

Kadcyla[®] *(trastuzumab emtanzyna)*

*w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo
zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi,
poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem*

Analiza ekonomiczna

Wersja 1.0

Kraków 2018

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Wykaz skrótów	8
Streszczenie	11
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	18
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	21
1. Analiza ekonomiczna	23
1.1. Cel analizy	24
1.2. Problem decyzyjny	24
1.2.1. Populacja	24
1.2.2. Oceniana interwencja.....	26
1.2.3. Komparatory.....	27
1.2.4. Punkty końcowe	29
1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Kadcyla® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją.....	30
1.3. Metodyka i założenia analizy.....	33
1.3.1. Strategia analityczna	33
1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	33
1.3.3. Perspektywa analizy	35
1.3.4. Horyzont czasowy.....	35
1.3.5. Dyskontowanie	35
1.3.6. Model ekonomiczny	36
1.3.7. Zestawienie parametrów modelu	38
1.3.8. Charakterystyka początkowa kohorty.....	39
1.3.8.1. T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem EMILIA).....	39
1.3.8.2. T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA).....	40
1.3.9. Modelowanie przeżycia.....	41
1.3.9.1. T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem EMILIA).....	42
1.3.9.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	42
1.3.9.1.2. Przeżycie całkowite (OS).....	46
1.3.9.2. T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA).....	52

1.3.9.2.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	52
1.3.9.2.2.	Przeżycie całkowite (OS).....	56
1.3.10.	Użyteczności stanów zdrowia.....	60
1.3.11.	Analiza kosztów i zużytych zasobów	65
1.3.11.1.	Koszty interwencji.....	66
1.3.11.1.1.	Ceny jednostkowe leków	67
1.3.11.1.1.1.	Trastuzumab emtanzyna (Kadcyla)	67
1.3.11.1.1.2.	Lapatynib.....	68
1.3.11.1.1.3.	Kapecytabina	69
1.3.11.1.1.4.	Substancje czynne wchodzące w skład CTH z wyboru lekarza.....	69
1.3.11.1.2.	Schematy dawkowania leków	70
1.3.11.1.3.	Koszt cyklu leczenia.....	72
1.3.11.2.	Czas trwania leczenia.....	74
1.3.11.3.	Koszt podania leków	77
1.3.11.4.	Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia	79
1.3.11.5.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia	81
1.3.11.5.1.	T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem <i>EMILIA</i>)	81
1.3.11.5.2.	T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem <i>TH3RESA</i>)	83
1.3.11.6.	Koszty po wystąpieniu progresji choroby.....	85
1.3.12.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	86
1.3.13.	Walidacja modelu.....	91
1.3.13.1.	Walidacja wewnętrzna	91
1.3.13.2.	Walidacja konwergencji.....	92
1.3.13.3.	Walidacja zewnętrzna.....	92
1.4.	Opublikowane analizy ekonomiczne	95
1.4.1.	Cel.....	95
1.4.2.	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	95
1.4.3.	Źródła danych wtórnych.....	95
1.4.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	96
1.4.5.	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	96

1.4.6.	Rekomendacje zagraniczne	102
1.5.	Wyniki analizy podstawowej	106
1.5.1.	T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem <i>EMILIA</i>)	106
1.5.1.1.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	106
1.5.1.1.1.	Zestawienie kosztów	106
1.5.1.1.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych	108
1.5.1.2.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (T-DM1 vs Lap+Kap).....	110
1.5.1.2.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	110
1.5.1.2.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	111
1.5.1.3.	Analiza progowa	112
1.5.2.	T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem <i>TH3RESA</i>)	114
1.5.2.1.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	114
1.5.2.1.1.	Zestawienie kosztów	114
1.5.2.1.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych	115
1.5.2.2.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (T-DM1 vs CTH)	117
1.5.2.2.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	117
1.5.2.2.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	118
1.5.2.3.	Analiza progowa	119
1.6.	Wyniki analizy kosztów efektywności dla zyskanych lat życia	121
1.6.1.	T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem <i>EMILIA</i>)	121
1.6.2.	T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem <i>TH3RESA</i>)	121
1.7.	Wyniki analizy wrażliwości	122
1.7.1.	Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości	122
1.7.2.	Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).	129
1.7.3.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności.....	134
1.7.3.1.	T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem <i>EMILIA</i>).....	134
1.7.3.1.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	134
1.7.3.1.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	140

