

ANALIZA EKONOMICZNA

RYBOCYKLIB (KISQALI®) W TERAPII I LINII U PACJENEK PO MENOPAUZIE, Z HER2-UJEMNYM, LOKALNIE ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM, HORMONOWRAŻLIWYM RAKIEM PIERSI

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: listopad 2017

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory	16
1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów	16
1.4.2. Letrozol	17
1.4.3. Tamoksyfen	17
1.4.4. Anastrozol	18
1.4.5. Eksemestan	19
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	19
2. METODYKA	22
2.1. Technika analityczna	22
2.2. Struktura modelu	23
2.3. Populacja docelowa	25
2.4. Porównywane interwencje	25
2.5. Perspektywa analizy	25
2.6. Horyzont czasowy analizy	25
2.7. Efekty zdrowotne	26
2.8. Koszty	26
2.9. ██████████	26
2.10. Dyskontowanie	27
2.11. Korekta połowy cyklu	27
2.12. Próg opłacalności	27
2.13. Analiza wrażliwości	28
3. DANE ŹRÓDŁOWE	30
3.1. Charakterystyka populacji	30
3.2. Efektywność interwencji	30
3.2.1. Podejście do modelowania	30

3.2.2.	Przeżycie wolne od progresji	32
3.2.3.	Przeżycie całkowite.....	39
3.2.4.	Odpowiedź na leczenie	47
3.3.	Czas trwania terapii.....	48
3.4.	Działania niepożądane.....	51
3.5.	Użyteczności stanów zdrowia	52
3.6.	Koszty.....	59
3.6.1.	Koszty leków	59
3.6.2.	Koszty podania leków	62
3.6.3.	Koszty monitorowania terapii	63
3.6.4.	Koszty kolejnych linii	64
3.6.5.	Koszty opieki terminalnej	77
3.6.6.	Koszty leczenia działań niepożądanych.....	77
4.	WYNIKI	82
4.1.	Wyniki zdrowotne	82
4.2.	Wyniki ekonomiczne	82
4.2.1.	Perspektywa NFZ.....	82
4.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	86
4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	90
4.3.1.	Perspektywa NFZ.....	90
4.3.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	94
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	100
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	100
5.2.	Wyniki.....	102
5.2.1.	Perspektywa NFZ.....	102
5.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	106
5.3.	Podsumowanie analizy wrażliwości	110
6.	WALIDACJA.....	111
6.1.	Walidacja wewnętrzna	111
6.2.	Walidacja konwergencji.....	111
6.3.	Walidacja zewnętrzna	113
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	114
8.	OGRANICZENIA.....	118
9.	DYSKUSJA	119

10. BIBLIOGRAFIA	121
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	126
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	132
ANEKS A.....	135
A.1. Strategie wyszukiwania.....	135
A.1.1. Analizy ekonomiczne	135
A.1.2. Użyteczności.....	136
A.2. Koszty jednostkowe leków	139
A.3. Wyniki dla porównania z ANS i EXE	148
■ ■■■■■.....	148
■ ■■■■■.....	148
■ ■■■■■.....	153
■ ■■■■■.....	163
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	170

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ANS	Anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
ER+/-	Obecność/brak receptorów estrogenowych
EWE	Ewerolimus
EXE	Eksemestan (<i>Exemestanum</i>)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>)
HER2-	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HR+	Hormonowrażliwy rak piersi
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HTH	Hormonoterapia
IA	Inhibitory aromatazy

ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LTR	Letrozol
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PALB	Palbocyklib
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)
PR+/-	Obecność/brak receptorów progesteronowych
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RBC	Rybocyklib
■	■
TMX	Tamoksyfen (<i>Tamoxifen</i>)
TTD	Czas do przerwania terapii (<i>Time to treatment discontinuation</i>)
TTP	Czas do progresji (<i>Time to progression</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności rybocyklu (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii I linii u kobiet:

- po menopauzie,
- z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+),
- z brakiem nadekspresji receptora HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*),
- z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii rybocyklbem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (RBC + IA) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi

Rybocykl w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy porównano z następującymi komparatorami:

- tamoksyfenem (TMX)
- inhibitorem aromatazy (IA) – przy czym jako przedstawiciela tej grupy wybrano LTR, jako komparatora w badaniu RCT dla RBC – MONALEESA-2. Wyniki dla porównania z pozostałymi lekami z grupy IA, tj. ANS i EXE, przedstawiono w charakterze uzupełniającym w Aneksie.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowany model jest modelem typu *partitioned survival model* umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 40-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnym horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu miesięcznego. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, dane o zużyciu zasobów oraz zmodyfikowano model w celu uwzględnienia polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowanych interwencji, w szczególności zmodyfikowano rozkład interwencji stosowanych w kolejnych liniach terapii.

Dane dotyczące skuteczności terapii oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego

obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku oraz zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie wyników badania MONALEESA-2 oraz dostępnych danych literaturowych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje: oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) i kosztów-efektywności (ICER/LY), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) i kosztów-efektywności (CER/LY) oraz ceny progowe dla RBC. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 134 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted text block]

■ Wyniki

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności rybocyklibu (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii I linii u kobiet:

- po menopauzie,
- z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+),
- z brakiem nadekspresji receptora HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*),
- z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

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

Populacja

Kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi. Definicję populacji docelowej w analizie przyjęto zgodnie z projektem programu lekowego umożliwiającym zastosowanie Kisqali® [1].

Interwencja

Rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy stosowane w zarejestrowanym schemacie i dawkowaniu.

Komparatory

- Monoterapia tamoksyfenem stosowana w zarejestrowanym schemacie i dawkowaniu.
- Monoterapia inhibitorem aromatazy (IA) stosowana w zarejestrowanym schemacie i dawkowaniu.

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka, *breast cancer*, ICD–10: C50) to złośliwy nowotwór złośliwy mający swoje źródło w nabłonku przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. [2]

Obecność lub brak receptorów estrogenowych (ER+/ER-) i/lub progesteronowych (PR+/PR-), jak również białka będącego markerem proliferacji (KI67+/KI67-), a ponadto nadekspresja/brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2: HER2+/HER2- (należącego do rodziny EGFR, ang. *Epidermal growth factor receptor*) stanowi podstawę molekularnej klasyfikacji raka piersi. W zależności od hormonowrażliwości wyróżnia się następujące podtypy molekularne raka piersi:

- rak piersi hormonowrażliwy (HR+):
 - luminalny A,
 - luminalny B,
 - bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-),
 - z obecnością nadekspresji HER2 (HER2+),
- rak piersi hormononiewrażliwy (HR-):
 - HER2+ nie „luminalny”,
 - typu bazalnego, „potrójnie ujemny” (ang. *basal-like*). [2]

Szczegółowa charakterystyka molekularna wymienionych podtypów raka piersi została zaprezentowana poniżej (Tabela 1). [2]

Tabela 1.
Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [2]

Podtyp molekularny	HR	HER2	KI67	Rokowanie	Częstość występowania
Luminalny A	+	-	-	Dobre	23,7%
Luminalny B	HER2-	+	-	Średnie	38,8%
	HER2+	+	+	Złe	14%

HER2+ nie „luminalny”	-	+	ND	Złe	11,2%
Typu bazalnego, “potrójnie ujemny” (ang. basal-like)^a	-	-	ND	Złe	12,3%

ND – nie dotyczy. Kolorem niebieskim oznaczono populację docelową analiz.

a) Obecność/ekspresja markerów bazalnych: markery bazalne (+) w tym m.in. keratyny 5, 6, 14, 17 oraz EGFR.

Rak piersi niepoddany leczeniu nieuchronnie doprowadza do zgonu. Szybkość rozrostu nowotworowego jest uzależniona od cech biologicznych jakie wykazuje dany rak piersi. Może on rozrastać się powoli, rozwijać się miejscowo oraz doprowadzać do zniszczenia gruczołu, wystąpienia owrzodzeń czy też martwicy. W sytuacji wystąpienia zakażenia lub dużego/masywnego krwawienia może dochodzić do szybkiego zgonu. Natomiast w sytuacji, gdy chora żyje dłużej, występują u niej przerzuty odległe. [2]

Rokowanie w raku piersi zależy głównie od momentu wykrycia nowotworu, jak również jego typu oraz stopnia zaawansowania. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce kształtuje się na poziomie 74%, przy czym najniższe odsetki 5-letnich przeżyć odnotowuje się dla stadium zaawansowania/uogólnienia nowotworu (stopień III i IV, odpowiednio 25% i <5%). [2]

Hormonowrażliwe podtypy raka piersi (HR+, czyli ER+ i/lub PR+), mają lepsze rokowanie w porównaniu z niehormonowrażliwymi (HR-) podtypami raka piersi. Rak luminalny A ma dobre rokowanie, luminalny B HER2- ma średnie rokowanie, a raki piersi HR- oraz luminalny B HER2+ charakteryzują się bardzo złym rokowaniem. Raki luminalne ogółem dobrze odpowiadają na leczenie hormonalne, natomiast gorzej na konwencjonalną chemioterapię. [2]

I i II linia terapii hormonowrażliwego (HR+) raka piersi kobiet w okresie pomenopauzalnym obejmuje:

- hormonoterapię (HTH),
- terapię celowaną,
- immunoterapię. [2]

W stadium uogólnienia choroby – rak piersi HR+, nowotwór o wolnej dynamice choroby, z długim czasem wolnym od progresji, z obecnymi przerzutami w tkankach miękkich, kośćcu czy narządach mięsaszowych leczony jest w pierwszym rzucie HTH. HTH obejmuje następujące grupy leków:

- antyestrogeny,
- inhibitory aromatazy (IA),
- progestageny,
- androgeny, glukokortykosteroidy lub estrogeny. [2]

Lekiem z wyboru w terapii zaawansowanego HR+ kobiet po menopauzie jest tamoksyfen lub jeden z IA:

- tamoksyfen (TMX) będący antagonistą receptorów estrogenowych (antagonizm receptorów estrogenowych w komórkach raka piersi) wykazuje częściowe działanie agonistyczne (agonizm receptorów estrogenowych układu kostnego i regulujących gospodarkę lipidową), które u kobiet w

okresie pomenopauzalnym zapobiega obniżeniu gęstości mineralnej kości. Dokładniej, tamoksyfen działa jako wybiórczy modulator receptora estrogenowego (SERM, ang. *selective estrogen receptor modulator*) wykazując zróżnicowane działanie agonistyczne lub antagonistyczne w zależności od tkanki docelowej,

- IA wykazują działanie hamujące aktywność aromatazy, będącej enzymem odpowiedzialnym za pozajajnikową syntezę estrogenów u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Leki tej grupy nie wykazują agonistycznego efektu estrogenopodobnego tamoksyfenu, a ponadto nie wykazują w stosunku do niego krzyżowej oporności. [2]

Inną opcją leczenia w okresie pomenopauzalnym pacjentek z zaawansowanym HR+ bez ekspresji receptora HER2- jest zastosowanie inhibitora kinaz zależnych od cyklin CDK4/6 (rybocyklibu, palbocyklibu) w skojarzeniu z IA (np. letrozolem). W raku piersi ER+ bardzo często występuje aktywacja osi CDK4/CDK6/E2F, a jednym z mechanizmów działania terapii hormonalnych jest supresja aktywności kinaz CDK4 i CDK6, która stanowi ważny cel działania nowych leków. Rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali®) jest nowym celowanym lekiem, selektywnie hamującym kinazy CDK4 i CDK6 obecne w wielu szlakach sygnalizacyjnych prowadzących do proliferacji komórki. [2]

1.3. Interwencja oceniana

Rybocyklib należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy proteinowej (kod ATC:L 01 XE 42). [2]

Rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (*hormone receptor positive*, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu. [2]

Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. [2]

Produkt Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy. Inhibitor aromatazy należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. [2]

Rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali®, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited.) otrzymał w dniu 22 sierpnia 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. [2]

Rybocyklib nie jest obecnie refundowany w Polsce. [2]

1.4. Komparatory

1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez RBC skojarzony z IA (RBC + IA). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. [2]

Zgodnie z polskimi i europejskimi wytycznymi praktyki klinicznej w populacji docelowej należy zastosować hormonoterapię z wykorzystaniem tamoksyfenu lub jednego z preparatów z grupy IA. Wszystkie preparaty zostały dopuszczone do stosowania w Polsce w I linii leczenia hormonowrażliwego raka w piersi w stadium zaawansowanym lub uogólnionym, przy czym refundacją w Polsce objęty jest wyłącznie TMX, podczas gdy IA mogą być leczone pacjentki w zaawansowanym stadium choroby dopiero po nieskuteczności TMX. Z drugiej jednak strony w badaniach klinicznych z randomizacją wykazano, że IA są lekami skuteczniejszymi niż TMX. Wobec powyższego nie można wykluczyć, że pomimo ograniczeń refundacyjnych część pacjentek stosuje preparaty z grupy jako terapię I linii, finansując leczenie z własnych środków lub omijając ograniczenia refundacyjne. [2]

Dane NFZ dotyczące całkowitego zużycia leków (tj. niezależnie od stadium choroby i linii leczenia) wskazują, że TMX stanowił 50% wszystkich preparatów antyestrogenowych, natomiast pozostałe 50% przypadło na IA, spośród których najczęściej wybierany był LETR. Z kolei w badaniu ankietowym ONCOtrakSM, stwierdzono, że w I linii leczenia systemowego TMX oraz IA stosowane były łącznie u większości pacjentek (84%). [2]

Wobec powyższego komparatorami w analizach HTA powinny być IA oraz TMX. [2]

Pozostałe terapie wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej do zastosowania w omawianym wskazaniu nie spełniają kryteriów komparatora. Palbocykl oraz ewerolimus nie są refundowane u pacjentek z rakiem piersi. Chemioterapia, zgodnie z wytycznymi, zalecana jest jedynie w wyjątkowych przypadkach (masywne/objawowe przerzuty do narządów trzewnych), natomiast chemioterapia w skojarzeniu z HTH nie jest w ogóle zalecana. Z kolei fulwestrant zarejestrowany został dopiero niedawno do stosowania w ramach I linii terapii antyestrogenowej, przez co nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej, a ponadto ze względu na uwarunkowania refundacyjne, wysoki koszt terapii oraz zalecenia wytycznych praktyki klinicznej, nie będzie zastępowany przez RBC + IA. [2]

1.4.2. Letrozol

Letrozol należy do grupy leków antagonistów hormonów i leków powiązanych: inhibitorów aromatazy (kod ATC: L 02 BG 04). [2]

Wskazania do stosowania obejmują:

- leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego hormonozależnego raka piersi,
- przedłużone leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat,
- leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym,
- leczenie neoadjuwantowe HER-2 ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana. [2]

Zalecana dawka letrozolu u dorosłych to 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku. [2]

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie letrozolem należy prowadzić do czasu wystąpienia progresji procesu nowotworowego. [2]

Letrozol (produkty lecznicze Aromek, podmiot odpowiedzialny Celon Pharma Sp. z o.o. oraz Lametta podmiot odpowiedzialny Vipha S.A.) otrzymały w dniu 29 kwietnia 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone w 21 maja 2008 roku (produkt leczniczy Lametta) oraz 28 października 2008 roku (produkt leczniczy Lametta). [2]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku, produkty lecznicze Aromek, Clarzole, Etruzil, Lametta, Lortanda, Letrozol Bluefish, Letrozole Apotex i Symletrol są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia). [2]

1.4.3. Tamoksyfen

Tamoksyfen należy do grupy leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących, antyestrogenów (Kod ATC: L 02 BA 01). [2]

Wskazania do stosowania obejmują:

- leczenie uzupełniające po pierwotnej terapii raka piersi,
- leczenie zaawansowanego raka piersi z przerzutami,
- leczenie raka piersi. [2]

Zwykle stosowana dawka dobową tamoksifenu wynosi 20–40 mg. Dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca. Czas leczenia ustalany jest indywidualnie i zależy od ciężkości i przebiegu choroby. [2]

Tamoksyfen (produkt leczniczy Nolvadex, podmiot odpowiedzialny AstraZenca UK Ltd) otrzymał w dniu 28 lipca 1992 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 30 czerwca 2009 roku. [2]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku, produkty lecznicze Nolvadex, Tamoxifen Sandoz, Tamoxifen-Ebewe, Tamoxifen EGIS są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia), produkty lecznicze Nolvadex oraz Tamoxifen EGIS są refundowane również w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia). [2]

1.4.4. Anastrozol

Anastrozol należy do grupy leków inhibitorów enzymów/inhibitorów aromatazy (kod ATC: L 02 B G 03). [2]

Wskazania do stosowania obejmują:

- leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Skuteczność anastrozolu nie została potwierdzona u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, chyba że obserwowano u nich odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem. [2]

Zalecane dawkowanie to jedna tabletkę powlekaną (1 mg) przyjmowaną doustnie raz na dobę. [2]

Anastrozol (produkt leczniczy Arimidex, podmiot odpowiedzialny AstraZeneca Ltd.) otrzymał w dniu 6 marca 1998 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Rzeczypospolitej Polski, które zostało (ostatnio) przedłużone 31 lipca 2007 roku. [2]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku, produkty lecznicze Anastrozol Bluefish, Anastrozol medac, Anastrozol Teva, Ansyn, Apo-Nastrol, Arimidex, Atrozol, Egistrozol są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia). [2]

1.4.5. Eksemestan

Eksemestan należy do grupy leków steroidowych inhibitorów aromatazy (kod ATC: L 02 BG 06). [2]

Wskazania do stosowania obejmują

- leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów estrogenowych po 2–3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi po zastosowaniu terapii antyestrogenowej. Nie wykazano skuteczności eksemestanu u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza. [2]

Zalecana dawka eksemestanu to jedna tabletka 25 mg raz na dobę przyjmowana po posiłku. U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy prowadzić tak, by łączny czas hormonalnego leczenia skojarzonego (tamoksyfen a następnie eksemestan) wynosił 5 lat, bądź też zakończyć je wcześniej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza. [2]

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza. [2]

Eksemestan (produkt leczniczy Astexana, podmiot odpowiedzialny Vipfarm S.A) otrzymał w dniu 15 czerwca 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. [2]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 roku, produkty lecznicze Etadron, Glandex i Symex są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia). [2]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której odnaleziono badanie randomizowane (MONALEESA-2 [3]), w którym porównano schemat RBC + LTR z terapią z zastosowaniem LTR.

W badaniu MONALEESA-2 wykazano, że terapia skojarzona RBC + LTR pozwala zwiększyć odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz wydłużyć czas wolny od progresji choroby (PFS) w porównaniu z monoterapią LTR, przy zachowaniu zbliżonego profilu bezpieczeństwa obu terapii. [4]

W ramach niniejszej analizy utożsamiono efektywność schematu RBC + IA z efektywnością RBC + LTR, co jest uzasadnione w świetle wniosków z analizy problemu decyzyjnego [2] wskazujących, że nie ma różnic w skuteczności leków z grupy IA (LTR, ANS, EXE) w rozważanym wskazaniu.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności RBC + IA w porównaniu z LTR, analizę dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia opisane wyżej, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż CUA nie ma miejsca. W celu spełnienia wytycznych przedstawiono również wyniki analizy efektywności kosztów względem lat życia (LY, *life years*).

Jak wspomniano wyżej, w ramach analizy problemu decyzyjnego wykazano, że nie ma różnic w skuteczności leków z grupy IA (LTR, ANS, EXE). Na tej podstawie można sądzić, że w przypadku leków z grupy IA zachodzi tzw. „efekt klasy”. W konsekwencji, analizę dla porównania z ANS i EXE przeprowadzono również w formie CUA, przy czym przyjęto, że efektywność terapii ANS i EXE jest jednakowa jak efektywność terapii LTR w badaniu MONALEESA-2.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie, w ramach którego wykazano, że terapia RBC + LTR była znacznie skuteczniejsza niż monoterapia TMX, przyczyniając się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz istotnie statystycznie zwiększając prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w tym także całkowitej oraz częściowej. [4] W konsekwencji dla porównania RBC + IA (utożsamionej z RBC + LTR) vs TMX przeprowadzono również CUA.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie kliniczne MONALEESA-2 pozwalające na wykazanie wyższości RBC + IA nad LTR. Nie zidentyfikowano natomiast badań randomizowanych bezpośrednio porównujących RBC + IA i TMX. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5], dla porównania RBC + IA vs

TMX zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [6].

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.5). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*) dla porównania z komparatorem, dla którego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących z RBC + IA, tj. dla TMX:

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT w ramach opracowanej analizy kosztów-efektywności dla ocenianych porównań i interwencji wyznaczono wartości współczynnika ICER/LY i ceny progowej opakowania preparatu Kisqali® względem tego współczynnika. Parametry te zostały zdefiniowane analogicznie do ww. współczynnika ICUR i ceny progowej względem tego współczynnika, przy czym wyniki w zakresie QALY zostały w nich zastąpione przez odpowiednie wyniki w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

Model ekonomiczny został zaprojektowany jako model typu *partitioned survival model*. Składa się on z trzech stanów:

- bez progresji,
- progresja,
- zgon.

W ramach stanu „bez progresji” wyodrębniono dodatkowo podstany odpowiadające odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) i chorobie stabilnej. Podstany te zostały wyszczególnione w celu odzwierciedlenia różnic w jakości życia pacjentów bez progresji. Uwzględnione stany zdrowia odzwierciedlają najważniejsze pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla populacji docelowej. Podobną strukturę modelu zastosowano w innych

analizach ekonomicznych dla terapii stosowanych w raku piersi, m.in. w analizach dla fulwestrantu i ewerolimusu ocenianych przez NICE [7, 8].

W ramach zastosowanej metodyki konieczne jest oszacowanie odsetków pacjentów żyjących zgodnie z krzywą OS, pacjentów bez progresji zgodnie z krzywą PFS i pacjentów żyjących po progresji choroby zgodnie z poniższymi równaniami:

$$PF = P_{PF}(t)$$

$$Zgon = 1 - P_{OS}(t)$$

$$PD = P_{OS}(t) - P_{PF}(t),$$

gdzie $P_{PF}(t)$ oznacza odsetek pacjentów bez progresji w chwili t , $P_{OS}(t)$ oznacza odsetek pacjentów żyjących w chwili t .

Ponadto w modelu wyróżniono podstany dla stanu „bez progresji”: odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) i choroby stabilnej. Odsetki pacjentów w poszczególnych podstanach modelowane są zgodnie z poniższymi równaniami:

$$P_{CR}(t) = \begin{cases} P_{CR}(0) = 0, & t = 0 \\ \text{Min} \left(\frac{P_{CR}(t)}{12} + P_{CR}(t-1), P_{PF}(t) \right), & t < 12 \\ P_{CR}(t-1) \times \frac{P_{PF}(t)}{P_{PF}(t-1)}, & t > 12 \end{cases}$$

$$P_{SD}(t) = P_{PF}(t) - P_{CR}(t)$$

gdzie $P_{SD}(t)$ oznacza odsetek pacjentów z chorobą stabilną w chwili t , $P_{CR}(t)$ oznacza odsetek pacjentów z odpowiedzią w chwili t , natomiast $P_{PF}(t)$ oznacza odsetek pacjentów bez progresji w chwili t .

Kohorta jest w momencie rozpoczęcia modelowania przypisana do stanu „bez progresji”, z którego może następnie przejść do podstanu „odpowiedzi”, podstanu „choroby stabilnej”, stanu „progresji” lub stanu „zgonu”. Przejście do stanu „progresji” wiąże się z obniżeniem jakości życia. W ramach stanu „progresji” uwzględniono wyniki kliniczne osiągane przez pacjentów na drugiej i kolejnych liniach terapii. Pacjenci znajdujący się w stanie „progresji” mają możliwość przejścia do stanu „zgonu” lub pozostania w tym samym stanie. Stan „zgonu” jest stanem pochłaniającym, co oznacza, że pacjenci wchodzący do tego stanu pozostają w nim do końca horyzontu analizy.

Całkowite koszty i efekty zdrowotne zostały oszacowane poprzez kompilację odsetków pacjentów w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach oraz kosztów i użyteczności przypisanych do tych stanów. W modelu przyjęto cykl długości 1 miesiąca (kalendarzowego, co oznacza 12 cykli w roku) ze

względu na okresowość terapii RBC w ramach pierwszej linii raka piersi, która obejmuje 21 dni podania leku i 7 dni przerwy w terapii.

2.3. Populacja docelowa

Zgodnie z projektem programu lekowego [1] populację docelową dla RBC + IA stanowią kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

2.4. Porównywane interwencje

Schemat RBC + IA porównano z następującymi komparatorami:

- monoterapią TMX stosowana w zarejestrowanym schemacie i dawkowaniu.
- monoterapią IA stosowana w zarejestrowanym schemacie i dawkowaniu; przy czym jako przedstawiciela IA wybrano LTR, natomiast wyniki dla porównania z pozostałymi lekami z grupy IA (ANS i EXE) przedstawiono w Aneksie.

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla poszczególnych leków uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie projektu programu lekowego dla RBC + IA oraz protokołów badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.3 oraz 3.6.1.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [9].

W celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono analizę wrażliwości dla horyzontu czasowego, przy czym jako wariant alternatywny przyjęto horyzont odpowiadający medianie OS dla interwencji ocenianej, tj. 6 lat.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- występowanie działań niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.3.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.5 oraz w Aneksie

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

[Redacted]

[Redacted]

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, a zatem jest względnie krótki, mimo to uwzględniono korektę połowy cyklu celem uzyskania bardziej rzeczywistych wyników.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1

ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł. [10]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (przy czym nie zawsze można było je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów krzywych OS i PFS wykorzystano rozkład normalny z uwzględnieniem dekompozycji Cholesky'ego w celu uwzględnienia korelacji między parametrami poszczególnych krzywych;
- dla parametrów ilorazu szans i hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład log-normalny; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład gamma, który ma zbliżone własności do rozkładu log-normalnego;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- kosztów leków,
- użyteczności,
- przeżycia wolnego od progresji,
- przeżycia całkowitego,
- czasu trwania terapii RBC + IA,
- kosztów leczenia działań niepożądanych,
- horyzontu czasowego.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 4.1.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyki początkowe populacji określono na podstawie badania MONALEESA-2 [3] i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 2).

Tabela 2. Charakterystyki początkowe

Parametr	Wartość
Wiek [lata]	62
Powierzchnia ciała [m ²]	1,72

3.2. Efektywność interwencji

Parametry dotyczące efektywności terapii zostały określone w oparciu o wyniki analizy klinicznej [4]. Dla porównania RBC + IA vs LTR uwzględniono dane z badania MONALEESA-2 [3] poprzez dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera raportowanych w tym badaniu. Utożsamiono przy tym efektywność schematu RBC + IA z efektywnością RBC + LTR, co jest uzasadnione w świetle wniosków z analizy problemu decyzyjnego [2] wskazujących, że nie ma różnic w skuteczności leków z grupy IA (LTR, ANS, EXE). W dalszej części opisu założeń dot. efektywności terapii, dla przejrzystości opisu, mowa jest o efektywności schematu RBC + IA, przy czym należy pamiętać, że w badaniu MONALEESA-2 interwencją ocenianą był schemat RBC + LTR.

Dla porównania RBC + IA vs TMX wykorzystano wyznaczone w ramach porównania pośredniego współczynniki hazardu względnego (HR). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu modelowania efektywności terapii przedstawiono w poniższych rozdziałach.

Dla przedstawionego w Aneksie porównania RBC + IA vs ANS i RBC + IA vs EXE przyjęto, że efektywność terapii ANS i EXE jest jednakowa jak efektywność terapii LTR (zgodnie z wnioskami z analizy problemu decyzyjnego).

3.2.1. Podejście do modelowania

Analizę przeżycia przeprowadzono zgodnie z podejściem opisanym w publikacji Latimer 2013 [11].

Pierwszym krokiem w ramach analizy przeżycia był wybór typu modelu, który mógł zostać zastosowany dla poszczególnych punktów końcowych (PFS i OS). Zgodnie z podejściem zaprezentowanym w Latimer 2013 rozważano następujące typy modeli:

- model proporcjonalnych efektów (np. model proporcjonalnych hazardów), w którym uwzględniona jest zmienna określająca stosowaną interwencję pozwalająca na oszacowanie proporcjonalnego efektu danego leku,
- niezależne modele przeżycia, w ramach którego każde z ramion badania modelowane jest niezależnie z zastosowaniem krzywych przeżycia.

Wyboru typu modelu dokonano w oparciu o wizualną ocenę wykresu logarytmów skumulowanych hazardów. Równoległe krzywe wskazują na spełnienie założenia o proporcjonalności hazardów, co oznacza możliwość zastosowania modelu proporcjonalnych hazardów. Z drugiej strony, w przypadku krzywych nierównoległych, można stwierdzić, że założenie proporcjonalności hazardów nie jest spełnione. W takim przypadku krzywe powinny zostać dopasowane niezależnie do każdego ramienia badania. Takie podejście prowadzi do zmienności parametrów kształtu i skali między porównywanymi interwencjami, co w konsekwencji wiąże się z różnicami w przeżyciu zależnymi od czasu w modelu.

Kolejnym krokiem było dopasowanie funkcji parametrycznych do danych uzyskanych w badaniu. Uwzględniono następujące krzywe:

- wykładniczą,
- Weibulla,
- log-normalną,
- log-logistyczną,
- Gompertza,
- gamma,
- uogólnioną gamma.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystyki poszczególnych typów krzywych (Tabela 3). Uwzględniono dodatkowo modele z użyciem funkcji sklepanych, które wykorzystano w przypadku gdy standardowe krzywe nie prowadziły do wiarygodnych prognoz.

Tabela 3.
Rozkłady uwzględnione w szacowaniu dopasowania krzywych PFS oraz OS

Rozkład	Wzór	Charakterystyka
Wykładniczy	$s(t) = \exp(-\lambda x)$	Stała funkcja hazardu; model proporcjonalnego hazardu
Weibulla	$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{x}{b}\right)^a\right)$	Funkcja hazardu może zarówno monotonicznie wzrastać jak i spadać w zależności od czasu; proporcjonalny hazard (lub model z przeskalowanym czasem życia)
Gompertza	$s(t) = \exp\left(\frac{b}{a}(\exp(ax) - 1)\right)$	Funkcja hazardu może zarówno monotonicznie wzrastać jak i spadać w zależności od czasu; proporcjonalny hazard

Rozkład	Wzór	Charakterystyka
Log-normalny	$s(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\log(x) - \mu}{\sigma}\right)$	Funkcja hazardu początkowo rośnie osiągając maksimum, spadek w końcowym okresie
Log-logistyczny	$s(t) = 1 - \frac{1}{1 + \left(\frac{x}{\alpha}\right)^\beta}$	Funkcja hazardu może nie być monotoniczna względem czasu; Model z przeskalowanym czasem życia. W dopasowaniu funkcji przeżycia rozkładem log-logistycznym często występują długie ogony
Gamma	$f(t) = \frac{1}{(b^a \Gamma(a))} t^{(a-1)} e^{-\frac{t}{b}}$	Funkcja hazardu może rosnać, lub maleć monotonicznie względem czasu, hazard proporcjonalny
Uogólniony gamma	$f(x) = Q (Q^{-2})^{Q-2} \frac{1}{\sigma x \Gamma(Q-2)} \exp(Q^{-2}(Qw - e^{Qw}))$ $x = \exp(\mu + \sigma w)$	Elastyczny 3-parametrowy rozkład, który można uogólnić do rozkładu wykładniczego, Weibulla oraz log-normalnego
Model z użyciem funkcji sklepanej	$\ln H(x) = s(x, \gamma) + \beta$ $S(x, \gamma) = \gamma_0 + \gamma_1 x + \gamma_2 V_1(x) + \gamma_{m+1} V_m(x)$ $V(x) = (x - k_j)_+^3 \lambda_j (x - k_{min})_+^3 (1 - \lambda_j) (x - k_{max})_+^3$ $\lambda_j = \frac{k_{max} - k_j}{k_{max} - k_{min}}$ $(x - a)_+ = \max(0, x - a)$	Dla modeli do 5 węzłów dopasowano dane z badania. Węzły rozłożone zostały równomiernie na przestrzeni całego horyzontu czasowego korzystając z domyślnych ustawień pakietu FlexSurv (pakiet środowiska R).

Analiza przeżycia została przeprowadzona przez autorów oryginalnego modelu z zastosowaniem pakietu FlexSurv w R.

Ekstrapolacja z zastosowaniem modeli z użyciem funkcji sklepanych została przeprowadzona zgodnie z metodyką opisaną w publikacji Royston 2002 [12] i została przeprowadzona z zastosowaniem funkcji FlexSurvSpline w ramach pakietu FlexSurv. Rozmieszczenie węzłów bazowało na domyślnych ustawieniach funkcji FlexSurvSpline, w ramach której węzły są równomiernie rozmieszczone w czasie logarytmu czasu obserwacji.

Zgodnie z podejściem zalecanym w publikacji Latimer 2013, jakość dopasowania oceniana była na podstawie kryterium AIC (kryterium informacyjne Akaikego), wizualnej oceny dopasowania krzywej do krzywej Kaplana-Meiera oraz oceny klinicznej wiarygodności długoterminowej prognozy przeżycia.

W ramach publikacji Latimer 2013 stwierdzono, że w przypadku dopasowywania krzywych niezależnie do obydwu ramion badania, zasadne jest uwzględnienie tego samego typu krzywej do obydwu ramion.

3.2.2. Przeżycie wolne od progresji

3.2.2.1. RBC + IA vs LTR

Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji dla porównania RBC + IA vs LTR zaczerpnięto z badania MONALEESA-2. Wykorzystano najbardziej aktualne dostępne dane (dla punktu odcięcia w styczniu 2017 roku) [13].

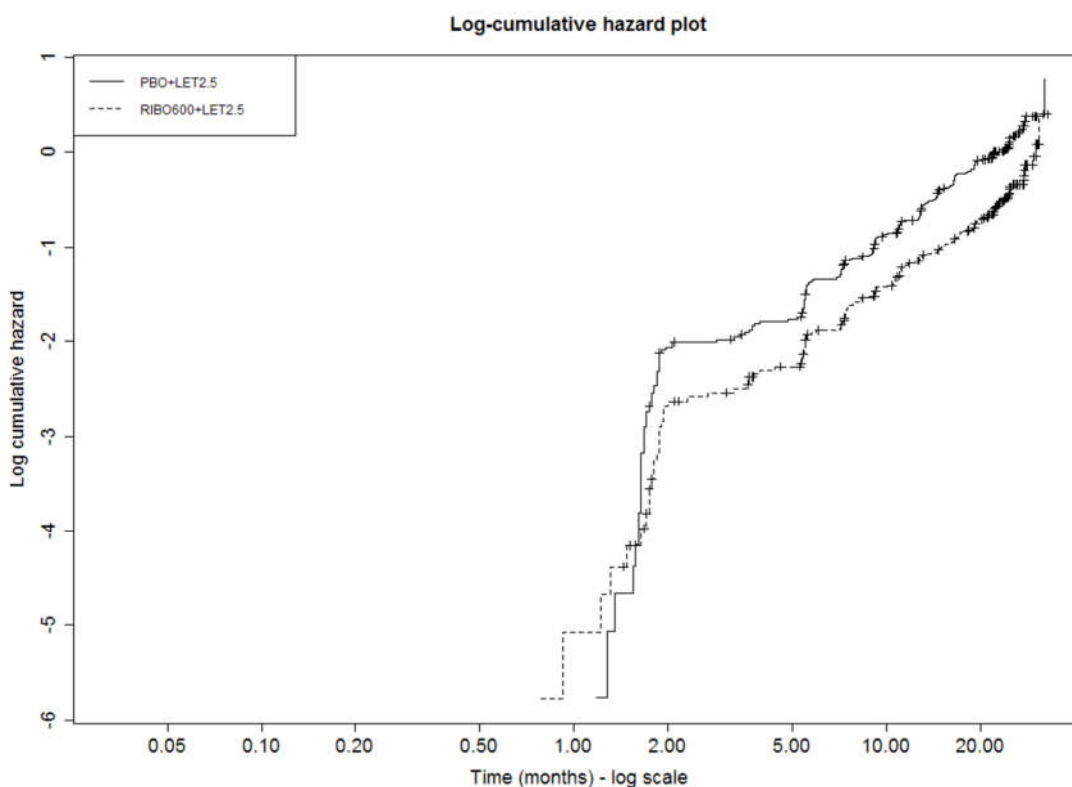
Raportowany w badaniu MONALEESA-2 współczynnik HR wskazuje, że terapia RBC + IA istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji (Tabela 4).

Tabela 4.
Wyniki dla PFS z badania MONALEESA-2 (punkt odcięcia – 2. stycznia 2017 roku)

Parametr	RBC + IA (N = 334)	LTR (N=334)
Liczba zdarzeń	140 (41,9%)	205 (61,4%)
Mediana PFS, [miesiące] (95% CI)	25,3 (23,0–30,3)	16,0 (13,4–18,2)
HR (95% CI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-wartość	9,63 x 10 ⁻⁸	

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe logarytmu skumulowanego hazardu w zależności od logarytmu czasu (Wykres 1).

Wykres 1.
Wykres logarytmu skumulowanego hazardu dla PFS – MONALEESA-2



PBO – placebo

Zestawione krzywe przecinają się po okresie ok. 2 miesiące, a następnie przebiegają równolegle, co oznacza że można wnioskować o spełnieniu założenia proporcjonalnego hazardu od 2 miesiąca. Przecięcie po 2 miesiącach i wynikający stąd brak proporcjonalności w całym okresie, wskazują, że

zastosowanie modelu proporcjonalnych hazardów byłoby niewłaściwe. Zgodnie z publikacją Latimer 2013 [11] dopasowano krzywe oddzielnie do obydwu ramion z badania MONALEESA-2.

Dopasowano krzywe zgodnie z podejściem standardowym oraz zastosowano modele z użyciem funkcji sklepanych. W poniższej tabeli zestawiono parametry jakości dopasowania dla poszczególnych typów krzywych (Tabela 5).

Tabela 5.
Parametry dopasowania krzywych parametrycznych – PFS

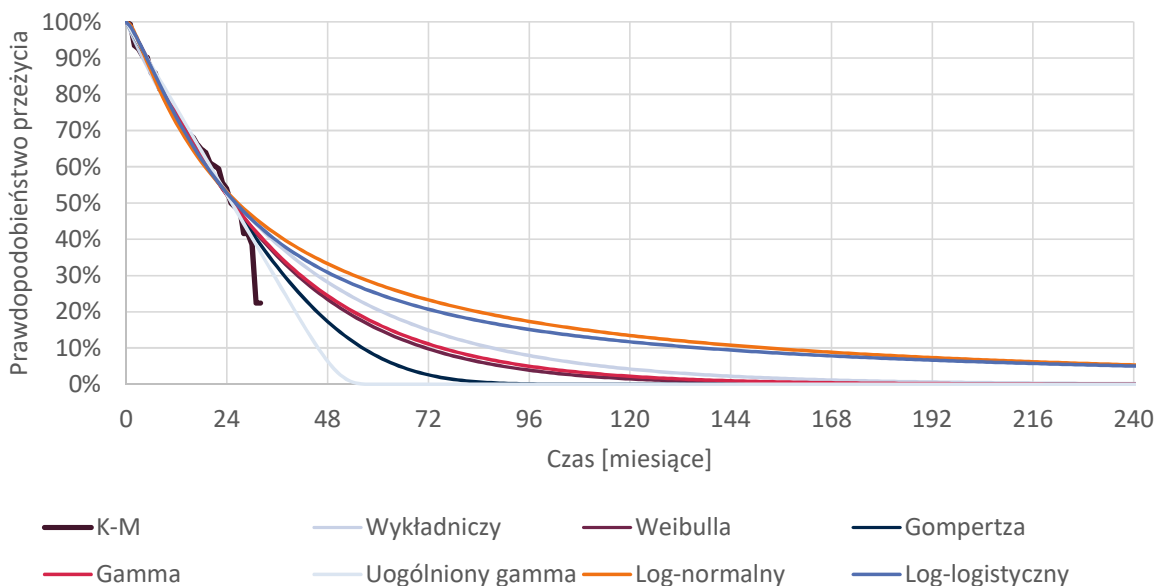
Pozycja rankingowa	Typ krzywej	LTR		Typ krzywej	RBC + IA	
		AIC	BIC		AIC	BIC
1	Funkcja sklejana o 5 węzłach	1646,08	1672,76	Funkcja sklejana o 5 węzłach	1316,99	1343,67
2	Funkcja sklejana o 4 węzłach	1679,62	1702,48	Funkcja sklejana o 4 węzłach	1319,51	1342,38
3	Funkcja sklejana o 2 węzłach	1688,2	1703,44	Funkcja sklejana o 2 węzłach	1323,63	1338,87
4	Funkcja sklejana o 3 węzłach	1688,37	1707,43	Funkcja sklejana o 3 węzłach	1323,75	1342,8
5	Log-normalna	1688,6	1696,22	Gompertza	1325,65	1333,27
6	Uogólniona gamma	1689,1	1700,53	Weibulla	1325,9	1333,52
7	Gamma	1689,11	1696,73	Gamma	1325,91	1333,53
8	Weibulla	1689,87	1697,49	Uogólniona gamma	1326,7	1338,14
9	Funkcja sklejana o 1 węźle	1690,52	1701,95	Funkcja sklejana o 1 węźle	1327,6	1339,03
10	Gompertza	1692,06	1699,68	Wykładnicza	1327,64	1331,45
11	Log-logistyczna	1692,66	1700,29	Log-normalna	1328,66	1336,28
12	Wykładnicza	1693,3	1697,11	Log-logistyczna	1328,77	1336,4

W ramach analizy uwzględniono ten sam typ krzywej dla obydwu interwencji (zgodnie z rekomendacją z publikacji Latimer 2013).

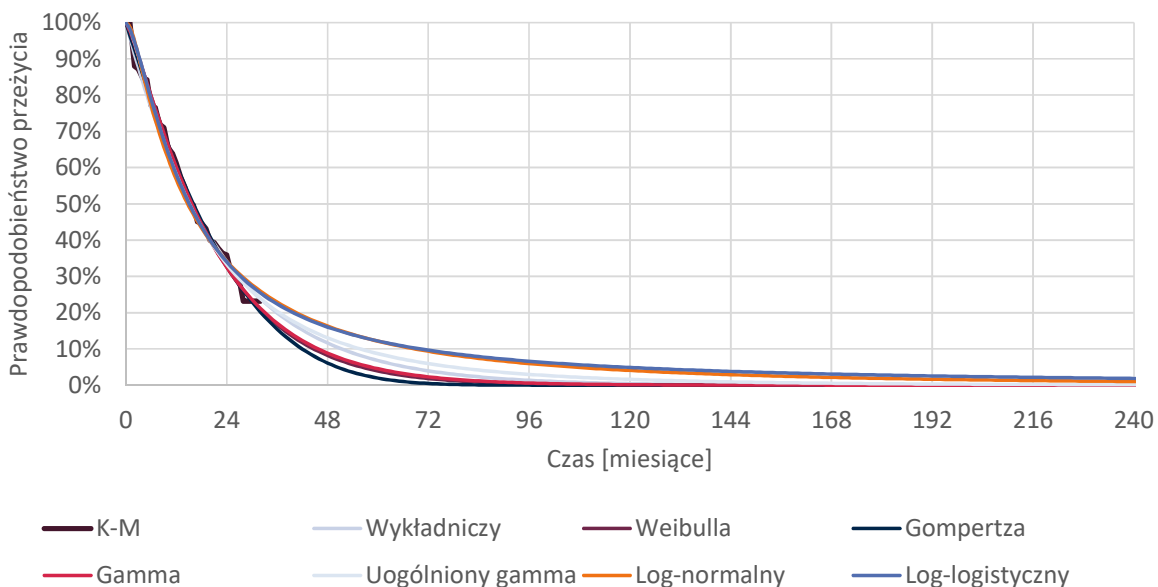
Najlepsze dopasowanie uzyskano z zastosowaniem modeli z użyciem funkcji sklepanych.

Na poniższych wykresach zestawiono krzywe dopasowane z zastosowaniem standardowych rozkładów (Wykres 2, Wykres 3).

Wykres 2.
Dopasowane krzywe PFS – RBC + IA



Wykres 3.
Dopasowane krzywe PFS – LTR



W okresie obserwacji z badania MONALEESA-2 (tj. do 34 miesiąca), wszystkie krzywe standardowe prowadzą do wiarygodnego dopasowania. Zaobserwowano znaczące różnice między krzywymi w okresie od 34. miesiąca do 20. roku.

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację ekstrapolacji PFS przeprowadzonej dla wcześniejszego punktu odcięcia (tj. punktu odcięcia w styczniu 2016 roku) wśród ekspertów

klinicznych. Zdaniem ekspertów kształt krzywej PFS ogólnie najlepiej odzwierciedlają krzywe log-normalna i log-logistyczna, dla których tempo progresji rośnie do poziomu maksymalnego, a następnie maleje w czasie. Uzasadnieniem takiego zachowania krzywej jest obecność szybko rosnących nowotworów, w przypadku których następuje szybka progresja podczas leczenia, natomiast pozostałe, wolniej rosnące nowotwory przekładają się na długoterminowe przeżycie bez progresji. Zdaniem ekspertów 5-letnie przeżycie wolne od progresji powinno wynosić ok. 8-10%, natomiast 10-letnie – ok. 1-2% w przypadku terapii LTR. Zastosowanie dodatkowo inhibitora CDK4/6 powinno podwoić odsetki PFS, skutkując poziomem 16-20% po 5 latach i 2-4% po 10 latach.

Porównując dopasowane krzywe z opinią ekspertów, można stwierdzić, że krzywe log-logistyczna, uogólniona gamma i log-normalna nie pozwalają na wiarygodną ekstrapolację PFS (prognozowany odsetek pacjentów bez progresji po 10 latach dla tych krzywych jest wynoszący ponad 4%). Modelami najlepiej odzwierciedlającymi opinie ekspertów są modele z użyciem funkcji sklepanych oraz krzywe wykładnicze i Weibulla, przy czym najbliższe oszacowania uzyskano z zastosowaniem krzywej wykładniczej.

Tabela 6.
Porównanie opinii ekspertów i ekstrapolacji dla PFS

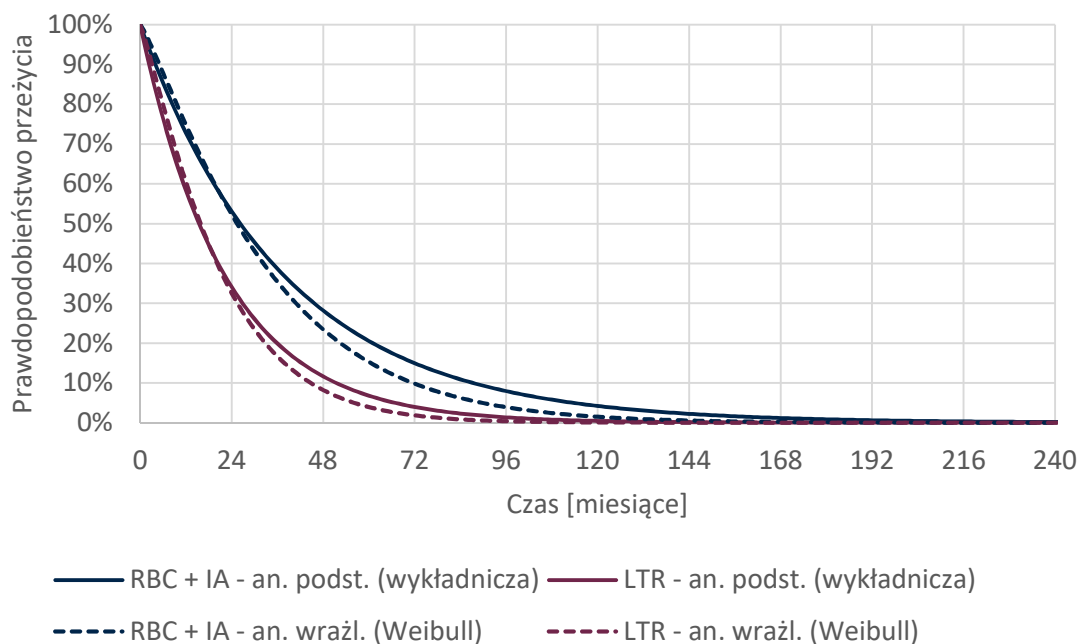
Typ krzywej	RBC + IA		LTR	
	5 lat	10 lat	5 lat	10 lat
Opinia ekspertów	16-20%	2-4%	8-10%	1-2%
Wykładnicza	20,54%	4,22%	6,79%	0,46%
Weibulla	15,26%	1,50%	3,93%	0,07%
Gamma	16,55%	2,22%	4,53%	0,15%
Gompertza	7,64%	0,00%	1,97%	0,00%
Log-normalna	27,56%	13,48%	12,16%	4,07%
Log-logistyczna	24,95%	11,73%	12,19%	4,90%
Funkcja sklejana o 1 węźle	16,78%	2,15%	5,37%	0,23%
Funkcja sklejana o 2 węzłach	8,78%	0,12%	2,77%	0,02%
Funkcja sklejana o 3 węzłach	5,49%	0,01%	4,23%	0,10%
Funkcja sklejana o 4 węzłach	2,27%	0,00%	3,42%	0,04%
Funkcja sklejana o 5 węzłach	1,38%	0,00%	3,38%	0,04%

Ponadto, również w analizie dla palbocyklibu (innego leku z grupy inhibitorów CDK4/6) ocenianej przez NICE [14], ERG (*evidence review group*) uznała, że analizowanym wskazaniu krzywa wykładnicza jest bardziej właściwą niż krzywa Weibulla do modelowania PFS.

W konsekwencji, w ramach analizy podstawowej uwzględniono krzywą wykładniczą, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą Weibulla.

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe PFS uwzględnione w niniejszej analizie (Wykres 4).

