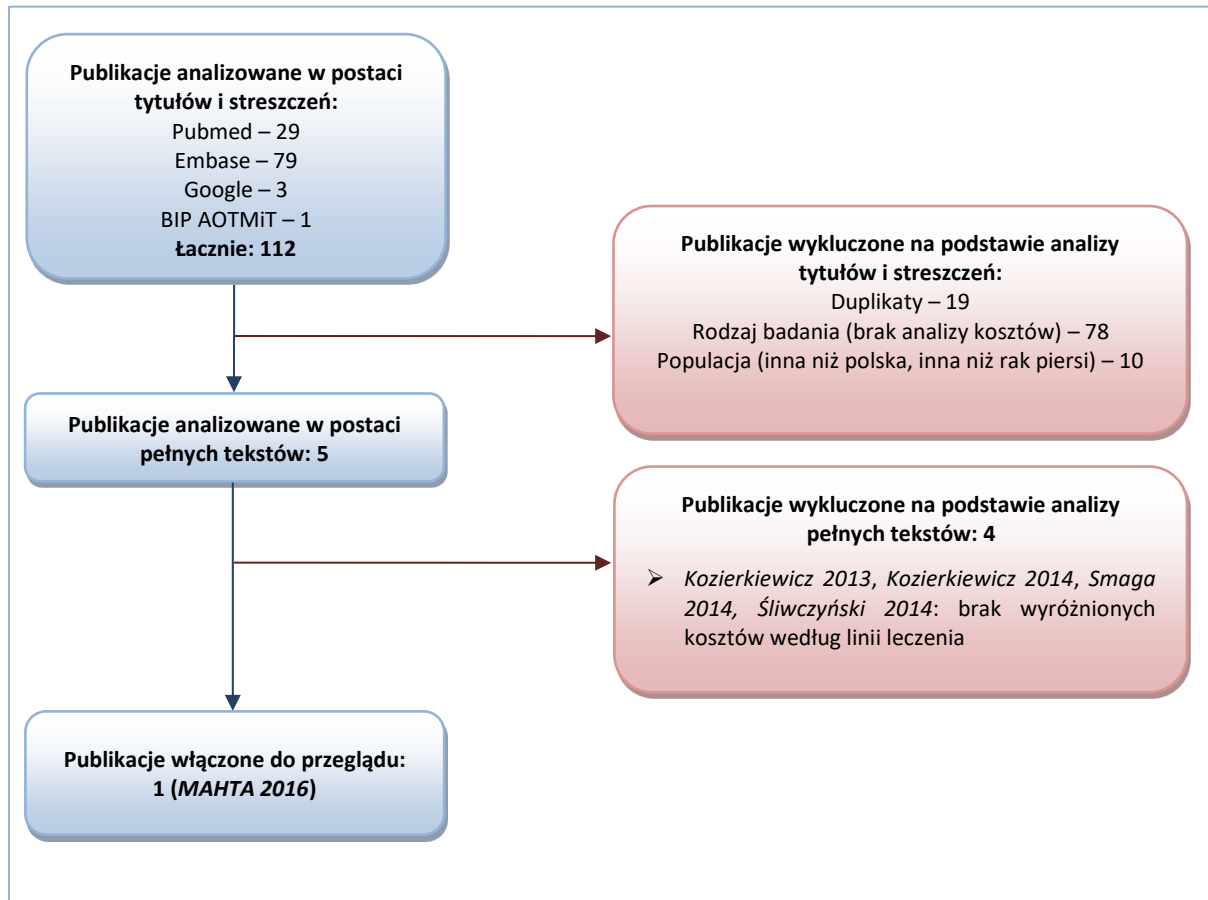


Tabela 77. Metodyka oszacowania kosztów leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi w ramach 2. oraz kolejnych linii leczenia – analiza ekonomiczna MAHTA 2016.

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 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla palbocycylibu 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 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla palbocycylibu 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	'palbociclib':ab,ti AND [embase]/lim	369
#11	'palbociclib'/exp AND [embase]/lim	1 126
#10	'palbociclib'/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 80. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla palbocycylibu 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 81. Strategia dodatkowego wyszukiwania analiz ekonomicznych i raportów HTA dla palbocycylibu 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 palbocycylibu we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi. Przeszukano trzy pierwsze strony z wynikami (tj. trzydzieści pierwszych wyników wyszukiwania).
Data ostatniego wyszukiwania: 03 marca 2017 r.