Wykres 4.
Przeżycie wolne od progresji – krzywe uwzględnione w analizie



3.2.2.2. RBC + IA vs TMX

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio RBC + IA i TMX. W ramach analizy klinicznej [4] przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie badań MONALEEESA-2 (dla porównania RBC + IA vs LTR) oraz badania PO25 [15] (dla porównania LTR vs TMX). Ze względu na fakt, że w badaniu PO25 nie raportowano wyników dla PFS, uwzględniono wyniki dla czasu do progresji (*time to progression*, TTP), utożsamiając ze sobą punkty końcowe TTP i PFS. Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje, że efektywność terapii z zastosowaniem RBC + IA jest istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z efektywnością terapii TMX w zakresie PFS/TTP (HR = 0,41 [0,31; 0,53] zgodnie z oceną badacza i 0,41 [0,29; 0,57] zgodnie z oceną niezależnej komisji).

Ze względu na fakt braku danych dot. PFS w badaniu PO25 podjęto próbę zidentyfikowania alternatywnego źródła danych dla PFS dla porównania TMX vs LTR. W tym celu wykorzystano wniosek przedstawiony w ramach analizy problemu decyzyjnego [2] w oparciu o przegląd systematyczny Riemsma 2010 [16] stwierdzający, nie ma różnic w skuteczności leków z grupy IA. Na tej podstawie można sądzić, że w przypadku leków z grupy IA zachodzi tzw. „efekt klasy”. W ramach przeglądu Riemsma 2010 zidentyfikowano 4 badania porównujące leki z grupy IA z TMX:

- Bonneterre 2000 [17] (ANS vs TMX),
- Nabholtz 2000 [18] (ANS vs TMX),
- Paridaens 2008 [19] (EXE vs TMX),

- PO25 [15] (LTR vs TMX).

Wyniki dotyczące PFS raportowane były tylko w jednym z wymienionych badań, tj. Paridaens 2008. W konsekwencji w ramach analizy podstawowej przyjęto dane dla PFS z badania Paridaens 2008 przyjmując, że względna efektywność TMX vs EXE jest taka jak TMX vs LTR. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dla TTP z badania PO25..

W ramach analizy ekonomicznej, ze względu na konstrukcję oryginalnego modelu, krzywą PFS dla TMX zaimplementowano uwzględniając HR dla porównania TMX vs LTR, aplikując go do krzywej PFS dla LTR z badania MONALEESA-2. Zastosowane podejście zakłada, że spełniony jest warunek proporcjonalności hazardów dla porównania LTR vs TMX. Przyjęcie takiego założenia jest konieczne w celu przeprowadzenia wiarygodnego modelowania. Alternatywne podejście skutkowałoby koniecznością niezależnego dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kapłana-Meiera dla LTR (co zostało przeprowadzone w rozdz. 3.2.2.1) oraz dla TMX. Jednak porównanie krzywej PFS dla LTR z badania MONALEESA-2 i krzywej dla EXE z badania Paridaens 2008 wskazuje, że krzywe te znacząco się różnią (mediana PFS dla LTR w badaniu MONALEESA-2 wyniosła 16 miesięcy, natomiast mediana PFS dla EXE w badaniu Paridaens 2008 wyniosła 9,9 miesięcy). Różnice te wskazują na potencjalną znaczną heterogeniczność populacji z obydwu badań. W konsekwencji dopasowanie niezależnie krzywych z badania MONALEESA-2 i Paridaens 2008 prowadziłoby do niewiarygodnych wyników. Przeprowadzenie porównania w oparciu o HR pozwala na zmniejszenie wpływu heterogeniczności populacji na wyniki.

Współczynnik HR przyjęty w analizie zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7.
Przeżycie wolne od progresji – TMX vs LTR

Porównanie	HR
Analiza podstawowa – na podstawie porównania EXE vs TMX z badania Paridaens 2008	
LTR vs TMX ^a	0,87 [0,70; 1,08]
TMX vs LTR ^a	1,15 [0,93; 1,43]
Analiza wrażliwości – na podstawie porównania LTR vs TMX z badania PO25	
LTR vs TMX	0,72
TMX vs LTR	1,39

a) przy założeniu, że efektywność LTR i EXE jest jednakowa

Podsumowując powyższe założenia, porównania RBC + IA vs TMX przeprowadzono w oparciu o:

- ekstrapolację krzywej PFS dla RBC + IA z badania MONALEESA-2 (por. rozdz. 3.2.2.1),
- krzywą PFS dla TMX wyznaczoną na podstawie ekstrapolacji krzywej PFS dla LTR z badania MONALEESA-2 (por. rozdz. 3.2.2.1) i przekształconej z zastosowaniem HR dla porównania TMX vs LTR na podstawie badania Paridaens 2008 (lub PO25 w analizie wrażliwości).

3.2.3. Przeżycie całkowite

3.2.3.1. RBC + IA vs LTR

Dane dotyczące przeżycia całkowitego dla porównania RBC + IA vs LTR zaczerpnięto z badania MONALEESA-2. Wykorzystano najbardziej aktualne dostępne dane (dla punktu odcięcia w styczniu 2017 roku) [13].

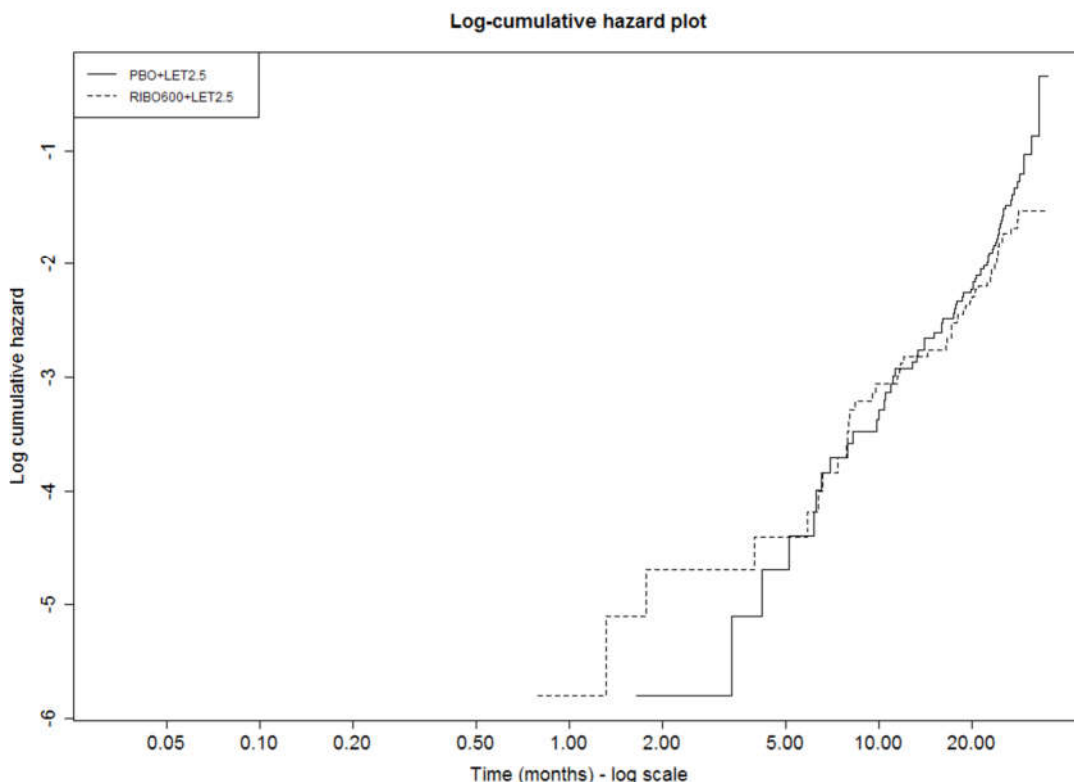
Raportowany w badaniu MONALEESA-2 współczynnik HR wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego między RBC + IA i LTR (Tabela 8).

Tabela 8.
Wyniki dla OS z badania MONALEESA-2 (punkt odcięcia – 2. stycznia 2017 roku)

	RBC + IA (N = 334)	LTR (N=334)
Liczba zdarzeń	50 (15,0%)	66 (19,8%)
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	Nieosiągnięta	33.0 (33.0–nieosiągnięty)
HR (95% CI)	0,746 (0,517–1,078)	
p-wartość	0,059	

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe logarytmu skumulowanego hazardu w zależności od logarytmu czasu (Wykres 5).

Wykres 5.
Wykres logarytmu skumulowanego hazardu dla OS – MONALEESA-2



PBO – placebo

Zestawione krzywe przecinają się ok. 5. i 10. miesiąca. Po 10 miesiącach nie zaobserwowano kolejnych przecięć, a krzywe biegają równolegle. Brak proporcjonalności przez cały okres obserwacji wskazuje na brak możliwości zastosowania modelu proporcjonalnych hazardów. Zgodnie z publikacją Latimer 2013 [11] dopasowano krzywe oddzielnie do obydwu ramion z badania MONALEESA-2.

Dopasowano krzywe standardowe oraz modele z użyciem funkcji sklejaných. W poniższej tabeli zestawiono parametry jakości dopasowania dla poszczególnych typów krzywych (Tabela 9).

Tabela 9.
Parametry dopasowania krzywych parametrycznych – OS

Pozycja rankingowa	Typ krzywej	LTR		Typ krzywej	RBC + IA	
		AIC	BIC		AIC	BIC
1	Funkcja sklejana o 2 węzłach	729,61	744,86	Gompertza	600,60	608,22
2	Gompertza	729,74	737,36	Weibulla	601,99	609,61
3	Funkcja sklejana o 3 węzłach	731,80	750,86	Gamma	602,49	610,12
4	Funkcja sklejana o 1 węźle	733,47	744,90	Log-logistyczny	602,52	610,15
5	Weibulla	733,69	741,31	Funkcja sklejana o 1 węźle	602,83	614,27

Pozycja rankingowa	Typ krzywej	LTR		Typ krzywej	RBC + IA	
		AIC	BIC		AIC	BIC
6	Uogólniony gamma	733,92	745,35	Funkcja sklejana o 2 węzłach	603,16	618,41
7	Funkcja sklejana o 4 węzłach	734,01	756,88	Funkcja sklejana o 3 węzłach	605,70	624,76
8	Funkcja sklejana o 5 węzłach	735,51	762,18	Funkcja sklejana o 5 węzłach	606,28	632,96
9	Log-logistyczny	735,52	743,14	Log-normalna	606,55	614,17
10	Gamma	735,99	743,61	Funkcja sklejana o 4 węzłach	607,20	630,06
11	Log-normalna	741,89	749,51	Wykładnicza	608,08	611,89
12	Wykładnicza	763,63	767,44	Uogólniony gamma ^a	-	-

a) model uogólniony gamma nie był zbieżny

Różnice w jakości dopasowania dla poszczególnych typów krzywych są niewielkie, więc wybór krzywej ekstrapolującej OS przeprowadzony został w oparciu o ocenę wiarygodności klinicznej prognozowanego przeżycia. W poniższej tabeli (Tabela 10) zestawiono 5- i 10- letnie prawdopodobieństwa przeżycia dla RBC + IA oraz LTR w zależności od typu krzywej.

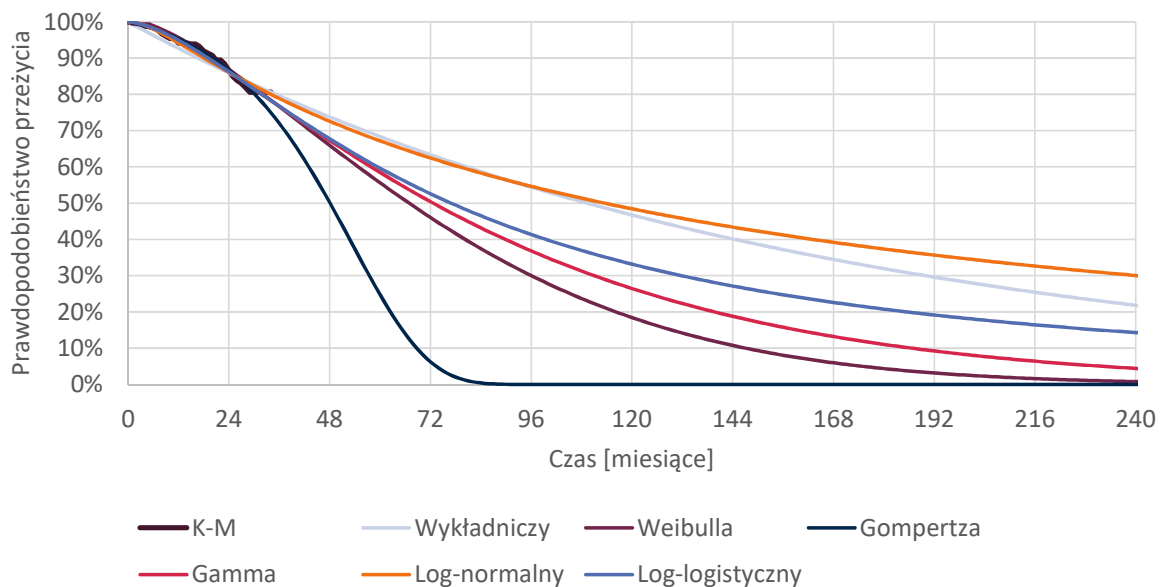
Tabela 10.
5- i 10- letnie prawdopodobieństwa przeżycia dla RBC + IA i LTR

Typ krzywej	RBC + IA		LTR	
	5 lat	10 lat	5 lat	10 lat
Wykładnicza	68,1%	46,6%	59,9%	36,0%
Weibulla	54,8%	18,1%	25,6%	0,3%
Gamma	58,1%	26,3%	36,8%	5,9%
Gompertza	23,8%	1,5%	3,8%	0,1%
Log-normalna	59,3%	33,0%	37,8%	11,7%
Log-logistyczna	67,0%	48,3%	49,3%	23,7%
Funkcja sklejana o 1 węźle	48,8%	9,5%	15,2%	0,1%
Funkcja sklejana o 2 węzłach	36,0%	1,5%	3,8%	0,1%
Funkcja sklejana o 3 węzłach	37,8%	1,6%	3,8%	0,1%
Funkcja sklejana o 4 węzłach	43,4%	4,5%	4,5%	0,1%
Funkcja sklejana o 5 węzłach	35,5%	1,5%	3,8%	0,1%

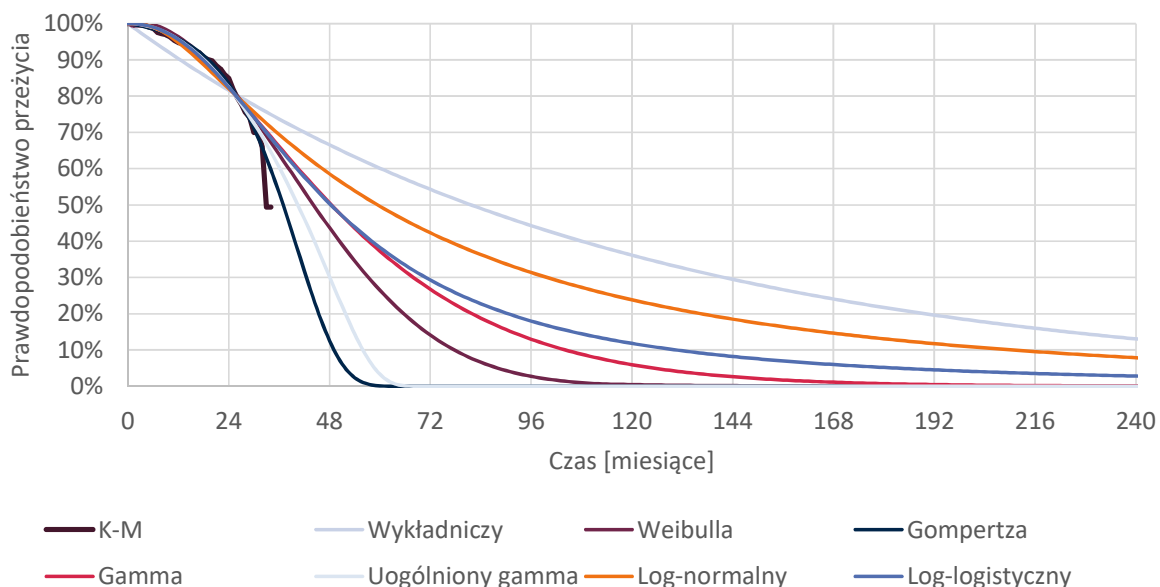
W ramach analizy uwzględniono ten sam typ krzywej dla obydwu interwencji (zgodnie z rekomendacją z publikacji Latimer 2013).

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe dopasowane z zastosowaniem standardowych rozkładów (Wykres 6, Wykres 7).

Wykres 6.
Dopasowane krzywe OS – RBC + IA



Wykres 7.
Dopasowane krzywe OS – LTR



W okresie obserwacji z badania MONALEESA-2 (tj. do 34 miesiąca), wszystkie krzywe standardowe prowadzą do wiarygodnego dopasowania. Zaobserwowano znaczące różnice między krzywymi w okresie od 34. miesiąca do 20. roku.

Podobnie jak w przypadku PFS, autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację dopasowanych krzywych OS wśród ekspertów klinicznych. Podobnie jak w przypadku PFS eksperci wskazali na krzywą log-normalną i log-logistyczną jako potencjalnie najlepiej odzwierciedlające rzeczywiste przeżycie. Zdaniem ekspertów odsetki 5-letniego przeżycia wynoszą ok. 20-30%, natomiast 10-letniego – kilka procent, w przypadku terapii LTR. Opinie ekspertów są zgodne z danymi dostępnymi w literaturze, gdzie raportowano następujące odsetki przeżycia:

- 92-96% po 12 miesiącach,
- 78-85% po 2 latach,
- 16,3-44% po 5 latach,
- 6,4-12% po 10 latach (por. Tabela 11).

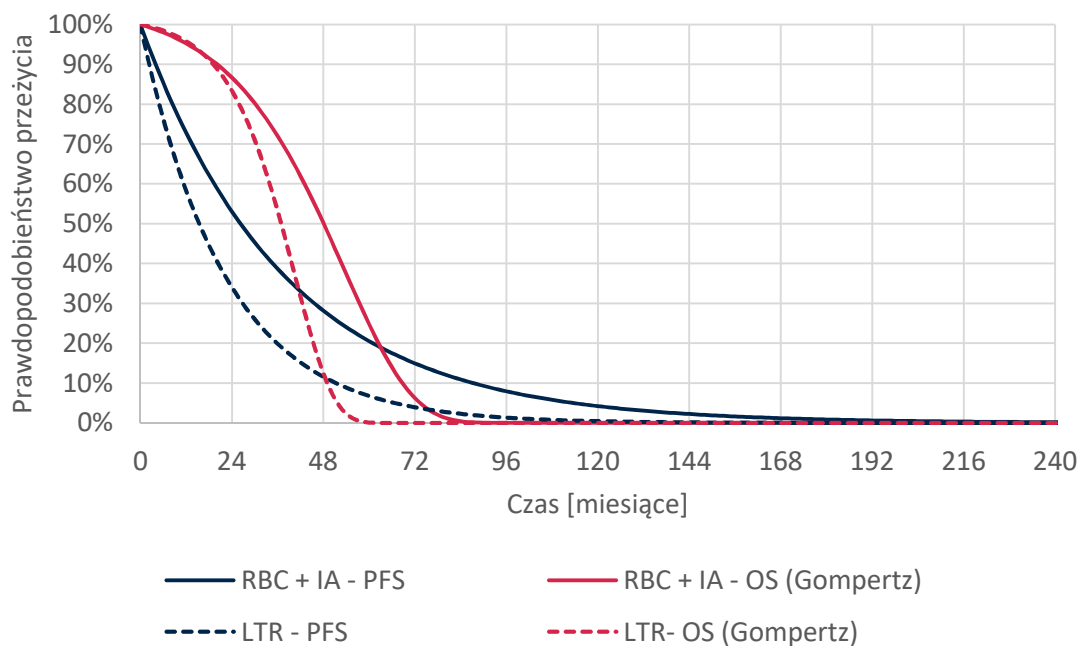
Tabela 11.
Odsetki przeżycia całkowitego w badaniach

Badanie	Państwo	N	Odsetek kobiet po menopauzie	HR+	HER2-	Odsetek przeżycia
Weide 2014 [20]	Niemcy	716	80%	79%	52%	5-letnie:34% 10-letnie:12% 15-letnie:6%
Giordano 2003 [21]	USA	105	52%	49%	NR	5-letnie:44%
Tevaarwerk 2003 [22]	USA	1126	8,2%	NR	NR	5-letnie: 16,3% 10-letnie: 6,4%
Tai 2004 [23]	USA	1362	NR	NR	NR	Kohorta - Oakland, 1991-1995 10-letnie:8,8%
Dickler 2016 [24]	USA	170	100%	100%	89%	Kohorta stosująca LTR 1-roczone: 92% 2-letnie: 78% 3-letnie :60% 4-letnie: 44% 5-letnie: 29%
Martin 2015 [25]	Hiszpania i Niemcy	184	100%	100%	100%	Kohorta ET (letrozol/fulwestrant) 1-roczone: 96% 2-letnie: 85% 3-letnie: 74% 4-letnie: 51%

W ramieniu LTR długoterminowe odsetki OS prognozowane przez krzywe wykładniczą, log-normalną oraz log-logistyczną są znacznie wyższe niż opinia ekspertów i dane literaturowe. Spośród pozostałych krzywych, najbardziej wiarygodne dopasowanie dla LTR uzyskano z zastosowaniem krzywych Weibulla, Gompertza oraz modelu z użyciem funkcji sklepanej o 1 węźle.

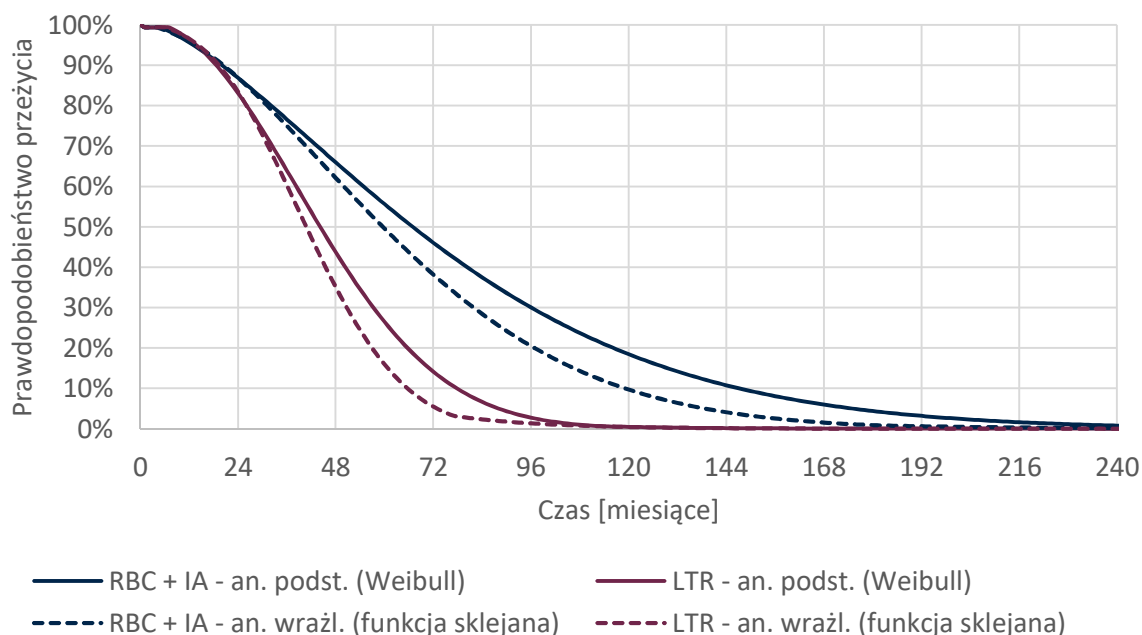
Modelowanie z zastosowaniem krzywej Gompertza prowadzi do niedoszacowania OS – 5-letni odsetek OS wynosi wówczas 3,8% dla terapii LTR, podczas gdy dane literaturowe wskazują, że odsetek ten wynosi 16,3-44%. Ponadto ekstrapolacja z zastosowaniem krzywych Gompertza prowadzi do nielogicznej zależności między PFS i OS – krzywa OS jest niżej niż krzywa PFS (por. Wykres 8).

Wykres 8.
Porównanie PFS i ekstrapolacji OS z zastosowaniem krzywej Gomperta



Ostatecznie, w świetle powyższych argumentów, uwzględniając przy tym kryterium przeprowadzania ekstrapolacji w oparciu o standardowe rozkłady (o ile prowadzą do wiarygodnych wyników) w ramach analizy podstawowej uwzględniono krzywe Weibulla. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono ekstrapolację w oparciu o model z użyciem funkcji sklepanej o 1 węźle. Na poniższym wykresie zestawiono krzywe OS uwzględnione w niniejszej analizie (Wykres 9).

Wykres 9.
Przeżycie całkowite – krzywe uwzględnione w analizie



Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu. W konsekwencji, w świetle braku istotnej statystycznie różnicy w zakresie OS między RBC + IA i LTR (por. Tabela 8) uwzględniono analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono przeżycie całkowite dla terapii RBC + IA na poziomie przeżycia całkowitego dla terapii LTR. Brak istotności statystycznej wynikać może z niedojrzałości danych – w momencie odcięcia 2. stycznia 2017 odnotowano łącznie 116 zgonów (spośród 668 pacjentów w badaniu MONALEESA-2). Zaznaczyć należy jednak, że w stosunku do wcześniejszego punktu odcięcia, widoczny jest trend na korzyść terapii RBC + IA (Tabela 12).

Tabela 12.
Wyniki dla OS w badaniu MONALEESA-2 w kolejnych punktach odcięcia

Punkt odcięcia	Liczba zdarzeń		HR (95% CI)
	RBC + IA (N = 334)	LTR (N=334)	
Styczeń 2016	23 (6,9%)	20 (6,0%)	1,128 (0,619; 2,055)
Styczeń 2017	50 (15,0%)	66 (19,8%)	0,746 (0,517; 1,078)

Dodatkowym czynnikiem zakłócającym jest stosowanie przez pacjentów różnych interwencji w ramach kolejnych linii. W badaniu MONALEESA-2 nie raportowano danych dotyczących terapii stosowanych

w kolejnych liniach. W tym kontekście należy zaznaczyć, że prawdopodobnie część pacjentów stosowała w kolejnej linii schemat EWE + EXE cechujący się wysoką skutecznością [26], a nier refundowany w Polsce, co potencjalnie mogło wpływać na poprawę w zakresie przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji o niższej skuteczności (tj. w ramieniu LTR).

Brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie OS w porównaniu z LTR stwierdzono również dla innego leku z grupy inhibitorów CDK4/6 – palbocyklibu w ramach badania PALOMA-1 (HR = 0,813 [0,492; 1,345]) [27].

Dane literaturowe wskazują na istnienie korelacji między PFS i OS w zaawansowanym raku piersi, co pozwala domniemywać, że w świetle istotnej poprawy w zakresie PFS dla terapii RBC + IA w porównaniu z LTR, również w zakresie OS terapia RBC + IA jest bardziej skuteczna niż terapie alternatywne. Wyniki badania Petrelli 2014 [28], w ramach którego przeanalizowano badania RCT III fazy dla zaawansowanego raka piersi wskazują na współczynnik korelacji między współczynnikami HR dla PFS/TTP i OS na poziomie 0,73 ($p < 0,00001$). W badaniu Beauchemin 2014 [29] przeanalizowano 144 badania obejmujące ponad 43 000 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i raportowano istotny statystycznie współczynnik korelacji między medianami PFS/TTP i OS wynoszący 0,428 ($p < 0,01$). Podobną zależność potwierdzają również inne badania, w tym Sherrill 2008 [30] i Burzykowski 2008 [31].

W świetle powyższych spostrzeżeń założenie o jednakowej skuteczności w zakresie OS jest nieuprawnione i prowadzi do nieuzasadnionego zaniżenia skuteczności terapii RBC + IA. Co więcej, prawdopodobne wydaje się, że w przypadku dostępności bardziej dojrzałych danych zysk w zakresie OS uzyskany dzięki terapii RBC + IA byłby wyższy niż uwzględniono w niniejszej analizie. Analiza wrażliwości w ramach której zrównano OS dla RBC + IA i LTR wykonana została jedynie w celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT.

3.2.3.2. RBC + IA vs TMX

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio RBC + IA i TMX. W ramach analizy klinicznej [4] przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie badań MONALEESA-2 (dla porównania RBC + IA vs LTR) oraz badania PO25 [15] (dla porównania LTR vs TMX). Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS dla terapii z zastosowaniem RBC + IA w porównaniu z TMX (HR = 0,72 [0,49; 1,06]).

Podobnie jak w przypadku PFS, ze względu na konstrukcję oryginalnego modelu krzywą OS dla TMX zaimplementowano uwzględniając HR dla porównania TMX vs LTR, aplikując go do krzywej OS dla LTR z badania MONALEESA-2. Zastosowane podejście zakłada, że spełniony jest warunek proporcjonalności hazardów dla porównania LTR vs TMX. Przyjęcie takiego założenia jest konieczne w celu przeprowadzenia wiarygodnego modelowania. Alternatywne podejście skutkowałoby koniecznością niezależnego dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kapłana-Meiera dla LTR (co zostało przeprowadzone w rozdz. 3.2.3.1) oraz dla TMX. Jednak porównanie krzywych

OS dla LTR z badania MONALEESA-2 i z badania PO25 wskazuje, że krzywe te znacząco się różnią (np. 12-miesięczne przeżycie w badaniu MONALEESA-2 wyniosło 95%, natomiast w PO25 ok. 84%). Różnice te wskazują na potencjalną znaczną heterogeniczność populacji z obydwu badań. W konsekwencji dopasowanie niezależnie krzywych z badania MONALEESA-2 i PO25 prowadziłoby do niewiarygodnych wyników. Przeprowadzenie porównania w oparciu o HR pozwala na zmniejszenie wpływu heterogeniczności populacji na wyniki.

Współczynnik HR przyjęty w analizie zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 7).

Tabela 13.
Przeżycie całkowite – TMX vs LTR

Porównanie	HR
LTR vs TMX	0,96 [0,84; 1,09]
TMX vs LTR	1,04 [0,91; 1,19]

Podsumowując powyższe założenia, porównania RBC + IA vs TMX przeprowadzono w oparciu o:

- ekstrapolację krzywej OS dla RBC + IA z badania MONALEESA-2 (por. rozdz. 3.2.3.1),
- krzywą OS dla TMX wyznaczoną na podstawie ekstrapolacji krzywej OS dla LTR z badania MONALEESA-2 (por. rozdz. 3.2.3.1) i przekształconej z zastosowaniem HR dla porównania TMX vs LTR na podstawie badania PO25.

Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS między terapią RBC + IA i TMX wykazaną w ramach porównania pośredniego w analizie klinicznej, w ramach analizy wrażliwości przyjęto założenie o jednakowej skuteczności RBC + IA i TMX w zakresie wpływu na OS – założono, że OS dla RBC + IA i TMX jest jednakowy jak dla LTR. Podobnie jak w przypadku porównania RBC + IA vs LTR analiza wrażliwości w ramach której zrównano OS dla RBC + IA i TMX wykonana została jedynie w celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT.

3.2.4. Odpowiedź na leczenie

W celu dokładniejszej oceny jakości życia w ramach analizy uwzględniono odpowiedź na leczenie. W ramach analizy uwzględniono punkt końcowy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*), który uwzględnia pacjentów z całkowitą (CR, *complete response*) lub częściową (PR, *partial response*) odpowiedzią na leczenie. Takie podejście pozwoliło na zróżnicowanie użyteczności stanów zdrowia dla stanów odpowiedź (CR/PR) i choroba stabilna (SD, *stable disease*). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5.1.2.

W poniższej tabeli zestawiono ORR z badania MONALEESA-2 (dane dla punktu odcięcia 2. stycznia 2017 roku) [13].

Tabela 14.
Odpowiedź na leczenie – MONALEESA-2

Parametr	RBC + IA	LTR
Liczba pacjentów	334	334
ORR (95% CI)	42,5% (37,2%–47,8%)	28,7% (23,9%–33,6%)

Dla porównania RBC + IA vs TMX wykorzystano ORR dla ramienia RBC + IA na podstawie badania MONALEESA-2 oraz iloraz szans (*odds ratio*, OR) określający względną efektywność TMX względem LTR. W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano jedno badanie porównujące TMX z LTR (PO 25 [15]), w ramach którego raportowano dane dot. ORR. Współczynnik OR przyjęty w analizie zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Odpowiedź na leczenie –TMX vs LTR

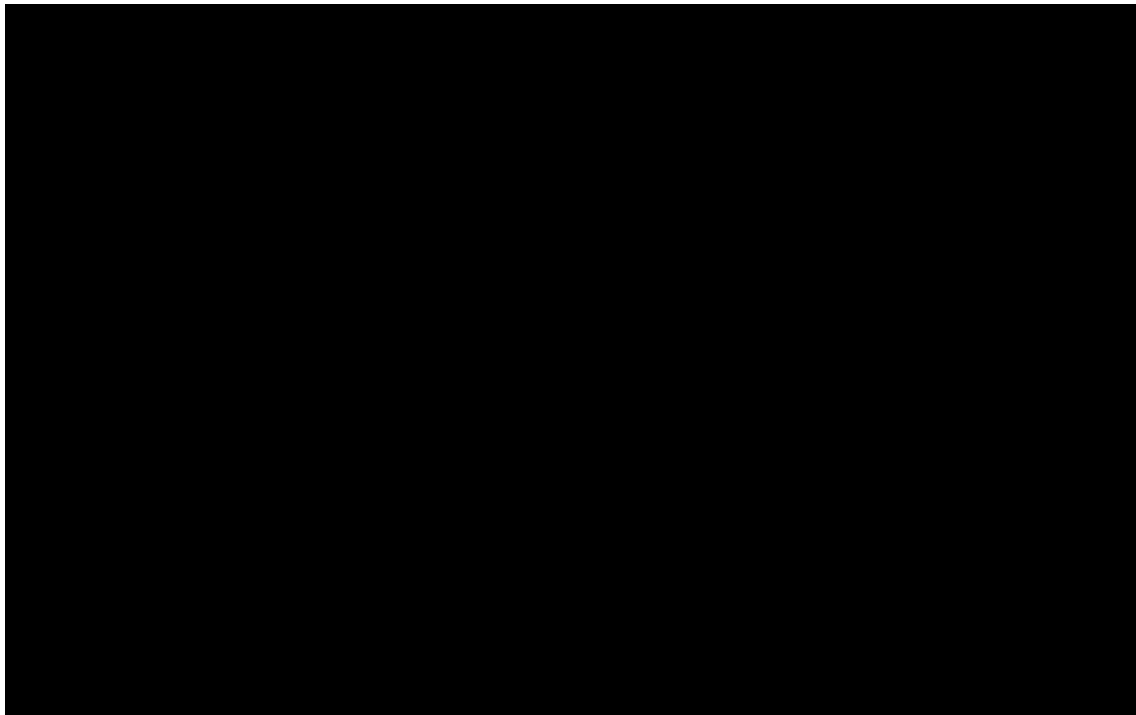
Porównanie	OR
LTR vs TMX (PO 25)	1,78 [1,31; 2,39]
TMX vs LTR	0,56 [0,42; 0,76]

3.3. Czas trwania terapii

Zgodnie z projektem programu lekowego dla RBC leczenie skojarzone rybocyklidem w skojarzeniu z letrozolem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.

W ramach analizy wykorzystano krzywą czasu trwania terapii (TTD, *time to treatment discontinuation*) dla RBC z badania MONALEESA-2 (dane niepublikowane, zaimplementowane w oryginalnym modelu). Takie podejście zapewnia właściwe odzwierciedlenie wpływu działań niepożądanych na czas trwania terapii i innych czynników wpływających na czas leczenia. Na poniższym wykresie zestawiono krzywe PFS i TTD (Wykres 10).

Wykres 10.
Porównanie krzywych PFS i TTD dla RBC + IA

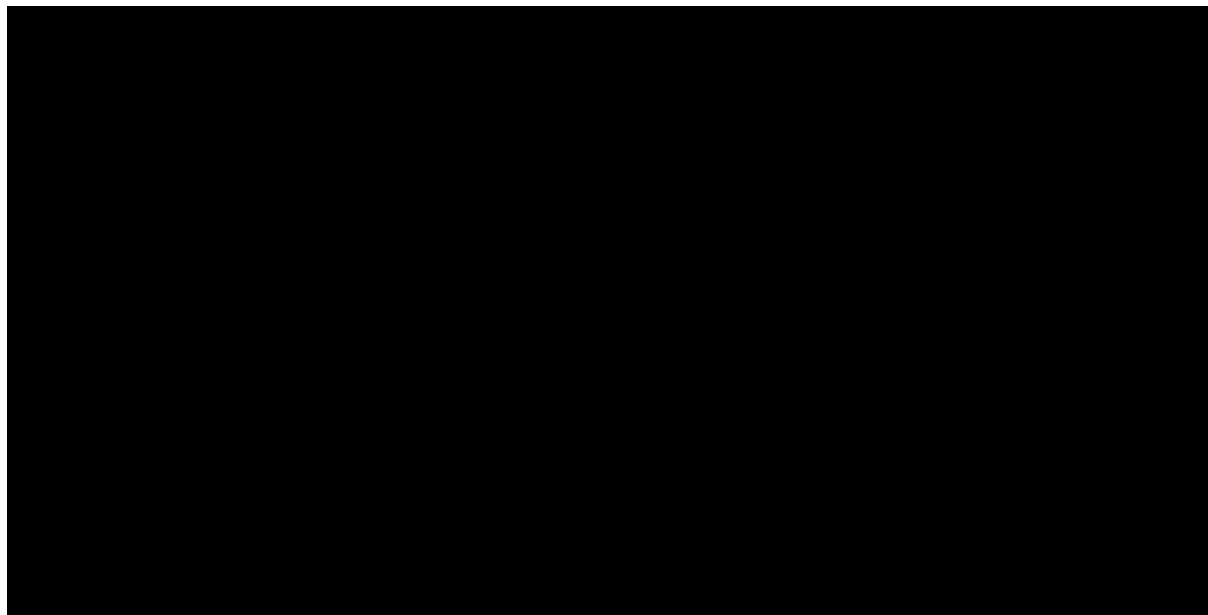


[Redacted text block]

[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]

Wykres 11.
Dopasowane krzywe TTD – RBC + IA



W okresie obserwacji z badania MONALEESA-2 (tj. do 34 miesiąca), wszystkie krzywe standardowe prowadzą do wiarygodnego dopasowania. Zaobserwowano znaczące różnice między krzywymi w okresie od 34. miesiąca do 20. roku.

Krzywe Gompertza, log-normalna, uogólniona gamma i log-logistyczna prowadzą do niewiarygodnych prognoz, w ramach których po 20 latach od rozpoczęcia terapii leczenie kontynuują 5-10% pacjentów. Pozostałe krzywe wydają się prowadzić do bardziej wiarygodnych prognoz – po 10 latach terapię kontynuuje mniej niż 5% pacjentów.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono ten sam typ krzywej jak przy ekstrapolacji PFS, tj. krzywą wykładniczą. W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że pacjenci leczeni są do progresji choroby, tj. utożsamiano krzywą TTD z krzywą PFS.

Założono, że pacjenci przerywający terapię RBC + IA z powodów innych niż progresja kontynuują terapię LTR do momentu progresji. Take podejście odzwierciedla metodykę badania MONALEESA-2, w ramach którego po przerwaniu terapii RBC możliwa była kontynuacja terapii LTR.

3.4. Działania niepożądane

W ramach analizy uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane, które spełniały następujące kryteria:

- zostały uznane za związane z leczeniem,
- z wysokim prawdopodobieństwem skutkują hospitalizacją,
- stanowią zdarzenia stopnia 3 lub wyższego.

W konsekwencji w analizie uwzględniono następujące działania niepożądane:

- zdarzenia uwzględnione w analizie NICE dla fulwestrantu [7], które uznano jednocześnie za istotne w niniejszej analizie:
 - biegunka,
 - wymioty,
 - zmęczenie,
- ciężkie zdarzenia, które wystąpiły częściej u pacjentów stosujących RBC + IA niż u pacjentów stosujących LTR w badaniu MONALEESA-2:
 - gorączka neutropeniczna,
 - nudności,
 - infekcje,
- zatorowość płucna – ze względu na podwyższoną częstość występowania tego zdarzenia w ramieniu palbocyklibu w badaniu PALOMA-1 skutkującą ujęciem zatorowości płucnej wśród środków ostrożności w ulotce dla palbocyklibu w USA.

Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym podczas terapii RBC + IA była neutropenia, jednak stosowane w badaniu postępowanie obejmowało zazwyczaj monitorowanie stanu zdrowia z zastosowaniem badań laboratoryjnych i/lub przerwanie terapii lub modyfikację dawki. W konsekwencji neutropenia nie została uwzględniona w ramach analizy podstawowej. W celu określenia potencjalnego wpływu wysokiej częstości występowania neutropenii do analizy wrażliwości włączono wariant z uwzględnieniem wpływu i neutropenii na koszty leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych dla RBC + IA i LTR określono na podstawie badania MONALEESA-2 [13], natomiast dla TMX na podstawie badania Paridaens 2008 [19]. Nie uwzględniono wyników badania PO25 [15] włączonego do analizy klinicznej ze względu na brak danych dot. występowania AE stopnia 3 lub wyższego. Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Występowanie działań niepożądanych

Terapia	LTR	RBC + IA	TMX
Biegunka	0,9%	2,4%	0,0%
Zmęczenie	0,9%	3,0%	1,1%
Infekcje	2,7%	8,1%	0,0%
Nudności	0,6%	2,4%	0,5%

Terapia	LTR	RBC + IA	TMX
Gorączka neutropeniczna	0,0%	1,2%	0,0%
Zatorowość płucna	0,3%	1,2%	0,0%
Wymioty	0,9%	3,6%	0,0%
Neutropenia (analiza wrażliwości)	50,3%	0,9%	0,0%

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

3.5.1.1. Przegląd systematyczny

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym rakiem piersi przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Strategię przeszukania i szczegóły dotyczące selekcji odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.2). Do analizy włączono 5 badań opisanych w 7 publikacjach raportujących użyteczności w zaawansowanym raku piersi.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań w zakresie użyteczności stanów zdrowia dla zaawansowanego raka piersi. (Tabela 18)

Tabela 18.
Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia włączonych do analizy

Publikacja	Badana grupa	Kraj	Metody pomiaru użyteczności	Cel badania
Brown 1998 [32], Brown 2001 [33], Hutton 1996 [34]	Pielęgniarki	USA, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania i Wielka Brytania	SG	Ocena ekonomiczna docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny w leczeniu zaawansowanego raka piersi
Launois 1996 [35]	Pielęgniarki	Francja	SG	Ocena ekonomiczna docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny w II linii leczenia przerzutowego raka piersi
Lloyd 2006 [36]	100 osób	Anglia, Walia	SG	Ocena preferencji społecznych dla różnych stanów zdrowia w MBC oraz 6 najczęściej występujących toksyczności. Stany zdrowia wyróżnione przez badaczy w oparciu o przegląd literatury oraz wywiadów z ekspertami w zakresie uwzględnionego problemu
Hudgens 2016 [37]	788 pacjentów	Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania	EQ-5D	Ocena użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i porównanie ich z opublikowanymi wcześniej wartościami
Hudgens 2014 [38]	1102 pacjentów	Badanie wieloośrodkowe	EORTC QLQ- C30	Ocena użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i porównanie ich z opublikowanymi wcześniej wartościami

Wśród włączonych do analizy badań trzy charakteryzują się jednakową grupą badaną, tj. Brown 1998 [32], Brown 2001 [33] oraz Hutton 1996 [34]. Publikacje Brown 1998 oraz Brown 2001 opierają się na

danych zawartych w Hutton 1996. Wymienione publikacje oraz Launois 1996 [35] są to analizy ekonomiczne na potrzeby których zebrano dane o użyteczności od pielęgniarek onkologicznych w różnych państwach. W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności obejmujące najszerszą grupę badaną, tj. sześć państw (USA, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania i Wielka Brytania), pochodzące z badania Brown 1998 oraz badania Launois 1996, która przedstawia oddzielne wartości dla Francji.

Tabela 19.
Wartości użyteczności otrzymane w oparciu opinii pielęgniarek

Stan zdrowia	Brown 1998	Launois 1996
Całkowita / częściowa odpowiedź	0,81	0,81
Stan stabilny	0,65	0,75
Progresja	0,39	0,65

Celem badania Lloyd 2006 [36] było określenie użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w zaawansowanym raku piersi oraz sześciu najczęstszych działaniach niepożądanych (stopnia 3 lub 4). Próba badania obejmowała 100 osób, które stanowiły reprezentatywną próbę profilu demograficznego Anglii i Walii. Zebrane dane analizowano przy użyciu modelu mieszanego z efektami losowymi na poziomie pacjenta. Jako zmienne w modelu wyróżniono:

- Wiek pacjenta
- Stany zdrowia:
 - Progresja
 - Odpowiedź na leczenie
 - Stan stabilny
- Działania niepożądane:
 - Gorączka neutropeniczna
 - Zapalenie jamy ustnej
 - Biegunka / wymioty
 - Zmęczenie
 - Syndrom ręka – stopa
 - Wypadanie włosów

Pozwoliło to na określenie zmian w jakości życia związanej z przemieszczaniem się między stanami choroby i z występowaniem lub jego brakiem konkretnego działania niepożądanego. W poniższej tabeli zamieszczono zestaw parametrów wraz z ich wartościami z badania Lloyd 2006. (Tabela 20)

Tabela 20.
Parametry i ich wartości służące obliczaniu użyteczności stanów zdrowia – Lloyd 2006

Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Stała	0,00887	0,31960

Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Wiek	0,02390	0,00695
Odpowiedź na leczenie	0,40630	0,05521
Progresja	-1,14770	0,10310
Gorączka neutropeniczna	-0,66030	0,08501
Biegunka i wymioty	-0,46290	0,09929
Zespół ręka-stopa	-0,51840	0,09929
Zapalenie jamy ustnej	-0,66340	0,09929
Zmęczenie	-0,51420	0,09929
Łysienie	-0,50860	0,09929

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności stanów zdrowia u pacjentek w wieku 62 lat. Jest to mediana wieku pacjentek w badaniu MONALEESA-2.

Tabela 21.

Wartości użyteczności dla pacjentek w wieku odpowiadającym wartości uwzględnionej w analizie ekonomicznej (bez uwzględniania zdarzeń niepożądanych)

Stan	Użyteczność
Częściowa/całkowita odpowiedź	0,870
Stan stabilny	0,816
Progresja	0,585

W publikacji Hudgens 2016 [37] zamieszczono wyniki badania przeprowadzonego wśród 788 pacjentów z 5 europejskich krajów z przerzutowym rakiem piersi. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W poniższej tabeli zamieszczono wyniki tego badania.

Tabela 22.

Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2016

Stan zdrowia	Użyteczność
Stan stabilny	0,671
Odpowiedź	0,755
Progresja	0,614

W badaniu Hudgens 2014 [38] przeanalizowano użyteczności stanów zdrowia pacjentów z badania RCT porównujących terapię z zastosowaniem eribuliny i kapecytabiny. Dane zostały zebrane z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30, a następnie przeprowadzone zostało mapowanie uzyskanych wyników na użyteczności zgodne z kwestionariuszem EQ-5D. W ramach badania

określono również spadki użyteczności związane z AE. Wyniki raportowane w badaniu zestawiono w rozdz. 3.5.1.3.

3.5.1.2. Dane z badania MONALEESA-2

W badaniu MONALEESA-2 [3] zebrano dane dotyczące jakości życia (mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L) w momencie kwalifikacji do badania oraz co 8 tygodni podczas pierwszych 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni do momentu progresji choroby.

Wartości użyteczności zostały oszacowane z wykorzystaniem algorytmu brytyjskiego (Devlin 2016 [39]). Wyznaczono wartości użyteczności zależne do stosowanej terapii, wystąpienia odpowiedzi i progresji.

W ramach analizy uzyskanych wyników z badania MONALEESA-2 stwierdzono, że:

- Brak jest znaczących różnic w wartościach użyteczności pomiędzy ramionami badania, co uzasadnia przyjęcie jednakowych wartości użyteczności niezależnie od stosowanej terapii.
- Użyteczność stanu bez progresji jest wyższa niż użyteczność stanu progresji (██████████). Jednak, różnica ta nie jest klinicznie istotna jeśli za progową różnicę przyjąć 0,05 (Pickard 2007 [40]).
- Brak jest znaczącej różnicy między użytecznością stanu z odpowiedzią w porównaniu z użytecznością stanu choroby stabilnej. Przyczyny braku różnic mogą być następujące:
 - Stan zdrowia pacjentów z odpowiedzią nie różni się znacząco od stanu zdrowia pacjentów z chorobą stabilną, ponieważ większość pacjentów z odpowiedzią uzyskało odpowiedź częściową.
 - Populacja miała stosunkowo dobry profil zdrowotny na początku badania, zatem potencjalna poprawa stanu zdrowia będąca wynikiem odpowiedzi może być ograniczona.
 - Kwestionariusz EQ-5D może nie być wystarczająco wrażliwy, żeby odnotować wpływ uzyskania odpowiedzi na użyteczność.

Ze względu na powtarzalność pomiarów użyteczności w czasie bardziej precyzyjnym sposobem określenia użyteczności (w porównaniu do obliczenia średniej) jest zastosowanie regresyjnego modelu mieszanego dopasowanego do wszystkich zaobserwowanych danych z uwzględnieniem powtarzalnej struktury obserwacji. W poniższych tabelach zestawiono wartości średnie użyteczności (██████████, ██████████) oraz wartości uzyskane z zastosowaniem regresyjnego modelu mieszanego (██████████, ██████████). Wyniki wyznaczone z zastosowaniem modelu regresyjnego są spójne ze średnimi wartościami.