* Sprawdzono 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 82. 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-żyteczność"[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-żyteczność"[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-żyteczność"[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 83. 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-úyteczność':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 84. 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 85. 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.

<p>Etap programu lekowego</p>	<p>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)</p>	<p>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)</p>	<p>Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<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>
<p>Monitorowanie programu</p> <p>[Redacted]</p>	<p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; poziom kreatyniny; poziom AlAT; poziom AspAT; stężenie bilirubiny. <p>Badania przeprowadzane co trzy podania trastuzumabu:</p> <ol style="list-style-type: none"> USG jamy brzusznej; RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca); scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); EKG. 	<p>1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:</p> <ol style="list-style-type: none"> raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii 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> <ol style="list-style-type: none"> USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej 9w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian) 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> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi a rozmazem; oznaczenie stężenia kreatyniny; oznaczanie aktywności AlAT; oznaczenie aktywności AspAT; oznaczenie stężenia bilirubiny. oznaczenie stężenia sodu; oznaczenie stężenia potasu; 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> <ol style="list-style-type: none"> USG lub KT jamy brzusznej, 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)
[Redacted]	[Redacted]		<p>tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p> <p>c) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>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):</p> <p>a) EKG,</p> <p>b) ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca)</p>	<p>5) nie nadziei niż co 6 miesięcy:</p> <p>a) scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych a przerzutami do kości).</p>

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

Tabela 87. 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 pozarejestacyjnych 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
Megestrolacetatas	Cachexan, zawiesina doustna, 40 ml	240 ml	5909990614608	128.0	117,72	123,61	138,29	138,29	Nowotwory złośliwe	-	ryczałt	6,40	131,89
Megestrolacetatas	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
Megestrolacetatas	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
Megestrolacetatas	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 pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
	powl., 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 88. 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. powl., 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 89. 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

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	Lametta, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991061111	46 385,00
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 91, str. 3.)

Tabela 90. 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 91, 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 91. 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 92. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Parametry związane z kosztami i zużyciem zasobów			
Wszystkie parametry kosztowe równe 0	Koszty z arkusza „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 palbocyklib+fulwestrant. Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów.	Potwierdzono
Zwiększenie ceny	palbociclib_packcost = cena z analizy podstawowej × 2	Zmniejszenie kosztów leczenia terapią skojarzoną palbocyklib+fulwestrant. Brak zmian w pozostałych kategoriach kosztów.	Potwierdzono
Parametry związane z użytecznością			
Wszystkie użyteczności równe 0	arkusz „Użyteczność”: F22, F24, F42, F44 = 0	Wyniki w postaci QALY równe 0.	Potwierdzono
Wszystkie użyteczności równe 1	arkusz „Użyteczność”: F22, F24, F42, F44 = 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”: F22, F24, F42, F44 = 0	Uzyskane QALY równe liczbie lat życia bez progresji (w arkuszu „Results CEA”)	Potwierdzono
Parametry związane ze skutecznością			
Brak różnic w OS.	Arkusz: „Survival data”, komórki: I45, I47, I49, I51 = 1	Brak różnic wynikach zdrowotnych „lata życia” pomiędzy interwencją i komparatorami.	Potwierdzono
Brak różnic w PFS i OS.	Arkusz: „Survival data”, komórki: I45, I47, I49, I51 = 1 komórki: E45, E47, E49, E51 = 1	Brak różnic wynikach zdrowotnych „lata życia bez progresji” pomiędzy interwencją i komparatorami.	Potwierdzono
Zwiększenie hazardu względnego (HR) dla przeżycia bez progresji (PFS)	Arkusz: „Survival data”, komórki: E45, E47, E49, E51 = 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