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Na podstawie niepublikowanych danych dot. wyników badania jakości życia w badaniu MONALEESA-2 dla poszczególnych pacjentów oszacowano wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia z zastosowaniem polskich norm dla kwestionariusza EQ-5D-5L stworzonych przy użyciu

metody *crosswalk* [41]. Obliczeń dokonano jedynie w ramach uproszczonego wariantu, tj. średniej wartości użyteczności dla pacjentów w stanach „bez progresji” i „progresji”, przy czym w ramach stanu „bez progresji” nie uwzględniono podziału pacjentów ze względu na uzyskanie odpowiedzi ze względu na brak stosownych danych. Różnice w wartościach użyteczności związane z uzyskaniem odpowiedzi lub jej brakiem uzyskane z zastosowaniem algorytmu brytyjskiego są nieznaczne i mają znikomy wpływ na wyniki analizy.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności oszacowane zgodnie z polskimi normami (Tabela 27).

Tabela 27.
Użyteczności stanów zdrowia w zależności od wystąpienia progresji – średnie – polskie normy

Stan	Wartość
Po progresji	██████
Bez progresji	██████

3.5.1.3. Spadki użyteczności związane z AE

W ramach badania MONALEESA-2 określono użyteczność stanu zdrowia „bez progresji”. Wyznaczona wartość obejmowała również występowanie działań niepożądanych. W konsekwencji w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono dodatkowych spadków użyteczności związanych z AE. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z badania Hudgens 2014 [38] (Tabela 28).

Tabela 28.
Spadki użyteczności związane z AE – Hudgens 2014

AE	Spadek użyteczności
Biegunka	-0,022
Zmęczenie	-0,030
Infekcje	-0,030 ^a
Nudności	-0,016
Gorączka neutropeniczna	-0,025
Zatorowość płucna	-0,030 ^a
Wymioty	-0,020

a) zdarzenie nieraportowane w Hudgens 2014, przyjęto maksymalny spadek użyteczności spośród danych dla pozostałych uwzględnionych AE

3.5.1.4. Podsumowanie

W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące dane:

- Dla stanu „bez progresji” uwzględniono dane z badania MONALEESA-2. Dane te najlepiej odzwierciedlają jakość życia pacjentów z populacji docelowej stosujących uwzględnione w analizie interwencje.

- Dla stanu „progresja” uwzględniono dane z badania Lloyd 2006. W badaniu MONALEESA-2 określono użyteczność stanu zdrowia pacjentów w momencie progresji, zatem uzyskane dane nie odzwierciedlają bardziej zaawansowanego stanu chorób. Świadczy o tym również niewielka różnica w jakości życia między stanem „bez progresji”, a stanem „progresji” (██████ w badaniu MONALEESA-2, w porównaniu z 0,185 z badania Lloyd 2006, por. Tabela 8). Podobne podejście zastosowano również w analizach ekonomicznych dla palbocyklibu oraz ewerolimusu stosowanych w raku piersi ocenianych przez NICE [8, 14]. Przeprowadzone analizy wrażliwości wskazują, że przyjęcie danych z badania Lloyd 2006 zamiast danych z badania MONALEESA-2 stanowi podejście konserwatywne.
- Nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z wystąpieniem AE – założono, że wpływ AE na jakość życia jest uwzględniony w ramach użyteczności stanu „bez progresji”.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w sytuacji dostępu do danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego dotyczących wyników pomiarów jakości życia metodami pośrednimi (jak to ma miejsce w niniejszej analizie), warto przeprowadzić adaptację uzyskanych wartości użyteczności do preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia). Adaptacja taka została przeprowadzona, przy czym zastosowano uproszczoną metodologię. Ostatecznie dane adaptowane do preferencji społeczeństwa polskiego uwzględniono w ramach analizy wrażliwości, natomiast w analizie podstawowej uwzględniono dane uzyskane z zastosowaniem algorytmu brytyjskiego. Należy zaznaczyć, że w świetle wyników analizy wrażliwości (por. rozdz. 5.2) zastosowano podejście konserwatywne jako, że w przypadku uwzględnienia danych uzyskanych z zastosowaniem polskiego algorytmu otrzymano niższy ICUR.

W ramach analizy wrażliwości rozważano następujące scenariusze:

- Scenariusz 3a: uwzględniono dane dla stanu „bez progresji” na podstawie wyników badania MONALEESA-2 z zastosowaniem polskich norm użyteczności,
- Scenariusz 3b: uwzględniono dane dla stanu „progresja” na podstawie wyników badania MONALEESA-2,
- Scenariusz 3c: uwzględniono dane dla stanu „bez progresji” i „progresja” na podstawie badania Hudgens 2016,
- Scenariusz 3d: uwzględniono spadki użyteczności związane z AE.

Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w analizie zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 29, Tabela 30).

Tabela 29.
Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie

Stan	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości, scenariusz 3a	Analiza wrażliwości, scenariusz 3b	Analiza wrażliwości, scenariusz 3b
Bez progresji, CR + PR	██████	██████	██████	██████
Bez progresji, SD	██████	██████	██████	██████
Progresja	██████	██████	██████	██████

Tabela 30.
Spadki użyteczności związane z AE – dane przyjęte w analizie

AE	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości, scenariusz 3a, 3b, 3c	Analiza wrażliwości, scenariusz 3d
Biegunka	0	0	-0,022
Zmęczenie	0	0	-0,030
Infekcje	0	0	-0,030
Nudności	0	0	-0,016
Gorączka neutropeniczna	0	0	-0,025
Zatorowość płucna	0	0	-0,030
Wymioty	0	0	-0,020

3.6. Koszty

3.6.1. Koszty leków

3.6.1.1. Koszty rybocyklibu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.6.1.2. Koszty pozostałych leków

Koszty pozostałych leków określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku [43] (wariant bez RSS) oraz danych z komunikatów DGL (wariant z RSS) [44].

Koszty jednostkowe leków zaprezentowana w Aneksie (rozdz. A.2).

Wskazania refundacyjne dla LTR i ANS obejmują stosowanie tych leków w ramach pierwszej linii terapii jedynie w przypadku wczesnego raka piersi. W zaawansowanym raku piersi stosowanie tych leków, jak również stosowanie EXE, finansowane jest jedynie w ramach drugiej linii leczenia. W konsekwencji LTR, ANS i EXE nie są finansowane przez NFZ w populacji docelowej niniejszej analizy. W konsekwencji w ramach analizy podstawowej przyjęto, że koszty terapii tymi lekami są ponoszone jedynie przez pacjenta. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu finansowania terapii przez NFZ zgodnie z zasadami refundacyjnymi obowiązującymi dla terapii w drugiej linii.

Koszty LTR, ANS i EXE wyznaczone na podstawie komunikatów DGL z okresu od sierpnia 2016 do lipca 2017 są wyższe niż koszty wyznaczone na podstawie obowiązującego obwieszczenia MZ, co wynika z obniżenia limitu finansowania w ramach grupy limitowej 132.0 od listopada 2016 roku. W konsekwencji przyjęto, że koszt terapii LTR, ANS i EXE z uwzględnieniem RSS jest jednakowy jak w przypadku braku uwzględnienia RSS. Powyższe założenie dotyczy jedynie analizy wrażliwości jako, że w analizie podstawowej przyjęto, że całkowity koszt terapii tymi lekami ponosi pacjent.

Koszty trzech spośród czterech refundowanych w Polsce opakowań tamoksyfenu wyznaczone na podstawie komunikatów DGL z okresu od sierpnia 2016 do lipca 2017 są wyższe niż koszty zgodne z obowiązującym obwieszczeniem MZ. Dlatego w wariantcie z RSS przyjęto ich koszty na podstawie obwieszczenia MZ.

Dodatkowo określono średni koszt miesięcznej terapii IA w celu określenia kosztów interwencji ocenianej, tj. RBC + IA.

W kolejnych tabelach zestawiono miesięczne koszty terapii uwzględnionymi komparatorami (Tabela 34, Tabela 35).

Tabela 34.
Miesięczne koszty terapii komparatorami – analiza podstawowa

Substancja	Dzienna dawka	Bez RSS				Z RSS			
		Koszt za mg		Koszt za miesiąc		Koszt za mg		Koszt za miesiąc	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Tamoksyfen	20 mg	0,02	0,02	14,23	14,72	0,02	0,02	14,23	14,72
Letrozol	2,5 mg	0,00	0,87	0,00	65,98	0,00	0,87	0,00	65,98
Anastrozol	1 mg	0,00	2,38	0,00	72,54	0,00	2,38	0,00	72,54
Eksemestan	25 mg	0,00	0,11	0,00	80,58	0,00	0,11	0,00	80,58
IA – średnia				0,00	69,11			0,00	69,11

Tabela 35.
Miesięczne koszty terapii komparatorami – analiza wrażliwości

Substancja	Dzienna dawka	Bez RSS				Z RSS			
		Koszt za mg		Koszt za miesiąc		Koszt za mg		Koszt za miesiąc	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Tamoksyfen	20 mg	0,02	0,02	14,23	14,72	0,02	0,02	14,23	14,72
Letrozol	2,5 mg	0,79	0,87	60,26	65,98	0,79	0,87	60,26	65,98
Anastrozol	1 mg	1,98	2,38	60,25	72,54	1,98	2,38	60,25	72,54
Eksemestan	25 mg	0,08	0,11	60,26	80,58	0,08	0,11	60,26	80,58
IA – średnia				60,25	69,11			60,25	69,11

3.6.2. Koszty podania leków

Rybocyklib jest podawany w postaci tabletek, stąd założono, że podanie nie wiąże się z dodatkowym kosztem, a kolejne opakowania przepisywane są pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii w programie lekowym.

Podanie innych leków stosowanych w postaci tabletek (tj. LTR, ANS i EXE) również nie wiąże się z dodatkowymi kosztami. Uwzględniono koszty podania leków stosowanych w ramach hormonoterapii lub chemioterapii podawanych w formie dożylniej. Koszty podania leków określono na podstawie zarządzenia NFZ Nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ [45] (w tym fulwestrantu stosowanego w ramach kolejnych linii leczenia, który jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii) i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszt podania leków w chemioterapii oraz fulwestrantu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56	1,00 zł	378,56 zł

3.6.3. Koszty monitorowania terapii

Koszt monitorowania terapii RBC + IA w programie lekowym określono na podstawie zarządzenia NFZ Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ [46]. Założono, że roczne koszty monitorowania będą na poziomie kosztu monitorowania terapii w ramach programu lekowego B.9. *Leczenie raka piersi w oparciu o obowiązującą wycenę procedury Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi*. Uwzględniony w analizie koszt monitorowania leczenia RBC + IA przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszty monitorowania – RBC + IA

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt miesięczny
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	2 758,08	1 zł	2 758,08 zł	229,84 zł

Koszty monitorowania pozostałych terapii uwzględnionych w analizie określono z podziałem na hormonoterapię i chemioterapię.

Przyjęto, że monitorowanie leczenia z zastosowaniem chemioterapii (w tym fulwestrantu jako, że jest on finansowany w ramach katalogu chemioterapii) odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (na podstawie zarządzenia 54/2017/DGL Prezesa NFZ [45]). Przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Koszty uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 38.
Koszty monitorowania – chemioterapia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt roczny	Koszt miesięczny
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1 zł	270,40 zł	1 622,40 zł	135,20 zł

Koszty monitorowania podczas hormonoterapii wyznaczono uwzględniając metodykę wykorzystaną w ramach analizy dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]. W tym celu wykorzystano zasady monitorowania wskazane w NCCN 2017 [48] (Tabela 39).

Tabela 39.
Zalecenia monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią lub chemioterapią

Zasady monitorowania raka przerzutowego	Opis częstości badań (hormonoterapia)	Opis częstości badań (chemioterapia)
Badanie masy ciała	co 1-3 miesiące	przed każdym cyklem
Badanie czynności wątroby	co 1-3 miesiące	przed każdym cyklem
Morfologia krwi	co 1-3 miesiące	przed każdym cyklem
Tomografia komputerowa klatki piersiowej/brzucha/miednicy (z kontrastem)	co 2-6 miesiąc	co 2-4 cykl
Scyntygrafia kości	co 4-6 miesiąc	co 4 cykl
Pozytonowa tomografia emisyjna	opcjonalnie	Opcjonalnie
Marker nowotworowy	opcjonalnie	Opcjonalnie

Dla scyntygrafii kości przyjęto wycenę świadczenia *Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)*, dla tomografii komputerowej wycenę świadczenia *TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym*, natomiast dla pozostałych badań przyjęto, iż będą one rozliczane zgodnie z wyceną punktową świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* [49]. Koszty uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszty monitorowania poza programem lekowym – hormonoterapia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Częstość w cyklu	Koszt miesięczny
5.03.00.0000020	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	377	1 zł	377,00 zł	0,2	75,40 zł
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	1 zł	65,00 zł	0,5	32,50 zł
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481	1 zł	481,00 zł	0,25	120,25 zł
Razem						228,15 zł

3.6.4. Koszty kolejnych linii

3.6.4.1. II linia leczenia zaawansowanego raka piersi

Dane dotyczące terapii stosowanych w II linii leczenia populacji docelowej zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]. Analiza ta została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy

stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. W ramach analizy przeprowadzono badanie ankietowe wśród trzech ekspertów klinicznych dotyczące leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi.

Sposób postępowania terapeutycznego wśród pacjentek z populacji docelowej analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT będących na II linii leczenia eksperci raportowali w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie stosowane w I linii:

- krótsza odpowiedź na leczenie – PFS < 6 miesięcy (PROG < 6),
- dłuższa odpowiedź na leczenie – PFS > 6 miesięcy (PROG > 6).

Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia zgodną z opinią ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia – opinie ekspertów

Rodzaj terapii	Częstość stosowania w II linii leczenia			
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Średnia
PROG < 6				
Chemioterapia	80%	80%	80%	80%
Hormonoterapia	20%	20%	20%	20%
PROG > 6				
Chemioterapia	10%	20%	60%	30%
Hormonoterapia	90%	80%	40%	70%

Na podstawie wartości PFS po 6 miesiącach dla interwencji ocenianej oraz komparatorów (Tabela 42) wyznaczono rozkład pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii (PROG < 6, PROG > 6) dla poszczególnych interwencji (Tabela 43).

Tabela 42.
Odsetek pacjentek z chorobą wolną od progresji po 6 miesiącach stosowania leczenia I linii

Interwencja	PFS po 6 miesiącach
Rybocyklib + Letrozol	85%
Letrozol	76%
Tamoksyfen	73%

Tabela 43.
Rozkład pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii wśród pacjentek leczonych w II linii

Interwencja	Rozkład pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii	
	PROG < 6	PROG > 6
Rybocyklib + Letrozol	15%	85%
Letrozol	24%	76%
Tamoksyfen	27%	73%

Zgodnie z rozkładem pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie stosowane w I linii wyznaczono średnią częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w zależności od terapii stosowanej w I linii (Tabela 44). Dostosowywany model ekonomiczny uniemożliwia uwzględnienie różnej częstości poszczególnych typów leczenia II linii w zależności od interwencji stosowanej w I linii, dlatego w niniejszej analizie przyjęto średnią arytmetyczną otrzymanych wartości.

Tabela 44.
Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia

	Chemioterapia	Hormonoterapia
Rybocyklib + Letrozol	37%	63%
Letrozol	42%	58%
Tamoksyfen	44%	56%
Średnia arytmetyczna	41%	59%

Średnie udziały poszczególnych technologii medycznych stosowanych w ramach hormonoterapii i chemioterapii w II linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie stosowane w I linii zaczerpnięto bezpośrednio z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47] (Tabela 45, Tabela 46, Tabela 47).

Tabela 45.
Rozkład terapii stosowanej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - hormonoterapia

Technologia medyczna	Częstość stosowania w II linii leczenia	
	PROG < 6	PROG > 6
Tamoksyfen	10,00%	8,33%
Fulwestrant	63,33%	60,00%
Eksemestan	26,67%	30,00%
Octan megestrolu	0,00%	1,67%

Tabela 46.
Rozkład terapii stosowanej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia

Technologia medyczna	Częstość stosowania w II linii leczenia	
	PROG < 6	PROG > 6
Dokсорubicyna	13,33%	21,67%
Paklitaksel	33,33%	33,33%
Docetaksel	1,67%	0,00%
Kapecytabina	33,33%	15,00%
Winorelbina (postać dożylna)	0,00%	0,00%
Winorelbina (postać doustna)	11,67%	13,33%
Pochodne platyny	0,00%	3,33%
Gemcytabina	3,33%	10,00%
Schematy wielolekowe ogółem	3,33%	3,33%

Tabela 47.
Schematy wielolekowe chemioterapii stosowane w II linii leczenia

Schematy wielolekowe	PROG < 6	PROG > 6
Winorelbina 25 mg/m ² + Fluorouracyl 500 mg/m ²	40,00%	30,00%
Winorelbina 60 mg/m ² (doustna)+ Kapecytabina 1650 mg/m ²	40,00%	30,00%
Docetaksel 75 mg/m ² + Cyklofosfamid 800 mg/m ²	20,00%	40,00%

W tabeli poniżej przedstawiono rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi z uwzględnieniem schematów wielolekowych (Tabela 48).

Tabela 48.
Rozkład schematów stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia

Schemat	Częstość stosowania	
	PROG < 6	PROG > 6
Dokсорubicyna	13,3%	21,7%
Paklitaksel	33,3%	33,3%
Docetaksel	1,7%	0,0%
Kapecytabina	33,3%	15,0%
Winorelbina (postać doustna)	11,7%	13,3%
Pochodne platyny	0,0%	3,3%
Gemcytabina	3,3%	10,0%
Winorelbina 25 mg/m ² + fluorouracyl 500 mg/m ²	1,3%	1,0%
Winorelbina 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	1,3%	1,0%
Docetaksel 75 mg/m ² + cyklofosfamid 800 mg/m ²	0,7%	1,3%

W tabeli poniżej (Tabela 49) przedstawiono częstości stosowania poszczególnych schematów hormonoterapii i chemioterapii w zależności od interwencji stosowanej w I linii wyznaczone zgodnie z danymi z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT (Tabela 48) oraz rozkładem pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii (Tabela 43).

Tabela 49.
Rozkład schematów stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – zgodnie z danymi z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT oraz rozkładem pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii

Schemat	Rybocyklid + Letrozol	Letrozol	Tamoksyfen
Hormonoterapia			
Tamoksyfen	8,6%	8,7%	8,8%
Fulwestrant	60,5%	60,8%	60,9%
Eksemestan	29,5%	29,2%	29,1%
Octan megestrolu	1,4%	1,3%	1,2%
Chemioterapia			
Dokсорubicyna	20,5%	19,7%	19,4%
Paklitaksel	33,3%	33,3%	33,3%
Docetaksel	0,2%	0,4%	0,5%
Kapecytabina	17,7%	19,3%	20,0%
Winorelbina (postać doustna)	13,1%	12,9%	12,9%
Pochodne platyny	2,8%	2,5%	2,4%
Gemcytabina	9,0%	8,4%	8,2%

Schemat	Rybocyklib + Letrozol	Letrozol	Tamoksyfen
Winorelbina 25 mg/m ² + fluorouracyl 500 mg/m ²	1,0%	1,1%	1,1%
Winorelbina 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	1,0%	1,1%	1,1%
Docetaksel 75 mg/m ² + cyklofosfamid 800 mg/m ²	1,2%	1,2%	1,1%

Przyjęto, że jeżeli tamoksyfen był podawany w I linii, nie będzie stosowany ponownie w II linii. Ze względu na rozważaną w analizie ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianą przez AOTMiT [47] populację pacjentek po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach terapii uzupełniającej, nie uwzględnia ona możliwości stosowania anastrozolu i letrozolu w II linii leczenia raka piersi. Jednak w populacji docelowej niniejszej analizy terapia anastrozolem lub letrozolem w II linii może mieć zastosowanie.

W przypadku schematów RBC + IA i LTR stosowanych w I linii, brak uwzględnienia w niniejszej analizie ANS i LTR w II linii leczenia wydaje się być uzasadniony, ponieważ są to leki z tej samej grupy. W przypadku stosowania w I linii TMX, przyjęto, że częstość stosowania ANS lub LTR w II linii odpowiada odsetkowi dla TMX w II linii z tabeli powyżej (Tabela 49, 8,8%), a odsetki dla poszczególnych leków wyznaczono zgodnie z rozpowszechnieniem tych dwóch substancji czynnych według danych sprzedażowych z analizy wpływu na budżet [42] (Tabela 50).

Tabela 50.
Rozpowszechnienie ANS i LTR na podstawie danych sprzedażowych

Rozpowszechnienie na podstawie danych sprzedażowych	
Anastrozol	42%
Letrozol	58%

W tabeli poniżej (Tabela 51) przedstawiono przyjęte w analizie częstości stosowania poszczególnych schematów hormonoterapii i chemioterapii.

Tabela 51.
Rozkład schematów stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – analiza podstawowa

Schemat	Rybocyklib + Letrozol	Letrozol	Tamoksyfen
Hormonoterapia			
Anastrozol	0,0%	0,0%	3,7%
Letrozol	0,0%	0,0%	5,1%
Tamoksyfen	8,6%	8,7%	0,0%
Fulwestrant	60,5%	60,8%	60,9%
Eksemestan	29,5%	29,2%	29,1%

Schemat	Rybocyklid + Letrozol	Letrozol	Tamoksyfen
Octan megestrolu	1,4%	1,3%	1,2%
Chemioterapia			
Dokсорubicyna	20,5%	19,7%	19,4%
Paklitaksel	33,3%	33,3%	33,3%
Docetaksel	0,2%	0,4%	0,5%
Kapecytabina	17,7%	19,3%	20,0%
Winorelbina (postać doustna)	13,1%	12,9%	12,9%
Pochodne platyny	2,8%	2,5%	2,4%
Gemcytabina	9,0%	8,4%	8,2%
Winorelbina 25 mg/m ² + fluorouracyl 500 mg/m ²	1,0%	1,1%	1,1%
Winorelbina 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	1,0%	1,1%	1,1%
Docetaksel 75 mg/m ² + cyklofosfamid 800 mg/m ²	1,2%	1,2%	1,1%

Czas trwania leczenia poszczególnymi schematami stosowanymi w chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia podany przez ekspertów w analizie ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47] przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 52).

Tabela 52.
Czas trwania terapii według ekspertów

Technologia medyczna	Czas trwania terapii (miesiące)					
	PROG < 6			PROG > 6		
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3
Hormonoterapia						
Tamoksyfen	4	3	5	–	5	5
Fulwestrant	4	3	10	7	6	6-7
Eksemestan	4	3	4-8	7	6	5
Octan megestrolu	–	–	–	–	–	3
Chemioterapia						
Dokсорubicyna	5	6	–	5	6	–
Paklitaksel	5	6	4-6	5	6	6
Docetaksel	–	6	–	–	–	–
Kapecytabina	5	8	6-8	5	8	4-6
Winorelbina (postać doustna)	–	8	4-5	–	8	–
Pochodne platyny	–	–	–	–	–	–
Gemcytabina	–	–	4-5	–	–	–
Winorelbina 25 mg/m ²	–	6	–	–	–	4

Technologia medyczna	Czas trwania terapii (miesiące)					
	PROG < 6			PROG > 6		
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3
+ fluorouracyl 500 mg/m²						
Winorelbina 60 mg/m² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m²	–	6	5-6	–	–	4-6
Docetaksel 75 mg/m²+ cyklofosfamid 800 mg/m²	–	6	–	–	–	–

Na podstawie powyższych odpowiedzi ekspertów klinicznych wyznaczono średni czas leczenia poszczególnymi terapiami w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie stosowane w I linii (PROG < 6, PROG > 6) (Tabela 53). W przypadku podania przez eksperta przedziału czasu trwania danej terapii, do obliczeń przyjęto średnią z raportowanego zakresu.

Tabela 53.
Średni czas trwania terapii w II linii w zależności od czasu trwania odpowiedzi w I linii leczenia

Schemat	Średni czas trwania terapii (miesiące)	
	PROG < 6	PROG > 6
Hormonoterapia		
Tamoksyfen	4,0	5,0
Fulwestrant	5,7	6,5
Eksemestan	4,3	6,0
Octan megestrolu	nd	3,0
Chemioterapia		
Dokсорubicyna	5,5	5,5
Paklitaksel	5,3	5,7
Docetaksel	6,0	nd
Kapecytabina	6,7	6,0
Winorelbina (postać doustna)	6,3	8,0
Pochodne platyny	bd	bd
Gemcytabina	4,5	bd
Winorelbina 25 mg/m² + fluorouracyl 500 mg/m²	6,0	4
Winorelbina 60 mg/m² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m²	5,8	5
Docetaksel 75 mg/m²+ cyklofosfamid 800 mg/m²	6,0	bd

nd – nie dotyczy
bd – brak danych

Średni czas trwania poszczególnych terapii stosowanych w II linii w zależności od leczenia stosowanego w I linii (Tabela 54) wyznaczono na podstawie powyższych danych oraz rozkładu pacjentek ze względu na czas trwania odpowiedzi na I linię leczenia (Tabela 43). Dostosowywany model ekonomiczny uniemożliwia uwzględnienie różnego czasu trwania terapii II linii w zależności od interwencji stosowanej w I linii, dlatego w niniejszej analizie przyjęto średnią arytmetyczną otrzymanych wartości.

Zgodnie ze wskazaniem eksperta z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47], spośród refundowanych w Polsce pochodnych platyny w analizie uwzględniono jedynie cisplatynę. Ze względu na brak danych o czasie trwania leczenia tą substancją czynną, w analizie przyjęto średni czas leczenia na podstawie danych dla pozostałych schematów chemioterapii. W przypadku ANS i LTR przyjęto średni czas leczenia innymi lekami stosowanymi w hormonoterapii.

Tabela 54.
Średni czas trwania terapii w II linii

Schemat	Średni czas trwania terapii (miesiące)			Średnia arytmetyczna
	RBC + IA	LTR	TMX	
Hormonoterapia				
Anastrozol	–	–	–	4,9^a
Letrozol	–	–	–	4,9^a
Tamoksyfen	4,9	4,8	4,7	4,8
Fulwestrant	6,4	6,3	6,3	6,3
Eksemestan	5,8	5,6	5,5	5,6
Octan megestrolu	3,0	3,0	3,0	3,0
Chemioterapia				
Dokсорubicyna	5,5	5,5	5,5	5,5
Paklitaksel	5,6	5,6	5,6	5,6
Docetaksel	6,0	6,0	6,0	6,0
Kapecytabina	6,1	6,2	6,2	6,1
Winorelbina (postać doustna)	7,7	7,6	7,5	7,6
Pochodne platyny (cisplatyna)	–	–	–	5,7^b
Gemcytabina	4,5	4,5	4,5	4,5
Winorelbina 25 mg/m ² + fluorouracyl 500 mg/m ²	4,3	4,5	4,5	4,4
Winorelbina 60 mg/m ² (doustna) + kapecytabina 1650 mg/m ²	5,1	5,2	5,2	5,2
Docetaksel 75 mg/m ² + cyklofosfamid 800 mg/m ²	6,0	6,0	6,0	6,0

a) Przyjęto jako średni czas leczenia pozostałymi schematami hormonoterapii

b) Przyjęto jako średni czas leczenia pozostałymi schematami chemioterapii

3.6.4.2. III linia leczenia zaawansowanego raka piersi

Ze względu na brak polskich danych dotyczących terapii stosowanych w III linii leczenia zaawansowanego raka piersi, w analizie uwzględniono schematy, częstość ich stosowania oraz czas trwania zgodne z oryginalnym modelem ekonomicznym, przy czym nie uwzględniono terapii nierefundowanych w Polsce (Tabela 55, Tabela 56, Tabela 57). Przyjęto, że jeśli TMX był stosowany w I linii, nie będzie stosowany ponownie w III linii oraz, że pacjentki stosujące RBC + IA lub LTR w I linii nie będą stosowały ANS oraz LTR w III linii.

Tabela 55.
Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w III linii leczenia

Rodzaj terapii	Częstość stosowania
Chemioterapia	30%
Hormonoterapia	39%
Brak leczenia	31%

Tabela 56.
Częstość stosowania terapii III linii leczenia

Schemat	RBC + IA	LTR	TMX
Hormonoterapia			
Anastrozol	0,0%	0,0%	11,9%
Eksemestan	15,9%	15,9%	16,7%
Fulwestrant	63,6%	63,6%	66,7%
Letrozol	0,0%	0,0%	4,8%
Tamoksifen	20,5%	20,5%	0,0%
Chemioterapia			
Kapecytabina	41,3%	41,3%	41,3%
Docetaksel	6,7%	6,7%	6,7%
Gemcytabina	9,3%	9,3%	9,3%
Paklitaksel	33,3%	33,3%	33,3%
Paklitaksel + Gemcitabina	9,3%	9,3%	9,3%

Tabela 57.
Czas trwania terapii III linii leczenia

Schemat	Czas trwania (miesiące)
Hormonoterapia	
Anastrozol	7,2
Eksemestan	0,7
Fulwestrant	5,7
Letrozol	9,9

Schemat	Czas trwania (miesiące)
Tamoksifen	2,8
Chemioterapia	
Kapecytabina	4,0
Docetaksel	5,0
Gemcytabina	1,6
Paklitaksel	3,7
Paklitaksel + Gemcitabina	3,7

3.6.4.3. Koszty II i III linii

Koszty poszczególnych schematów terapii II i III linii leczenia zaawansowanego raka piersi wyznaczono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku [43] (wariant bez RSS) oraz danych z komunikatów DGL w okresie od sierpnia 2016 do lipca 2017 [44] (wariant z RSS). W przypadku, gdy cena za miligram według danych DGL była wyższa niż dane z obwieszczenia MZ, w wariantcie z RSS przyjęto dane z obwieszczenia MZ. Koszty jednostkowe zestawiono w Aneksie (rozdz. A.2).

Tamoksyfen w leczeniu raka piersi refundowany jest zarówno w ramach wykazu otwartego, jaki i katalogu chemioterapii. Ze względu na stosowanie tego leku w II i III linii leczenia populacji docelowej w monoterapii oraz doustny sposób jego podania, przyjęto, że w rozważanym wskazaniu będzie rozliczany w ramach wykazu otwartego.

Poniżej zestawiono uwzględnione w analizie średnie koszty za miligram dla poszczególnych substancji czynnych ważonych danymi sprzedażowymi za okres od sierpnia 2016 do lipca 2017 [44] (Tabela 58).

Tabela 58.
Cena za 1 mg leków stosowanych w II i III linii leczenia uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Cena za mg bez RSS		Cena za mg z RSS	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Hormonoterapia				
Tamoksyfen	0,02 zł	0,02 zł	0,02 zł	0,02 zł
Fulwestrant	5,67 zł	5,67 zł	5,33 zł	5,33 zł
Eksemestan	0,08 zł	0,11 zł	0,08 zł	0,11 zł
Octan megestrolu	0,01 zł	0,01 zł	0,01 zł	0,01 zł
Anastrozol	1,98 zł	2,38 zł	1,98 zł	2,38 zł
Letrozol	0,79 zł	0,87 zł	0,79 zł	0,87 zł
Chemioterapia				
Doksorubicyna	0,80 zł	0,80 zł	0,62 zł	0,62 zł

Substancja czynna	Cena za mg bez RSS		Cena za mg z RSS	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Paklitaksel	0,82 zł	0,82 zł	0,37 zł	0,37 zł
Docetaksel	4,08 zł	4,08 zł	0,85 zł	0,85 zł
Kapecytabina	0,01 zł	0,01 zł	0,00 zł	0,00 zł
Winorelbina (postać doustna)	9,17 zł	9,17 zł	9,16 zł	9,16 zł
Winorelbina (postać dożylna)	4,74 zł	4,74 zł	2,23 zł	2,23 zł
Cisplatyna	0,76 zł	0,76 zł	0,47 zł	0,47 zł
Gemcytabina	0,10 zł	0,10 zł	0,05 zł	0,05 zł
Fluorouracyl	0,02 zł	0,02 zł	0,01 zł	0,01 zł
Cyklofosfamid	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł

Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych w uwzględnionych schematach II i III linii leczenia zaawansowanego raka piersi przyjęto zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych, opinią ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47] oraz danymi przyjętymi w oryginalnym modelu ekonomicznym (Tabela 59).

Tabela 59.
Dawkowanie leków stosowanych w II i III linii leczenia uwzględnione w analizie

Schemat	Dawkowanie	Źródło
Hormonoterapia		
Tamoksyfen	20 mg / dobę	Oryginalny model, charakterystyka produktu leczniczego [50], Opinia ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]
Fulwestrant	500 mg w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki	Charakterystyka produktu leczniczego [51], Opinia ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]
Eksemestan	25 mg / dobę	Oryginalny model, charakterystyka produktu leczniczego [52], Opinia ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]
Octan megestrolu	20 ml (800 mg) / dobę	Opinia ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]
Anastrozol	1 mg / dobę	Oryginalny model, charakterystyka produktu leczniczego [53]
Letrozol	2,5 mg / dobę	Oryginalny model, charakterystyka produktu leczniczego [54]
Chemioteropia		
Doksorubicyna	25 mg / tydzień	Średnia z 20-30 mg według opinii eksperta z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]

Schemat	Dawkowanie	Źródło
Paklitaksel	80 mg / m ² p.c. / tydzień	Opinia ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]
Docetaksel	100 mg / m ² p.c. co 3 tygodnie	Oryginalny model, charakterystyka produktu leczniczego [55]
Kapecytabina	1250 mg / m ² p.c. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m ² p.c.) przez 14 dni, a następnie 7-dniowa przerwa.	Charakterystyka produktu leczniczego [56], Opinia ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]
Winorelbina (postać doustna)	Trzy pierwsze podania: 60 mg / m ² p.c. / tydzień; Kolejne podania: 80 mg / m ² p.c. / tydzień	Charakterystyka produktu leczniczego [57], Opinia ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]
Cisplatyna	37,5 mg / m ² p.c. co 3 tygodnie	Średnia z 25-50 mg / m ² według analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]
Gemcytabina	1250 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu	Oryginalny model, charakterystyka produktu leczniczego [58], Opinia ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [47]
Winorelbina 25 mg / m² + fluorouracyl 500 mg / m²	Winorelbina dożylnie 25 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu + fluorouracyl 500 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu	Analiza ekonomiczna dla ewerolimusu oceniana przez AOTMiT 69/2016 [47]
Winorelbina (doustna) 60 mg / m² + kapecytabina 1650 mg / m²	Winorelbina w formie doustnej 60 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu, kapecytabina 1650 mg / m ² p.c. w dniach 1-14 każdego 3-tygodniowego cyklu	Analiza ekonomiczna do zlecenia 69/2016 [47], Strona internetowa <i>Cancer Network</i> [59]
Docetaksel 75 mg / m² + cyklofosfamid 800 mg / m²	Docetaksel 75 mg / m ² p.c., cyklofosfamid 800 mg / m ² p.c. w trakcie 3-tygodniowego cyklu	Analiza ekonomiczna dla ewerolimusu oceniana przez AOTMiT [47]
Paklitaksel + Gemcytabina	175 mg / m ² p.c. co 3 tygodnie + 1250 mg/m ² p.c. w 1. i 8. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu	Oryginalny model, charakterystyka produktu leczniczego [58, 60]

W analizie przyjęto, że podanie leku w formie doustnej nie wiąże się z dodatkowym kosztem. Podanie chemioterapii w formie dożylnej rozliczane jest w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku* zgodnie z Zarządzeniem Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [45] (Tabela 60). W przypadku schematów wielolekowych podanie dwóch leków w jednym dniu odbywa się w ramach jednego świadczenia.

Tabela 60.
Koszt podania chemioterapii w formie dożylnej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56	1 zł	378,56 zł

3.6.5. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako koszt miesięcznego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym (zgodnie z założeniem przyjętym w oryginalnym modelu). W modelu jest on naliczany w momencie zgonu pacjenta.

Na podstawie zarządzenia Nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ [61] ustalono taryfy/wagi punktowe dla świadczeń w hospicjum stacjonarnym oraz świadczeń w hospicjum domowym (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt opieki terminalnej – koszty jednostkowe

Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Taryfa / waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,10
	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95
	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,80
Średnia			7,95

Wycenę punktu rozliczeniowego w ramach opieki hospicyjnej przeprowadzono na podstawie danych z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ w Polsce [62] (Tabela 62).

Tabela 62.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa	Taryfa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt osobodnia	Koszt miesięczny
Hospicjum stacjonarne	7,95	52,23	415,21 zł	12 638,06 zł

3.6.6. Koszty leczenia działań niepożądanych

W ramach analizy uwzględniono następujące działania niepożądane (por. rozdz. 3.4):

- biegunka,
- zmęczenie,
- infekcje,
- nudności,
- gorączka neutropeniczna,
- zatorowość płucna,
- wymioty,

- neutropenia (tylko w analizie wrażliwości).

Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnionych w analizie oszacowano na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ. Szczegółowe założenia zestawiono w kolejnych rozdziałach.

3.6.6.1. Biegunka / nudności / wymioty

Koszt leczenia nudności / wymiotów przyjęto na podstawie wyceny grupy JGP F46 - Choroby jamy brzusznej zgodnie z zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ Prezesa NFZ [63]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszt leczenia biegunki / nudności / wymiotów

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 676	1 zł	1 676,00 zł

3.6.6.2. Zmęczenie

W przypadku wystąpienia zmęczenia przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną. Na podstawie zarządzenia 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ [49] przyjęto wartość punktową takiej wizyty (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszt leczenia zmęczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1 zł	33,00 zł

3.6.6.3. Infekcje

W celu wyznaczenia kosztu leczenia infekcji uwzględniono grupy JGP związane z zakażeniami układu oddechowego oraz zakażeniami nerek i dróg moczowych. Koszty leczenia w ramach poszczególnych grup przyjęto z zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ Prezesa NFZ [63]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.
Koszt leczenia infekcji

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.51.01.0004020	Gruźlica	1 785	1 zł	1 785,00 zł
5.51.01.0004047	Zapalenie płuc z pw	2 001	1 zł	2 001,00 zł
5.51.01.0004048	Zapalenie płuc bez pw	1 352	1 zł	1 352,00 zł
5.51.01.0011007	Zakażenia nerek lub dróg	1 298	1 zł	1 298,00 zł

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
	moczowych			

Średni koszt leczenia ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie w roku 2016 [64] przedstawiono poniżej (Tabela 66).

Tabela 66.
Koszt leczenia infekcji – średni koszt

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Analiza podstawowa
D20 - Gruźlica	1 248	1 785,00 zł
D47 - Zapalenie płuc z pw	9 834	2 001,00 zł
D48 - Zapalenie płuc bez pw	23 082	1 352,00 zł
L07 - Zakażenia nerek lub dróg moczowych	18 684	1 298,00 zł
Średni koszt leczenia zakażeń		1 463,90 zł

3.6.6.4. Gorączka neutropeniczna

W celu wyznaczenia kosztu leczenia gorączki neutropenicznej uwzględniono grupy JGP związane z zaburzeniami, i krzepliwości, innymi chorobami krwi i śledziony. Koszty leczenia w ramach poszczególnych grup przyjęto z zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ Prezesa NFZ [63]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszt leczenia – gorączka neutropeniczna

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	3 515	1 zł	3 515 zł
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	595	1 zł	595 zł
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	324	1 zł	324 zł

Średni koszt leczenia ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie w roku 2016 [64] przedstawiono poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Koszt leczenia gorączki neutropenicznej – średni koszt

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Analiza podstawowa
S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	3 515 zł

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Analiza podstawowa
S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	595 zł
S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	324 zł
Średni koszt leczenia gorączki neutropenicznej		1 285,51 zł

3.6.6.5. Zatorowość płucna

Koszt leczenia zatorowości płucnej przyjęto na podstawie wyceny grupy JGP D16 – Zator płucny zgodnie z zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ Prezesa NFZ [63]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 69).

Tabela 69.
Koszt leczenia zatorowości płucnej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.51.01.0004016	Zator płucny	4 326	1 zł	4 326,00 zł

3.6.6.6. Neutropenia

Stosowane w badaniu MONALEESA-2 postępowanie w przypadku występowania neutropenii obejmowało zazwyczaj monitorowanie stanu zdrowia z zastosowaniem badań laboratoryjnych i/lub przerwanie terapii lub modyfikację dawki. W konsekwencji w ramach analizy przyjęto, że jedynym kosztem związanym z wystąpieniem neutropenii będzie koszt jednej wizyty specjalistycznej. Na podstawie zarządzenia 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ [49] przyjęto wartość punktową takiej wizyty (Tabela 70).

Tabela 70.
Koszt leczenia neutropenii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1 zł	33,00 zł

3.6.6.7. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 71) zestawiono koszty działań niepożądanych przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 71.
Koszty leczenia działań niepożądanych

Działania niepożądane	Koszt
Biegunka	1 676,00 zł
Zmęczenie	33,00 zł
Infekcje	1 463,90 zł
Nudności	1 676,00 zł
Gorączka neutropeniczna	1 285,51 zł
Zatorowość płucna	4 326,00 zł
Wymioty	1 676,00 zł
Neutropenia (tylko w analizie wrażliwości)	33,00 zł

W kolejnej tabeli (Tabela 72) zestawiono średni koszt leczenia AE w zależności od stosowanej terapii z uwzględnieniem częstości występowania (por. rozdz. 3.4).

Tabela 72.
Koszty leczenia działań niepożądanych dla poszczególnych terapii

Terapia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
RBC + IA	327,03 zł	343,63 zł
LTR	93,96 zł	94,26 zł
TMX	9,22 zł	9,22 zł

4. WYNIKI

4.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

4.2.1. Perspektywa NFZ

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 text block]

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

4.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

4.3.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 96). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Szczegółowe wyniki analizy z uwzględnieniem m.in. cen progowych RBC wyznaczonych względem współczynników ICER i CER znajdują się pliku obliczeniowym.

Tabela 96.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Koszty LTR, ANS i EXE (nierefundowane przez NFZ w pierwszej linii terapii)	Refundowane przez NFZ w pierwszej linii terapii	Zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ LTR, ANS i EXE nie są refundowane w populacji docelowej. Ze względu na fakt włączenia ww. leków jako komparatory w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym leki te są finansowane w populacji docelowej.
3a	Użyteczności (MONALEESA-2, Lloyd 2006, bez uwzględnienia spadków użyteczności dla AE, Tabela 29, Tabela 30)	Dane dla stanu „bez progresji” z badania MONALEESA-2 z uwzgl. polskich norm (Tabela 29)	Ze względu na zidentyfikowanie publikacji raportujących alternatywne dane dla użyteczności stanów zdrowia w raku piersi, w analizie wrażliwości przeanalizowano alternatywne warianty z zastosowaniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych.
3b		Dane dla stanu „progresja” z badania MONALEESA-2 (Tabela 29)	
3c		Alternatywny zestaw danych – Hudgens 2016 (Tabela 29)	
3d		Z uwzględnieniem spadków użyteczności dla AE z Hudgens 2014 (Tabela 30)	
4	Krzywa PFS (krzywa wykładnicza, Wykres 4)	Krzywa Weibulla (Wykres 4)	Rozkład wykładniczy i We bulla stanowią najlepsze dopasowanie krzywej PFS do danych z badania MONALEESA-2. Do podstawowego wariantu modelu zaimplementowano krzywą wykładniczą (szczegółowe uzasadnienie w rozdz. 3.2.2.1). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dopasowanie z wykorzystaniem krzywej Weibulla.

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
5a	Krzywa OS (krzywa Weibulla, Wykres 9)	Model z użyciem funkcji sklejaney o 1 węźle (Wykres 9)	Rozkład Weibulla i model z użyciem funkcji sklejaney o 1 węźle stanowią najlepsze dopasowanie krzywej OS do danych z badania MONALEESA-2. Do podstawowego wariantu modelu zaimplementowano krzywą Weibulla (szczegółowe uzasadnienie w rozdz. 3.2.3.1). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dopasowanie z wykorzystaniem modelu z użyciem funkcji sklejaney.
5b	Krzywa OS (różne krzywe dla interwencji i komparatorów, Wykres 9)	Jednakowa krzywa dla interwencji i wszystkich komparatorów (rozdz. 3.2.3.1)	W celu spełnienia wytycznych AOTMiT, ze względu na brak dowodów na istotną statystycznie różnicę dla OS między RBC + IA i komparatorami w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant zakładający brak różnic w zakresie OS.
6	Krzywa TTD dla RBC + IA (krzywa wykładnicza dopasowana do danych z badania MONALEESA-2, Wykres 11)	Krzywa TTD utożsamiona z krzywą PFS (rozdz. 3.3)	W analizie podstawowej uwzględniono krzywą TTD w celu uwzględnienia przerywania terapii z powodów innych niż progresja (np. działania niepożądane). W ramach analizy testowano konserwatywny wariant, w ramach którego pacjenci leczeni są RBC + IA do momentu progresji.
7	HR dla PFS dla porównania TMX vs LTR (1,15; Tabela 7)	1,39 (Tabela 7)	W analizie podstawowej wykorzystano HR dla porównania EXE vs TMX, w ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane z badania PO25 dla porównania LTR vs TMX, przy czym utożsamiono TTP z PFS.
8	Koszty AE (bez uwzględnienia neutropenii, Tabela 72)	Z uwzględnieniem neutropenii (Tabela 72)	Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym podczas terapii RBC + IA była neutropenia, jednak stosowane w badaniu MONALEESA-2 postępowanie obejmowało zazwyczaj monitorowanie stanu zdrowia z zastosowaniem badań laboratoryjnych i/lub przerwanie terapii lub modyfikację dawki. W konsekwencji neutropenii nie została uwzględniona w ramach analizy podstawowej. W celu określenia potencjalnego wpływu wysokiej częstości występowania neutropenii do analizy wrażliwości włączono wariant z uwzględnieniem wpływu i neutropenii na koszty leczenia.
9	Horyzont czasowy (dożywotni, rozdz. 2.6)	6 lat (rozdz. 2.6)	W celu spełnienia wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny horyzont czasowy, będący medianą przeżycia całkowitego w ramieniu interwencji ocenianej.

5.2. Wyniki

5.2.1. Perspektywa NFZ

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

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

5.3. Podsumowanie analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 105).

Tabela 105.
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

Scenariusz	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	RBC + IA vs LTR	RBC + IA vs TMX	RBC + IA vs LTR	RBC + IA vs TMX
Optymistyczny				
Pesymistyczny				
Optymistyczny				
Pesymistyczny				

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny. [9]

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. A.1.1, A.3.4.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem oraz 5 dodatkowych analiz ekonomicznych dla palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem stosowanego u kobiet w okresie pomenopauzalnym z uprzednio nieleczonym HR+, HER2-zaawansowanym rakiem piersi.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy oraz wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych (Tabela 106, Tabela 107).

Tabela 106.
Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych – porównanie RBC + IA vs PALB + IA

Analiza ekonomiczna	Horyzont	Dyskontowanie	QALY	
			RBC + IA	PALB + LET
Porównanie z Suri 2017 [65]				
Niniejsza analiza	Dożywotni (40 lat)	3,0%	■	-
Suri 2017	Dożywotni (40 lat)	3,0%	3,07	2,99
Porównanie z Hettle 2017 [66]				
Niniejsza analiza	Dożywotni (40 lat)	3,5%	■	-
Hettle 2017	Dożywotni (40 lat)	3,5%	3,08	2,85

Tabela 107.
Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych – porównanie RBC + IA vs LTR / PALB + IA vs LTR

Analiza ekonomiczna	Horyzont	Dyskontowanie	QALY	LY
Porównanie z NICE 2016 [14]				
Niniejsza analiza	40 lat	3,5%	■	■
NICE 2016	40 lat	3,5%	0,63	0,78
Porównanie z CADTH 2016 [67]				
Niniejsza analiza	10 lat	5%	■	■
CADTH 2016	10 lat	5% [68]	0,64	0,48
Porównanie z Matter-Walstra 2016 [69] i Matter-Walstra 2017 [70]				
Niniejsza analiza	Dożywni (40 lat)	0%	■	■
Matter-Walstra 2016	Dożywni	0%	1,14	-
Porównanie z Mamiya 2017 [71]				
Niniejsza analiza	Dożywni (40 lat)	3%	■	■
Mamiya 2017	Dożywni	3%	0,32	-
Porównanie z Bhattacharya 2016 [72]				
Niniejsza analiza	Dożywni (40 lat)	5%	■	■
Bhattacharya 2016	Brak informacji	5%	-	0,42

Wyniki analiz Suri 2017 i Hettle 2017 dla RBC + LTR przedstawiono jedynie w formie abstraktów konferencyjnych. W konsekwencji brak jest możliwości weryfikacji przyjętych założeń i źródeł danych w tych analizach, a co za tym idzie wyjaśnienia przyczyny uzyskana wyższej wartości QALY dla RBC + IA w niniejszej analizie w porównaniu z wyżej wymienionymi opracowaniami.

W analizie NICE 2016 przyjęto 40-letni horyzont czasowy i stopę dyskontową 3,5%. Efektywność interwencji oparto na wynikach badań PALOMA-1 [27] i PALOMA-2 [73]. Duża różnica między wynikami w zakresie QALY i LY wynika prawdopodobnie z różnicy w kształcie krzywych przyjętych do ekstrapolacji OS dla RBC + IA (w niniejszej analizie) i PALB + LTR (w analizie NICE 2016). W szczególności wyniki badania PALOMA-1 wskazują na niższą skuteczność PALB + LTR w zakresie OS (HR = 0,84) w porównaniu do skuteczności RBC + IA raportowanej w badaniu MONALEESA-2 (HR = 0,746).

W analizie CADTH 2016 przyjęto 10-letni horyzont czasowy. Dane o efektywności oparto na wynikach badań PALOMA-1 i PALOMA-2. Wyniki w zakresie QALY uzyskane w niniejszej analizie znacząco różnią się od wyników w modelu CADTH 2016. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących metodyki analizy CADTH 2016 oraz przyjętych danych brak jest możliwości określenia przyczyn uzyskanych różnic.