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
		rów).	
Zwiększenie hazardu względnego (HR) dla przeżycia całkowitego (OS)	Arkusz: „Survival data”, komórki: I45, I47, I49, I51 = 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. Wszystkie użyteczności równe 1.	Arkusz: „Survival data”, komórki: E45, E47, E49, E51 = 1; I45 I47, I49, I51 = 1 arkusz „Użyteczność”: 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 content]

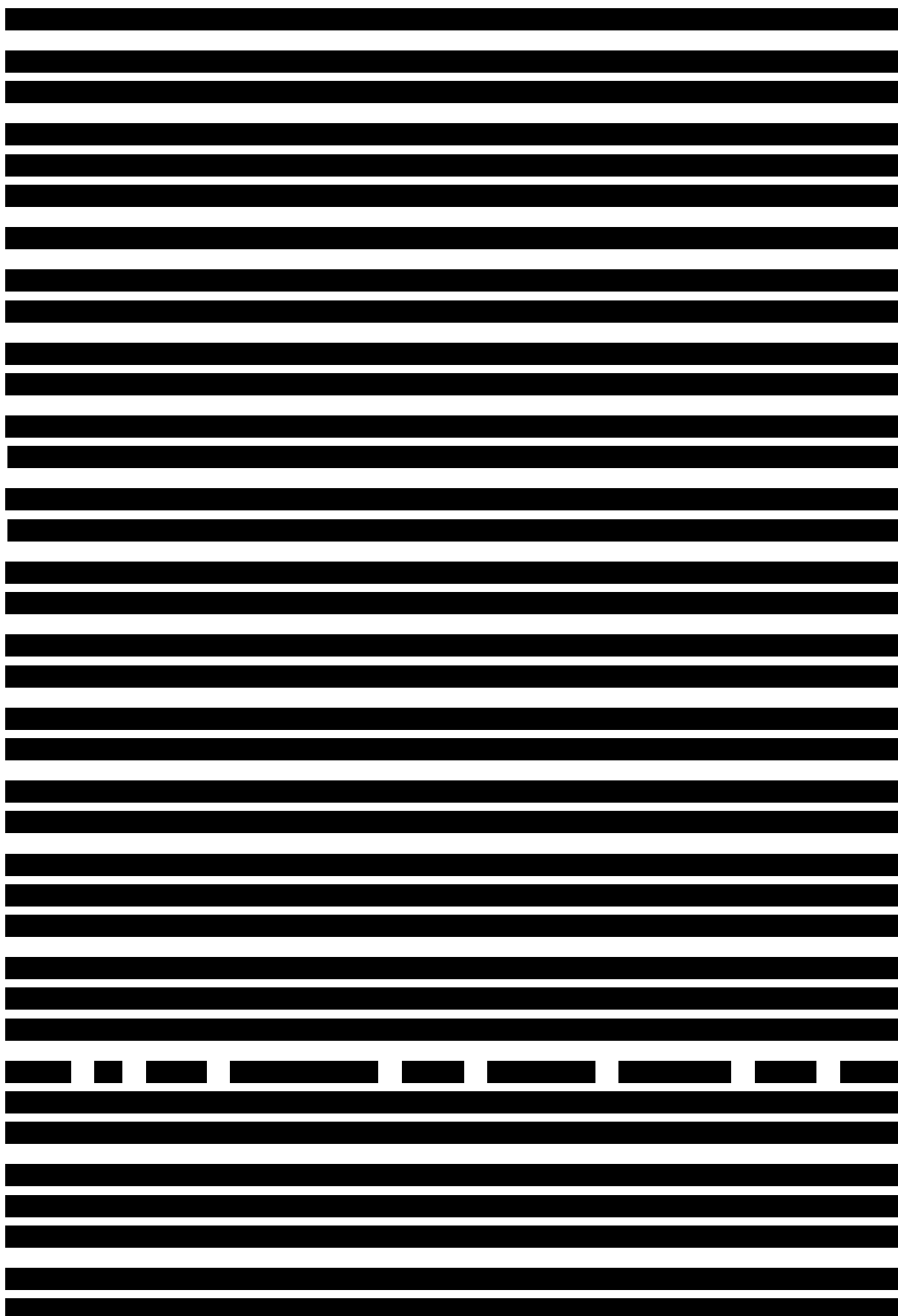
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.18. Spis wykresów



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