W publikacji Matter-Walstera 2016 zamieszczono wyniki szwajcarskiej analizy ekonomicznej dla palbocyklu w skojarzeniu z letrozolem. W opracowaniu tym wykorzystano model Markowa. Modelowanie przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem stopy dyskontowej 0%. Dane o efektywności oparto na wynikach uzyskanych z badania PALOMA-1. Różnica w wynikach między niniejszą analizą a Matter-Walstera 2016 jest znacząca. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących metodyki analizy brak jest możliwości określenia przyczyn uzyskanych różnic.

Analiza ekonomiczna Mamiya 2017 została przeprowadzona jako DES (*discrete event simulation*). Odmienne sposoby modelowania może być przyczyną różnic w uzyskanych wynikach.

Wyniki i założenia analizy Bhattacharya 2016 zaprezentowane zostały jedynie w formie plakatu konferencyjnego, brak jest zatem możliwości porównania jej metodyki z założeniami niniejszej analizy i wyjaśnienia przyczyn różnic w wynikach.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W ramach określania sposobu modelowania przeżycia całkowitego uwzględniono dane z badań obserwacyjnych w celu jak najlepszego doboru tyłu krzywej wykorzystanej do modelowania (por. rozdz. 3.2.3.1). W konsekwencji przeżycie całkowite uzyskane w modelu jest zgodne z dowodami empirycznymi.

W ramach walidacji zewnętrznej porównano OS uzyskane w niniejszej analizie dodatkowo z wynikami raportowanymi w abstrakcie konferencyjnym Le Saux 2017 [74], gdzie zaprezentowano dane dla pacjentów uwzględnionych w ramach bazy ESME. Baza ta uwzględnia dane nowo zdiagnozowanych pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w latach 2008-2014) z 18 francuskich centrów onkologicznych. W publikacji zaprezentowano dane dot. 9921 pacjentów z rakiem piersi HR+/HER2- stosujących hormonoterapię (z wykluczeniem pacjentów stosujących hormonoterapię w skojarzeniu z terapią celowaną). Mediana OS wyniosła 42,15 miesięcy, podczas gdy w modelu mediana OS wyniosła 43 miesiące i 42 miesiące, odpowiednio dla terapii LTR i TMX.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[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]



8. OGRANICZENIA

- Parametry dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnim konieczna była ich ekstrapolacja.
- Dla przeżycia całkowitego stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy między terapią RBC + IA i LTR. Wynika to jednak najprawdopodobniej z niedojrzałości danych. Opublikowane badania wskazują na korelację między PFS i OS w zaawansowanym raku piersi. W konsekwencji uprawnione jest modelowanie przy założeniu zróżnicowanych danych dla OS zgodnie z wynikami badania MONALEESA-2.
- Przeżycie wolne od progresji dla TMX określono na podstawie HR pochodzącego z badania porównującego TMX i EXE (ze względu na brak danych dot. PFS w badaniu PO25 porównującym TMX i LTR). Zgodnie z wnioskami z analizy problemu decyzyjnego skuteczność wszystkich leków z grupy inhibitorów aromatazy (LTR, ANS i EXE) jest jednakowa, zatem przyjęte założenie nie wpływa na wiarygodność wyników.
- W analizie podstawowej zastosowano użyteczności z badania MONALEESA-2 wyznaczone z zastosowaniem algorytmu brytyjskiego, pomimo dostępności danych pozwalających na wyznaczenie użyteczności adaptowanych do preferencji społeczeństwa polskiego, co jest rekomendowane w wytycznych AOTMiT. Zastosowane podejście ma jednak charakter konserwatywny.
- W celu określenia terapii stosowanych w drugiej linii wykorzystano dane z analizy dla ewerolimusu przełożonej AOTMiT. Populacja docelowa tej analizy nie jest całkowicie zgodna z populacją docelową niniejszej analizy. Jednak w świetle braku alternatywnych danych dot. terapii stosowanych w drugiej linii terapii zaawansowanego raka piersi w Polsce wykorzystane dane cechują się maksymalnym możliwym poziomem wiarygodności.
- Nie odnaleziono danych dotyczących stosowania terapii w trzeciej linii terapii w Polsce. W konsekwencji uwzględniono dane przyjęte w oryginalnym modelu.

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności rybocyklibu (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu kobiet po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 (ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, human epidermal growth factor receptor 2) oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

W celu oceny opłacalności wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej.

Głównym czynnikiem wpływającym na wyniki analizy jest podejście do modelowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Zastosowano standardowe podejście polegające na dopasowaniu krzywych parametrycznych, a następnie wyborze krzywej cechującej się jak najlepszą jakością dopasowania mierzoną parametrami statystycznymi oraz ocenie wiarygodności klinicznej. Ze względu na zbliżoną jakość dopasowania mierzoną współczynnikami AIC i BIC, czynnikiem decydującym przy wyborze krzywej była wiarygodność kliniczna. Przy wyborze typu krzywej uwzględniono również rekomendacje NICE zalecające modelowanie z zastosowaniem tego samego typu krzywej dla obydwu porównywanych interwencji. Dopasowane krzywe skonfrontowano z opiniami ekspertów dot. długoletniej efektywności terapii obecnie stosowanych oraz danymi literaturowymi.

W ramach analiz wrażliwości testowano alternatywne warianty ekstrapolacji krzywych przeżycia, w tym wariant, w którym przyjęto założenie o jednakowej skuteczności terapii RBC + IA i LTR w zakresie OS. Wariant taki testowano w celu spełnienia wytycznych AOTMiT, ze względu na brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie OS między terapią RBC + IA i LTR w badaniu MONALEESA-2. Brak istotności statystycznej wynikać może z niedojrzałości danych – w momencie odcięcia 2. stycznia 2017 odnotowano łącznie 116 zgonów (spośród 668 pacjentów w badaniu MONALEESA-2). Zaznaczyć należy, że w stosunku do wcześniejszego punktu odcięcia, widoczny jest trend na korzyść terapii RBC + IA. Brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie OS w porównaniu z LTR stwierdzono również dla innego leku z grupy inhibitorów CDK4/6 – palbocyklibu w ramach badania PALOMA-1 [27]. Z drugiej strony dane literaturowe wskazują na istnienie korelacji między PFS i OS w zaawansowanym raku piersi, co pozwala domniemywać, że w świetle dowodów na istotną poprawę w zakresie PFS dla terapii RBC + IA w porównaniu z LTR, również w zakresie OS terapia RBC + IA jest

bardziej skuteczna niż terapie alternatywne. W świetle powyższych spostrzeżeń założenie o jednakowej skuteczności w zakresie OS jest nieuprawnione i prowadzi do niezasadzonego zaniżenia skuteczności terapii RBC + IA. Co więcej, prawdopodobnie wydaje się, że w przypadku dostępności bardziej dojrzałych danych zysk w zakresie OS uzyskany dzięki terapii RBC + IA byłby wyższy niż uwzględniono w niniejszej analizie.

Objęcie refundacją rybocyklibu znacząco poprawi efekty terapeutyczne osiągnięte przez pacjentki z populacji docelowej przy jednoczesnym zachowaniu efektywności kosztowej. Należy przy tym zaznaczyć przede wszystkim, że uzyskano opłacalność RBC + IA dla porównania z LTR. Wyniki dla tego porównania cechują się wysokim poziomem wiarygodności jako, że oparte są na bezpośrednim badaniu randomizowanym porównującym te terapie. Wyniki dla porównania RBC + IA z TMX są korzystniejsze dla wnioskowanej interwencji, jednak obarczone są większą niepewnością ze względu na pośredni charakter porównania. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że opłacalność terapii RBC + IA uzyskana została pomimo przyjęcia konserwatywnych założeń, w tym przyjęcia danych dla użyteczności z zastosowaniem algorytmu brytyjskiego zamiast polskiego, pomimo rekomendacji w wytycznych AOTMiT dot. stosowania użyteczności adaptowanych do preferencji społeczeństwa polskiego.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Projekt programu lekowego. Leczenie raka piersi (ICD-10: C50).
2. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, Z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting 2017.
3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, i in. (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375(18):1738–1748.
4. ██████████ Analiza kliniczna. Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, Z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting 2017.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (18.8.2017).
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (18.8.2017).
7. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta239> (19.9.2017).
8. Everolimus with exemestane for treating advanced breast cancer after endocrine therapy | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta421> (19.9.2017).
9. Wytyczne oceny technologii medycznych. Warszawa 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (18.8.2017).
10. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <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-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (10.11.2017).
11. Latimer N. (2013) NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. Dostęp: <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf> (19.9.2017).
12. Royston P, Parmar MKB. (2002) Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med* 21(15):2175–2197.
13. Hortobagyi GN, Stemmer S, Burris HA, Yap Y-S, Sonke G, Paluch-Shimon S, Campore M, Petrakova K, Blackwell KL, Winger E, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, i in. Updated Results From MONALEESA-2, a Phase III Trial of First-line Ribociclib + Letrozole In Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting*; 2017; Chicago, USA. .
14. (2017) NICE. Palbociclib in combination with an aromatase inhibitor for previously untreated metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer [ID915]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10068/documents/committee-papers-2>.
15. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, i in. (2003) Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 21(11):2101–2109.
16. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. (2010) Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 123(1):9–24.
17. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, Euler M von. (2000) Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast

- cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J. Clin. Oncol.* 18(22):3748–3757.
18. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, Euler M von. (2000) Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J. Clin. Oncol.* 18(22):3758–3767.
 19. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, Piccart MJ, Bogaerts J, Therasse P. (2008) Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 26(30):4883–4890.
 20. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, Roye C van, Köppler H. (2014) Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. *Springerplus* 3:535.
 21. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau S-W, Yang Y, Hortobagyi GN. (2004) Is breast cancer survival improving? *Cancer* 100(1):44–52.
 22. Tevaarwerk AJ, Gray R, Schneider BP, Smith ML, Wagner LI, Fetting J, Davidson N, Goldstein L, Miller KD, Sparano JA. (2013) Survival in Metastatic Recurrent Breast Cancer after Adjuvant Chemotherapy: Little Evidence for Improvement Over the Past Three Decades. *Cancer* 119(6):1140–1148.
 23. Tai P, Yu E, Vinh-Hung V, Cserni G, Vlastos G. (2004) Survival of patients with metastatic breast cancer: twenty-year data from two SEER registries. *BMC Cancer* 4:60.
 24. Dickler MN, Barry WT, Cirincione CT, Ellis MJ, Moynahan ME, Innocenti F, Hurria A, Rugo HS, Lake DE, Hahn O, Schneider BP, Tripathy D, Carey LA, Winer EP, Hudis CA. (2016) Phase III Trial Evaluating Letrozole As First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503 (Alliance). *J. Clin. Oncol.* 34(22):2602–2609.
 25. Martín M, Loibl S, Minckwitz G von, Morales S, Martinez N, Guerrero A, Anton A, Aktas B, Schoenegg W, Muñoz M, Garcia-Saenz JÁ, Gil M, Ramos M, Margeli M, Carrasco E, i in. (2015) Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. *J. Clin. Oncol.* 33(9):1045–1052.
 26. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, Noguchi S, Perez A, Rugo HS, Deleu I, Burris HA, Provencher L, Neven P, Gnani M, Shtivelband M, i in. (2014) Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann. Oncol.* 25(12):2357–2362.
 27. 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, i in. (2015) 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.* 16(1):25–35.
 28. Petrelli F, Barni S. (2014) Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Med. Oncol.* 31(1):776.
 29. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre M-È, Yelle L, Lachaine J. (2014) Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *Onco Targets Ther* 7:1101–1110.
 30. Sherrill B, Amonkar M, Wu Y, Hirst C, Stein S, Walker M, Cuzick J. (2008) Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 99(10):1572–1578.
 31. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück H-J, Mackey JR, Nabholz J-M, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, i in. (2008) 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.* 26(12):1987–1992.
 32. Brown RE, Hutton J. (1998) Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 9(10):899–907.
 33. Brown RE, Hutton J, Burrell A. (2001) Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics* 19(11):1091–1102.
 34. Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. (1996) A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 9 Suppl 2:8–22.
 35. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. (1996) A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *Pharmacoeconomics* 10(5):504–521.
 36. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.

37. Hudgens S, Taylor-Strokes G, De Courcy J, Kontoudis I, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. Real-World Evidence on Health States Utilities in in Metastatic Breast Cancer Patients: Data from a Retrospective Patient Record Form Study and A Cross-Sectional Patient Survey. *ISPOR 21st Annual International Meeting*; 2016; Waszyngton, USA. .
38. Hudgens S, Briggs A, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. Comparison of Methods to Estimate Health State Utilities in Metastatic Breast Cancer (MBC). *ISPOR 17th Annual European Congress*; 2014; Amsterdam, Holandia. .
39. Devlin N, Shah K, Feng Y, Mulhern B, Hout B van. (2016) Valuing Health-Related Quality of Life: An EQ-5D-5L Value Set for England | OHE. Dostęp: <https://www.ohe.org/publications/valuing-health-related-quality-life-eq-5d-5l-value-set-england#> (19.9.2017).
40. Pickard AS, Neary MP, Cella D. (2007) Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 5:70.
41. Golicki D, Niewada M, Hout B van, Janssen M, Pickard A. (2014) Interim EQ-5D-5L Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe - Value in Health Regional Issues. *Value in Health Regional Issues* 4:19–23.
42. Żerda I, Pastuła M, Drzał R, Zuchnicka R. Analiza wpływu na budżet. Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting 2017.
43. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/105/> (13.11.2017).
44. Ikar pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (18.8.2017).
45. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www2.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-542017dgl,6593.html> (28.8.2017).
46. Zarządzenie nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz> (14.11.2017).
47. Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestaniem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Analiza ekonomiczna do zlecenia 69/2016. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/069/AW/069_AW_OT_4351_8_Afinitor_AE_2016.05.06.pdf.
48. (2017) NCCN Guidelines for Patients. Breast Cancer. Metastatic. Stage IV. Version 2.2017. Dostęp: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stage_IV_breast.pdf (19.9.2017).
49. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622017dsoz,6604.html> (18.8.2017).
50. Tamoxifen Sandoz - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Tamoxifen_Sandoz_tab_pow.pdf.
51. Faslodex 250 mg - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522138033/anx_138033_pl.pdf.
52. Symex - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Symex_25mg_tabl_powl.pdf.
53. Anastrozol Teva - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_AnastrozolTeva_1mg.pdf.
54. Letrozole Bluefish - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/LetrozoleBluefishSPC.pdf>.
55. Docetaxel Accord - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf.
56. Xeloda - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf.
57. Navelbine - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://file.esculap.com/pl/20080613_navelbine_kaps_chpl.pdf.

58. Gemcit - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.fresenius-kabi.pl/usr/itemsserver/pdf/cpl/Gemcit/Gemcit_Charakterystyka_produktu_leczniczego_16.11.2010.pdf.
59. All-Oral Vinorelbine/Capecitabine Regimen Is Active and Safe in Metastatic Breast Cancer | Cancer Network. Dostęp: <http://www.cancernetwork.com/articles/all-oral-vinorelbinecapecitabine-regimen-active-and-safe-metastatic-breast-cancer> (24.8.2017).
60. Paclitaxel-Ebewe - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/paclitaxel-ebewe/#CHAR>.
61. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-832017dsoz,6637.html> (19.9.2017).
62. NFZ. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy> (19.9.2017).
63. Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-732017dsoz,6622.html> (19.9.2017).
64. NFZ. Statystyka JGP. Dostęp: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (19.9.2017).
65. Suri G, Mistry R, Young K, Hettle R, May J, Brixner D, Oderda G, Biskupiak J, Tang D, Bhattacharyya D, Bhattacharyya S, Mishra D, Dalal A. Cost effectiveness of ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozole for the treatment of post-menopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced or metastatic breast cancer from a us private third-party payer perspective. *ISPOR 20th Annual European Congress; 2017; Glasgow, Szkocja.* .
66. Hettle R, Suri G, Mistry R, Chandiwana D, Lee A. Cost-effectiveness of ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced/metastatic breast cancer from a uk national health service perspective. *ISPOR 20th Annual European Congress; 2017; Glasgow, Szkocja.* .
67. (2016) pCODR. Final Economic Guidance Report. Palbociclib (Ibrance) for Advanced Breast Cancer – Resubmission. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_egr.pdf.
68. (2009) Addendum to CADTH's Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Specific Guidance for Oncology Products. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0405_Guidance_for_Oncology_Prodcuts_gr_e.pdf (20.9.2017).
69. Matter-Walstra K, Ruhstaller T, Klingbiel D, Schwenkglenks M, Dedes KJ. (2016) 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.* 158(1):51–57.
70. Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Dedes KJ. (2017) Cost-effectiveness of palbociclib plus letrozole versus letrozole alone as a first-line treatment in women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. Revised results for the Swiss health care setting. *Breast Cancer Res. Treat.* 163(3):635.
71. Mamiya H, Tahara RK, Tolaney SM, Choudhry NK, Najafzadeh M. (2017) Cost-effectiveness of palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 28(8):1825–1831.
72. Bhattacharya K, Yang Y. A Cost Effectiveness Analysis of Palbociclib and other Aromatase Inhibitors for Treatment of Advanced Breast Cancer. *ISPOR 21st Annual International Meeting; 2016; Waszyngton, USA.* .
73. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. (2016) Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375(20):1925–1936.
74. Le Saux O, Lardy-Cleaud A, Frank S, Cottu P, Pistilli B, Debled M, Vanlemmens L, Leheurteur M, Guizard A, Laborde L, Uwer L, D'hondt V, Berchery D, Lorgis V, Ferrero J, i in. (2017) Assessment of multiple endocrine therapies for metastatic breast cancer in a multicenter national observational study. *J Clin Oncol* 35(suppl):abstr 1052.
75. PubMed. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
76. CEA Registry Website. Dostęp: <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx> (11.10.2017).
77. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (19.9.2017).
78. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (19.9.2017).

79. CADTH.ca. Dostęp: <https://cadth.ca/> (19.9.2017).
80. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (19.9.2017).
81. Scottish Medicines Consortium Home. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (19.9.2017).
82. Home | Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (19.9.2017).

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [2].....	13
Tabela 2.	Charakterystyki początkowe.....	30
Tabela 3.	Rozkłady uwzględnione w szacowaniu dopasowania krzywych PFS oraz OS.....	31
Tabela 4.	Wyniki dla PFS z badania MONALEESA-2 (punkt odcięcia – 2. stycznia 2017 roku).....	33
Tabela 5.	Parametry dopasowania krzywych parametrycznych – PFS.....	34
Tabela 6.	Porównanie opinii ekspertów i ekstrapolacji dla PFS.....	36
Tabela 7.	Przeżycie wolne od progresji – TMX vs LTR.....	38
Tabela 8.	Wyniki dla OS z badania MONALEESA-2 (punkt odcięcia – 2. stycznia 2017 roku).....	39
Tabela 9.	Parametry dopasowania krzywych parametrycznych – OS.....	40
Tabela 10.	5- i 10- letnie prawdopodobieństwa przeżycia dla RBC + IA i LTR.....	41
Tabela 11.	Odsetki przeżycia całkowitego w badaniach.....	43
Tabela 12.	Wyniki dla OS w badaniu MONALEESA-2 w kolejnych punktach odcięcia.....	45
Tabela 13.	Przeżycie całkowite – TMX vs LTR.....	47
Tabela 14.	Odpowiedź na leczenie – MONALEESA-2.....	48
Tabela 15.	Odpowiedź na leczenie –TMX vs LTR.....	48
	49
Tabela 17.	Występowanie działań niepożądanych.....	51
Tabela 18.	Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia włączonych do analizy.....	52
Tabela 19.	Wartości użyteczności otrzymane w oparciu o opinie pielęgniarek.....	53
Tabela 20.	Parametry i ich wartości służące obliczaniu użyteczności stanów zdrowia – Lloyd 2006.....	53
Tabela 21.	Wartości użyteczności dla pacjentek w wieku odpowiadającym wartości uwzględnionej w analizie ekonomicznej (bez uwzględniania zdarzeń niepożądanych).....	54
Tabela 22.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2016.....	54
	55
	56
	56
	56
Tabela 27.	Użyteczności stanów zdrowia w zależności od wystąpienia progresji – średnie – polskie normy.....	57
Tabela 28.	Spadki użyteczności związane z AE – Hudgens 2014.....	57
Tabela 29.	Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie.....	58
Tabela 30.	Spadki użyteczności związane z AE – dane przyjęte w analizie.....	59
	59
	60
	60
Tabela 34.	Miesięczne koszty terapii komparatorami – analiza podstawowa.....	62
Tabela 35.	Miesięczne koszty terapii komparatorami – analiza wrażliwości.....	62
Tabela 36.	Koszt podania leków w chemioterapii oraz fulwestrantu.....	63
Tabela 37.	Koszty monitorowania – RBC + IA.....	63
Tabela 38.	Koszty monitorowania – chemioterapia.....	63
Tabela 39.	Zalecenia monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią lub chemioterapią.....	64
Tabela 40.	Koszty monitorowania poza programem lekowym – hormonoterapia.....	64

Tabela 41.	Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia – opinie ekspertów	65
Tabela 42.	Odsetek pacjentek z chorobą wolną od progresji po 6 miesiącach stosowania leczenia I linii.....	65
Tabela 43.	Rozkład pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii wśród pacjentek leczonych w II linii	66
Tabela 44.	Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia	66
Tabela 45.	Rozkład terapii stosowanej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - hormonoterapia	66
Tabela 46.	Rozkład terapii stosowanej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia	67
Tabela 47.	Schematy wielolekowe chemioterapii stosowane w II linii leczenia	67
Tabela 48.	Rozkład schematów stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia.....	68
Tabela 49.	Rozkład schematów stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – zgodnie z danymi z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT oraz rozkładem pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii	68
Tabela 50.	Rozpowszechnienie ANS i LTR na podstawie danych sprzedażowych	69
Tabela 51.	Rozkład schematów stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – analiza podstawowa	69
Tabela 52.	Czas trwania terapii według ekspertów	70
Tabela 53.	Średni czas trwania terapii w II linii w zależności od czasu trwania odpowiedzi w I linii leczenia.....	71
Tabela 54.	Średni czas trwania terapii w II linii.....	72
Tabela 55.	Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w III linii leczenia	73
Tabela 56.	Częstość stosowania terapii III linii leczenia.....	73
Tabela 57.	Czas trwania terapii III linii leczenia.....	73
Tabela 58.	Cena za 1 mg leków stosowanych w II i III linii leczenia uwzględnione w analizie	74
Tabela 59.	Dawkowanie leków stosowanych w II i III linii leczenia uwzględnione w analizie	75
Tabela 60.	Koszt podania chemioterapii w formie dożylniej.....	76
Tabela 61.	Koszt opieki terminalnej – koszty jednostkowe.....	77
Tabela 62.	Koszt opieki terminalnej.....	77
Tabela 63.	Koszt leczenia biegunki / nudności / wymiotów	78
Tabela 64.	Koszt leczenia zmęczenia	78
Tabela 65.	Koszt leczenia infekcji	78
Tabela 66.	Koszt leczenia infekcji – średni koszt	79
Tabela 67.	Koszt leczenia – gorączka neutropeniczna	79
Tabela 68.	Koszt leczenia gorączki neutropenicznej – średni koszt.....	79
Tabela 69.	Koszt leczenia zatorowości płucnej.....	80
Tabela 70.	Koszt leczenia neutropenii.....	80
Tabela 71.	Koszty leczenia działań niepożądanych	81
Tabela 72.	Koszty leczenia działań niepożądanych dla poszczególnych terapii	81
	82
	83
	83
	84
	84
	84
	84
	85
	85
	86
	86
	86
	87
	87

[REDACTED]	88
[REDACTED]	88
[REDACTED]	88
[REDACTED]	89
[REDACTED]	89
[REDACTED]	89
[REDACTED]	90
[REDACTED]	94
[REDACTED]	99
Tabela 96. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	100
[REDACTED]	102
[REDACTED]	103
[REDACTED]	104
[REDACTED]	105
[REDACTED]	106
[REDACTED]	107
[REDACTED]	108
[REDACTED]	109
Tabela 105. Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]	110
Tabela 106. Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych – porównanie RBC + IA vs PALB + IA	111
Tabela 107. Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych – porównanie RBC + IA vs LTR / PALB + IA vs LTR	112
Tabela 108. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	132
Tabela 109. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	135
Tabela 110. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	136
Tabela 111. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	136
Tabela 112. Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi w bazie MEDLINE	137
Tabela 113. Ceny leków stosowanych w II i III linii leczenia zaawansowanego raka piersi – lista A.1	139
Tabela 114. Ceny leków stosowanych w II i III linii leczenia zaawansowanego raka piersi – chemioterapia	141
[REDACTED]	148
[REDACTED]	148
[REDACTED]	149
[REDACTED]	149
[REDACTED]	149
[REDACTED]	150
[REDACTED]	150
[REDACTED]	150
[REDACTED]	151

[REDACTED]	151
[REDACTED]	151
[REDACTED]	152
[REDACTED]	152
[REDACTED]	157
[REDACTED]	162
[REDACTED]	163
[REDACTED]	164
[REDACTED]	164
[REDACTED]	165
[REDACTED]	166
[REDACTED]	167
[REDACTED]	168
[REDACTED]	169
Tabela 138. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego – analizy dla rybocyklu	170
Tabela 139. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego – analizy dla palbocyklu	171

Spis wykresów

Wykres 1. Wykres logarytmu skumulowanego hazardu dla PFS – MONALEESA-2	33
Wykres 2. Dopasowane krzywe PFS – RBC + IA	35
Wykres 3. Dopasowane krzywe PFS – LTR	35
Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji – krzywe uwzględnione w analizie	37
Wykres 5. Wykres logarytmu skumulowanego hazardu dla OS – MONALEESA-2	40
Wykres 6. Dopasowane krzywe OS – RBC + IA	42
Wykres 7. Dopasowane krzywe OS – LTR	42
Wykres 8. Porównanie PFS i ekstrapolacji OS z zastosowaniem krzywej Gomperta	44
Wykres 9. Przeżycie całkowite – krzywe uwzględnione w analizie	45
Wykres 10. Porównanie krzywych PFS i TTD dla RBC + IA	49
Wykres 11. Dopasowane krzywe TTD – RBC + IA	50
[REDACTED]	90
[REDACTED]	91
[REDACTED]	91
[REDACTED]	92
[REDACTED]	92

[REDACTED]	93
[REDACTED]	93
[REDACTED]	94
[REDACTED]	95
[REDACTED]	95
[REDACTED]	96
[REDACTED]	96
[REDACTED]	97
[REDACTED]	97
[REDACTED]	98
[REDACTED]	98
[REDACTED]	153
[REDACTED]	154
[REDACTED]	154
[REDACTED]	155
[REDACTED]	155
[REDACTED]	156
[REDACTED]	156
[REDACTED]	157
[REDACTED]	158
[REDACTED]	158
[REDACTED]	159
[REDACTED]	159
[REDACTED]	160
[REDACTED]	160
[REDACTED]	161
[REDACTED]	161

Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności.....	138
--	-----

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 108.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4, 4.1
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.3.4.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
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;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz.3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
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 (...)	-
§ 5.4	
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.	-

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	[REDACTED]
1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Rozdz. 1.5, 4
1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2, 3.5.1.1
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 4.1
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	. Rozdz. A.1.1, A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania rybocyklibu u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed [75],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych) [76],
- DARE (*Database of Abstracts of Review of Effects*) [77],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [78],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [79],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [80],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [81],
- CL (*Cochrane Library*) [82].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 14 listopada 2017 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 109, Tabela 110).

Tabela 109.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	1
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 072 453
#2	"breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast tumors" OR "breast tumour" OR "breast tumours" OR "breast neoplasms" OR "breast neoplasm" OR "breast carcinoma" OR "breast malignancy" OR "mammary carcinoma" OR "mammary carcinomas" OR "mammary neoplasm" OR "mammary neoplasms"	339 624
#1	ribociclib OR Kisqali OR rybocyklib	147
Data wyszukiwania: 14 listopada 2017		

Tabela 110.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników						
		CEAR	DARE	ISPOR	CADTH	NICE	SMC	CL
#1	R bociclib	0	4	3	1	2	1	0

W ramach systematycznego przeszukania odnaleziono jedną publikację spełniającą założone kryteria. Po przeprowadzeniu analizy odnalezionej pozycji odrzucono ją z powodu braku danych dotyczących kosztów.

Dodatkowo w wyniku przeszukania innych baz medycznych odnaleziono 2 analizy ekonomiczne, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

Dodatkowo przeprowadzono systematyczne przeszukanie mające na celu odnalezienie analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową palbocyklibu (lek z grupy inhibitorów CDK4/6).

Tabela 111.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	10
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 072 453
#2	"breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast tumors" OR "breast tumour" OR "breast tumours" OR "breast neoplasms" OR "breast neoplasm" OR "breast carcinoma" OR "breast malignancy" OR "mammary carcinoma" OR "mammary carcinomas" OR "mammary neoplasm" OR "mammary neoplasms"	339 624
#1	palbocil b OR lbrance OR palbocyklib	365
Data wyszukiwania: 14 listopada 2017		

W ramach systematycznego przeszukania odnaleziono 10 pozycji spełniających założone kryteria. W ramach analizy tytułów i abstraktów 6 z nich odrzucono. Po przeprowadzeniu analizy pełnych tekstów zdecydowano włączyć do analizy 4 publikacje. Dodatkowo w wyniku przeszukania baz medycznych NICE, CADTH i ISPOR odnaleziono 3 analizy ekonomiczne, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z zaawansowanym rakiem piersi przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed [75]).

Przeszukanie w bazie PubMed przeprowadzono w dniu 26 lipca 2017. Uwzględniono terminy ograniczające populację do pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do badań oceniających jakość życia. Szczegółową strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 112).

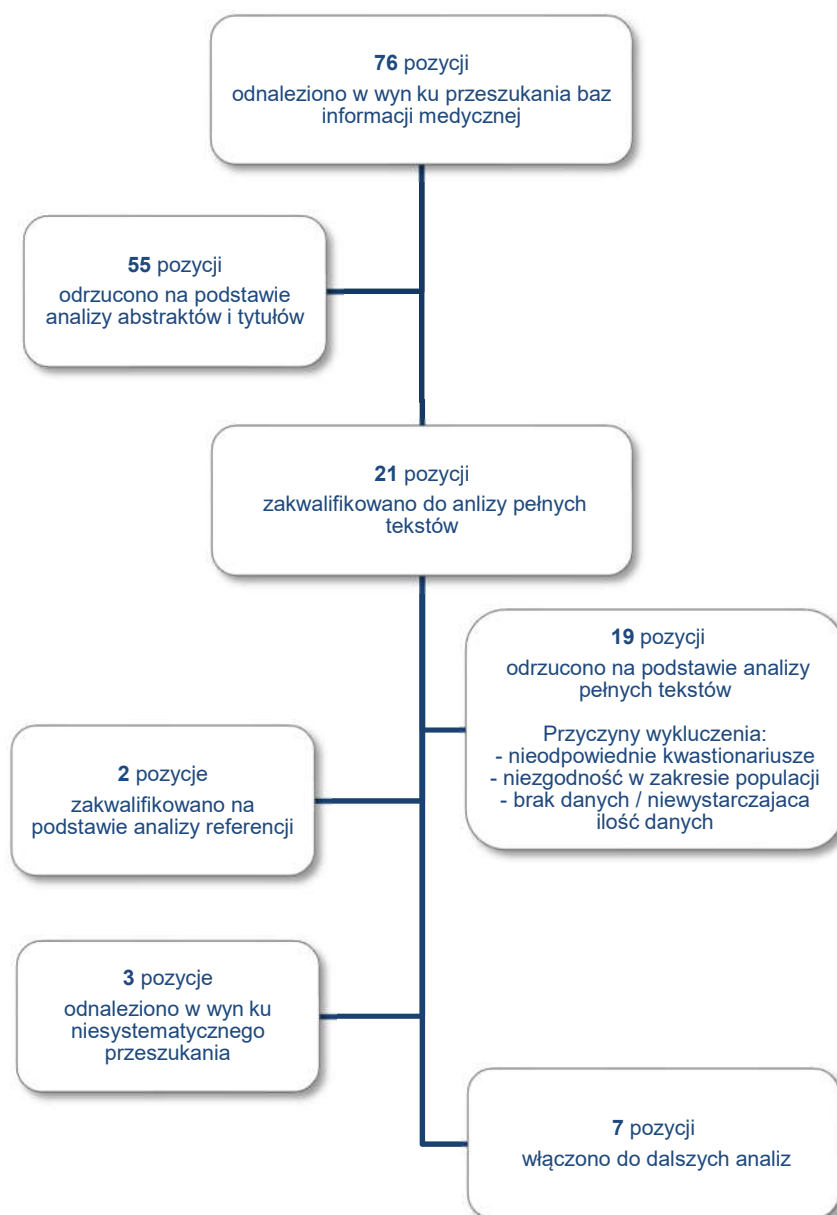
Tabela 112.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi w bazie MEDLINE

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast tumors" OR "breast tumour" OR "breast tumours" OR "breast neoplasms" OR "breast neoplasm" OR "breast carcinoma" OR "breast malignancy" OR "mammary carcinoma" OR "mammary carcinomas" OR "mammary neoplasm" OR "mammary neoplasms"	333 930
#2	metastatic OR metastas* OR advanced OR secondary OR inoperable OR "stage 4" OR "stage IV" OR "stage 3" OR "stage III" OR "stage IIIB" OR "stage IIIC"	1 512 331
#3	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	19 144
#4	#1 AND #2 AND #3	76
Data przeszukania: 26 lipca 2017		

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono łącznie 76 publikacji. O dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 21 pozycji. Na podstawie referencji włączono do dalszej analizy dwie publikacje. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 19 pozycji. W wyniku niesystematycznego przeszukania włączono do analizy 3 pozycje. Finalnie do analizy włączono 7 publikacji raportujących użyteczności w zaawansowanym raku piersi.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych. (Rysunek 1)

Rysunek 1.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności



A.2. Koszty jednostkowe leków

Koszty poszczególnych schematów terapii II i III linii leczenia zaawansowanego raka piersi wyznaczono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 roku [43] (wariant bez RSS) oraz danych z komunikatów DGL w okresie od sierpnia 2016 do lipca 2017 [44] (wariant z RSS) (Tabela 113, Tabela 114). W przypadku, gdy cena za miligram według danych DGL była wyższa niż dane z obwieszczenia MZ, w wariantcie z RSS przyjęto dane z obwieszczenia MZ.

Tabela 113.
Ceny leków stosowanych w II i III linii leczenia zaawansowanego raka piersi – lista A.1.

Substancja czynna	Preparat	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Odpłatność NFZ [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ [zł]	Cena za mg – pacjent [zł]	Cena za mg – NFZ – DGL ^a [zł]
Anastrozol	Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg, 28 szt.	56,79	55,43	55,43	1,36	1,98	0,05	1,98
Anastrozol	Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg, 28 tabl.	61,77	55,43	55,43	6,34	1,98	0,23	1,98
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg, 28 szt.	59,06	55,43	55,43	3,63	1,98	0,13	1,98
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg, 28 szt.	60,19	55,43	55,43	4,76	1,98	0,17	1,98
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg, 28 szt.	48,85	48,85	48,85	0,00	1,74	0,00	1,74
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg, 28 szt.	52,25	52,25	52,25	0,00	1,87	0,00	1,87
Anastrozol	Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg, 28 szt.	70,96	55,43	55,43	15,53	1,98	0,55	1,98
Anastrozol	Arimidex, tabl. powl., 1 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	95,91	55,43	55,43	40,48	1,98	1,45	1,98
Anastrozol	Atrozol, tabl. powl., 1 mg, 28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	61,78	55,43	55,43	6,35	1,98	0,23	1,98
Anastrozol	Egistrozol, tabl. powl., 1 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	64,33	55,43	55,43	8,90	1,98	0,32	1,98

Substancja czynna	Preparat	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Odpłatność NFZ [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ [zł]	Cena za mg – pacjent [zł]	Cena za mg – NFZ – DGL ^a [zł]
Eksemestan	Etadron, tabl. powl., 25 mg, 30 szt.	77,30	59,39	59,39	17,91	0,08	0,02	0,08
Eksemestan	Glandex, tabl. powl., 25 mg, 30 szt.	88,87	59,39	59,39	29,48	0,08	0,04	0,08
Eksemestan	Symex, tabl. powl., 25 mg, 30 szt.	76,40	59,39	59,39	17,01	0,08	0,02	0,08
Letrozol	Aromek, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt.	59,39	59,39	59,39	0,00	0,79	0,00	0,79
Letrozol	Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt.	62,79	59,39	59,39	3,40	0,79	0,05	0,79
Letrozol	Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt.	62,79	59,39	59,39	3,40	0,79	0,05	0,79
Letrozol	Etruzil, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	68,29	59,39	59,39	8,90	0,79	0,12	0,79
Letrozol	Lametta, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt.	66,19	59,39	59,39	6,80	0,79	0,09	0,79
Letrozol	Letrozole Apotex, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt.	64,60	59,39	59,39	5,21	0,79	0,07	0,79
Letrozol	Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt.	60,52	59,39	59,39	1,13	0,79	0,02	0,79
Letrozol	Lortanda, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt.	62,22	59,39	59,39	2,83	0,79	0,04	0,79
Letrozol	Symletrol, tabl. powl., 2,5 mg, 30 szt.	59,27	59,27	59,27	0,00	0,79	0,00	0,79
Tamoksyfen	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg, 30 szt.	19,58	14,03	14,03	5,55	0,02	0,01	0,02
Tamoksyfen	Tamoxifen Sandoz, tabl. powl., 20 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	13,91	13,91	13,91	0,00	0,02	0,00	0,02
Tamoksyfen	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg, 30 szt.	14,03	14,03	14,03	0,00	0,02	0,00	0,02
Tamoksyfen	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg, 30 szt.	14,03	14,03	14,03	0,00	0,02	0,00	0,02
Octan megestrolu	Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 240 ml	138,29	138,29	131,89	6,40	0,01	0,00	0,01
Octan megestrolu	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 240 ml	138,29	138,29	131,89	6,40	0,01	0,00	0,01

Substancja czynna	Preparat	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Odpłatność NFZ [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ [zł]	Cena za mg – pacjent [zł]	Cena za mg – NFZ – DGL ^a [zł]
Octan megestrolu	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 240 ml	138,29	138,29	131,89	6,40	0,01	0,00	0,01
Octan megestrolu	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 1 but.po 240 ml	138,28	138,28	131,88	6,40	0,01	0,00	0,01

a) W przypadku, gdy cena za miligram według danych DGL była wyższa niż dane z obwieszczenia MZ, przyjęto dane z obwieszczenia MZ.

Tabela 114.
Ceny leków stosowanych w II i III linii leczenia zaawansowanego raka piersi – chemioterapia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ [zł]	Cena za mg – NFZ – DGL ^a [zł]
Fulwestrant	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.osł.	2 835,00	2 835,00	5,67	5,33
Kapecytabina	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg, 60 szt.	85,05	79,27	0,01	0,00
Kapecytabina	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg, 60 szt.	170,10	158,53	0,01	0,00
Kapecytabina	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg, 120 szt.	528,44	528,44	0,01	0,00
Kapecytabina	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg, 60 szt.	85,05	79,27	0,01	0,00
Kapecytabina	Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg, 120 szt.	567,00	528,44	0,01	0,00
Kapecytabina	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg, 60 szt.	119,07	79,27	0,01	0,00
Kapecytabina	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg, 120 szt.	793,80	528,44	0,01	0,00
Kapecytabina	Ecansya, tabl. powl., 150 mg, 60 tabl.	136,08	79,27	0,01	0,00
Kapecytabina	Ecansya, tabl. powl., 300 mg, 60 tabl.	272,16	158,53	0,01	0,00
Kapecytabina	Ecansya, tabl. powl., 500 mg, 120 tabl.	907,20	528,44	0,01	0,00
Kapecytabina	Symloda, tabl. powl., 150 mg, 60 szt.	85,05	79,27	0,01	0,00
Kapecytabina	Xeloda, tabl. powl., 150 mg, 60 szt.	136,08	79,27	0,01	0,01
Kapecytabina	Xeloda, tabl. powl., 500 mg, 120 szt.	907,20	528,44	0,01	0,01

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ [zł]	Cena za mg – NFZ – DGL ^a [zł]
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	317,52	317,52	0,53	0,24
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 16,7 ml	55,57	55,57	0,55	0,36
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	79,38	79,38	0,53	0,26
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	28,35	28,35	0,95	0,95
Paklitaxel	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	158,76	158,76	0,53	0,29
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 16,7 ml	113,40	113,40	1,13	0,48
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.po 25 ml	170,10	170,10	1,13	0,43
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol.po 5 ml	34,02	34,02	1,13	0,54
Paklitaxel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol.po 50 ml	340,20	340,20	1,13	0,35
Paklitaxel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml	55,57	55,57	0,55	0,39
Paklitaxel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	28,35	28,35	0,95	0,55
Paklitaxel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	158,76	158,76	0,53	0,36
Paklitaxel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	272,16	272,16	0,45	0,36
Paklitaxel	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	79,38	79,38	0,53	0,40
Paklitaxel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 16,67 ml	104,78	104,78	1,05	0,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ [zł]	Cena za mg – NFZ – DGL ^a [zł]
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 43,33 ml	885,65	885,65	3,41	0,49
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	42,78	42,78	1,43	0,53
Paklitaksel	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	309,58	309,58	1,03	0,68
Docetaksel	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml	74,84	74,84	3,74	1,18
Docetaksel	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	155,36	155,36	1,94	0,90
Docetaksel	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 7 ml	1 548,00	1 548,00	11,06	0,92
Docetaksel	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 16 ml	498,96	498,96	3,12	0,74
Docetaksel	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 2 ml	62,37	62,37	3,12	0,93
Docetaksel	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 8 ml	249,48	249,48	3,12	0,84
Docetaksel	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml	34,02	34,02	1,70	0,81
Docetaksel	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	136,08	136,08	1,70	0,84
Docetaksel	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 8 ml	272,16	272,16	1,70	0,84
Gemcytabina	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	19,28	19,28	0,10	0,09
Gemcytabina	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	70,88	70,88	0,07	0,05
Gemcytabina	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol.po 2000 mg	130,41	130,41	0,07	0,06

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ [zł]	Cena za mg – NFZ – DGL ^a [zł]
Gemcytabina	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	102,06	102,06	0,10	0,06
Gemcytabina	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	20,41	20,41	0,10	0,08
Gemcytabina	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	204,12	204,12	0,10	0,05
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	88,45	88,45	0,09	0,05
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml	124,74	124,74	0,08	0,04
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 2 ml	18,71	18,71	0,09	0,07
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml	176,90	176,90	0,09	0,04
Gemcytabina	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.po 25 ml	113,40	113,40	0,11	0,05
Gemcytabina	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 5 ml	28,35	28,35	0,14	0,07
Gemcytabina	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg, 1 fiol.po 50 ml	226,80	226,80	0,11	0,05
Doksorubicyna	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	38,56	38,56	0,77	0,65
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	11,48	8,62	0,86	0,72
Doksorubicyna	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.po 5 ml	9,07	8,62	0,86	0,74
Doksorubicyna	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 50 ml	86,18	86,18	0,86	0,66
Doksorubicyna	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 100 ml	172,37	172,36	0,86	0,59
Doksorubicyna	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.po 25 ml	43,09	43,09	0,86	0,67

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ [zł]	Cena za mg – NFZ – DGL ^a [zł]
Dokсорubicyna	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	31,75	17,24	0,86	0,82
Dokсорubicyna	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	145,15	145,15	0,73	0,63
Dokсорubicyna	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	40,82	40,82	0,82	0,73
Dokсорubicyna	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	16,89	8,62	0,86	0,83
Dokсорubicyna	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 75 ml	108,86	108,86	0,73	0,54
Dokсорubicyna	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	34,02	34,02	0,68	0,59
Dokсорubicyna	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	17,01	17,01	0,85	0,78
Dokсорubicyna	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	127,01	127,01	0,64	0,48
Dokсорubicyna	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	7,60	7,60	0,76	0,74
Dokсорubicyna	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	70,31	70,31	0,70	0,58
Winorelbina	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps.	183,32	183,32	9,17	9,16
Winorelbina	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps.	274,97	274,97	9,17	9,16
Winorelbina	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.po 1 ml	555,66	555,66	5,56	2,66
Winorelbina	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.po 5 ml	2 778,30	2 778,30	5,56	2,34
Winorelbina	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.po 1 ml	680,40	555,66	5,56	2,75
Winorelbina	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.po 5 ml	1 360,80	1 360,80	2,72	2,01
Winorelbina	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml	56,70	55,57	5,56	2,45

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ [zł]	Cena za mg – NFZ – DGL ^a [zł]
Winorelbina	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	283,50	277,83	5,56	2,15
Winorelbina	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 1 ml	22,68	22,68	2,27	2,27
Winorelbina	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml	113,40	113,40	2,27	2,27
Fluorouracyl	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 20 ml	15,30	15,30	0,02	0,01
Fluorouracyl	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	75,98	75,98	0,02	0,01
Fluorouracyl	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml	15,30	15,30	0,02	0,01
Fluorouracyl	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	7,94	7,94	0,02	0,01
Fluorouracyl	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	76,49	76,49	0,02	0,01
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	7,26	7,26	0,01	0,01
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	72,58	72,58	0,01	0,01
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	14,51	14,51	0,01	0,01
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	3,63	3,63	0,01	0,01
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 50 ml	30,62	30,62	0,01	0,01
Cyklofosfamid	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol. po 75 ml	57,71	57,71	0,06	0,06
Cyklofosfamid	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol. po 10 ml	15,31	11,54	0,06	0,06
Cisplatyna	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	9,07	9,07	0,91	0,59
Cisplatyna	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml	68,04	68,04	0,68	0,41

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ [zł]	Cena za mg – NFZ – DGL ^a [zł]
Cisplatyna	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	34,02	34,02	0,68	0,38
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	79,38	79,38	0,79	0,49
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	9,48	9,48	0,95	0,83
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	44,23	44,23	0,88	0,57
Cisplatyna	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	6,80	6,80	0,68	0,60
Cisplatyna	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	68,04	68,04	0,68	0,40
Cisplatyna	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	36,29	36,29	0,73	0,42
Cisplatyna	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	18,14	18,14	0,73	0,59
Tamoksyfen	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg, 30 szt.	16,00	16,00	0,03	0,03
Tamoksyfen	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,44	10,44	0,02	0,02

a) W przypadku, gdy cena za miligram według danych DGL była wyższa niż dane z obwieszczenia MZ, przyjęto dane z obwieszczenie MZ.

A.3. Wyniki dla porównania z ANS i EXE

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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]

[Redacted text]

[Redacted text]

I				
I				
I				
I				

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

№	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Wzrost	Waga	Temperatura ciała	Ciepota ciała	Ciężar ciała	Temperatura ciała	Wzrost	Waga	Temperatura ciała	Temperatura ciała
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

...

№	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Wzrost	Waga	Temperatura ciała	Ciepota ciała	Ciężar ciała	Temperatura ciała	Wzrost	Waga	Temperatura ciała	Temperatura ciała
12
13
14
15

[Redacted Section]

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 138.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego – analizy dla rybocyklibu

Lp.	Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
1	Suri 2017 [65]	USA	CEA/CUA Partitioned-survival model	Płatnik publiczny Koszty i efekty zdrowotne: 3,0%	Dożywotni	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+,HER2- zaawansowanym rakiem piersi	RBC + LTR PALB + LTR	QALY: RBC: 3,07 PALB: 2,99 RBC vs PALB 0,09 ICUR: RBC dominuje
2	Hettle 2017 [66]	UK	CEA/CUA Partitioned-survival model	Płatnik publiczny Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%	Dożywotni	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+,HER2- zaawansowanym rakiem piersi	RBC + LTR PALB + LTR	QALY: RBC: 3,08 PALB: 2,85 RBC vs PALB 0,09 ICUR: RBC dominuje

Tabela 139.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego – analizy dla palbocyklibu

Lp.	Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
1	CADTH 2016 [67]	Kanada	CEA/CUA Partitioned-survival model	Płatn k publiczny, Koszty i efekty zdrowotne 5% [68]	10 lat	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+,HER2- zaawansowanym rakiem piersi	PALB + LTR LTR	QALY: PALB + LTR vs LTR: 0,641 ICUR: 310 007 \$/QALY
2	NICE 2017 [14]	Wielka Brytania	CEA/CUA Partitioned survival model	Płatn k publiczny Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%	40 lat	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+,HER2- zaawansowanym rakiem piersi nie leczone uprzednio w I linii zaawansowanego raka piersi	PALB + LTR LTR	QALY: LTR: 1,77 PALB + LTR: 2,40 PALB + LTR vs LTR: 0,63 ICUR: 150 869 GBP/QALY
3	Matter-Walstra 2016 [69], Matter-Walstera 2017 [70]	Szwajcaria	CEA/CUA Model Markowa	Płatn k publiczny Koszty i efekty zdrowotne: 0%	Dożywotni	Pacjenci z HER2- zaawansowanym / przerzutowym rakiem piersi	PALB + LTR LTR	QALY: LTR: 2,19 PALB + LTR: 3,33 PALB + LTR vs LTR: 1,14 ICUR: 301 227 CHF/QALY
4	Mamiya 2017 [71]	USA	CUA DES	Społeczna Koszty i efekty zdrowotne: 3%	Dożywotni	Pacjenci z HER2- zaawansowanym / przerzutowym rakiem piersi	PALB + LTR LTR	QALY: LTR: 1,82 PALB + LTR: 2,13 PALB + LTR vs LTR: 0,32 ICUR: 768 498 \$/QALY
5	Bhattacharya 2016 [72]	USA	CEA Model Markowa	Płatn k publiczny Koszty i efekty zdrowotne: 5%	Brak informacji	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+,HER2- zaawansowanym rakiem piersi	PALB + LTR LTR ANS	LYG: LTR: 1,47 PALB + LTR: 1,82 PALB + LTR vs LTR: 0,42 ICER: PALB + LTR vs LTR: 510 357 \$/LYG