1.7.3.2.	T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA)	145
1.7.3.2.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	145
1.7.3.2.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	150
1.7.4.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji	155
1.7.4.1.	T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem EMILIA)	155
1.7.4.1.1.	Zestawienie kosztów	155
1.7.4.1.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych	155
1.7.4.2.	T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA)	156
1.7.4.2.1.	Zestawienie kosztów	156
1.7.4.2.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych	156
1.7.5.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	158
1.7.5.1.	T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem EMILIA)	158
1.7.5.2.	T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA)	161
1.8.	Dyskusja	164
1.9.	Ograniczenia analizy	170
1.10.	Wnioski końcowe	171
2.	Piśmiennictwo	173
3.	Załączniki	179
3.1.	Przegląd systematyczny publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności	179
3.2.	Liczba i wartość zrefundowanych opakowań substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi (<i>MZ 26/02/2018, DGL 05/02/2018</i>)	184
3.3.	Parametry analizy wrażliwości	190
3.3.1.	Parametry rozkładów wielowymiarowych w probabilistycznej analizie wrażliwości .	190
3.3.2.	Użyteczności stanów zdrowia	191
3.4.	Liczba dni podania CTH w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych	192
3.5.	Współczynniki regresji modeli przeżycia z badania <i>EMILIA</i>	193
3.6.	Parametryzacja modeli przeżycia (OS i PFS; T-DM1 vs Lap+Kap)	194
3.6.1.	Rozkład Weibulla	194

3.6.2.	Rozkład logarytmiczno-normalny	194
3.6.3.	Rozkład log-logistyczny.....	195
3.6.4.	Rozkład uogólniony gamma	195
3.6.5.	Rozkład wykładniczy.....	196
3.7.	Szybki przegląd kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	197
3.8.	Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie”	199
3.9.	Struktura sprzedaży poszczególnych wielkości fiolek Kadcyla®	200
3.10.	Oszacowanie kosztów po progresji choroby – dane z bazy NFZ	201
3.11.	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	203
3.12.	Wkład autorów w opracowanie raportu	205
3.13.	Spis tabel	206
3.14.	Spis wykresów	211

Wykaz skrótów

95% LCL	Dolna granica 95% przedziału ufności
95% UCL	Górna granica 95% przedziału ufności
ADC	Koniugat przeciwciała z lekiem cytotoksycznym - DM1 (z ang. <i>antibody-drug conjugate</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AFT	Modele z przyskalowanym czasem życia (z ang. <i>accelerated failure time model</i>)
AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i>
AIC	Kryterium informacyjne Akaike
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUC	Pole pod krzywą przeżycia (z ang. <i>area under the curve</i>)
AW	Analiza wrażliwości
BIC	Kryterium informacyjne Schwarza
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (z ang. <i>body surface area</i>)
CA	Analiza kosztów (z ang. <i>cost analysis</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DC	Schemat skojarzony: docetaksel + kapecytabina
DDD	Dawka Dobowa Definiowana (z ang. <i>Daily Defined Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DXL	Docetaksel
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQoL – 5 Dimensions</i>)
ER	Receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i>)
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
ESO-ESMO	<i>European School of Oncology and European Society for Medical Oncology</i>
FACT-B	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast</i>
FU	5-fluorouracyl
GEM	Gemcytabina

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HER-2	Ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	<i>Health Utility Index</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPD	Dane poszczególnych chorych (dane „z poziomu pacjenta”; z ang. <i>individual patient data</i>)
IRC	Niezależny komitet oceniający (z ang. <i>Independent Committee Review</i>)
IS	Istotnie statystycznie
ITT	Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Kap	Kapecytabina
KG	Karboplatyna + gemcytabina
KM	Estymator Kaplana-Meiera
LABC	Miejscowo zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>)
Lap	Lapatynib
Lap+Kap	Schemat leczenia skojarzonego z lapatynibem i kapecytabiną
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MBC	Uogólniony/przerzutowy rak piersi (z ang. <i>metastatic breast cancer</i>)
mc.	Masa ciała
MD	Różnica średnich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT	Liczba pacjentów, których leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji zamiast komparatora prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego w określonym czasie (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pc.	Powierzchnia ciała
PFLY	Lata życia wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free life years</i>)
PFLYG	Zyskane lata życia wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free life years gained</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PG	Schemat skojarzony: paklitaksel + gemcytabina
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji,

	punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPL	Projekt programu lekowego
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PPS	Przeżycie po wystąpieniu progresji choroby (z ang. <i>post-progression survival</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>partial response</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości
PXL	Paklitaksel
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTH	Radioterapia
RUR	Rosyjskie ruble
SD	Stabilna choroba (z ang. <i>stable disease</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard error</i>)
SG	Metoda pomiaru użyteczności za pomocą loterii (z ang. <i>Standard Gamble</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
STA	<i>Single Technology Appraisal</i>
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna
TOI-PFB	<i>Trial Outcome Index Physical/Functional/Breast</i>
TOT	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time-to-off treatment</i>)
TPC	Chemioterapia z wyboru lekarza
TRAS	Trastuzumab
TTO	Metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade off</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>visual analogue scale</i>)
VRB	Winorelbina
WTP	Wartość gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (z ang. <i>willingness to pay</i>)

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania trastuzumabu emtanzyny (T-DM1; produkt leczniczy Kadcyla®) w monoterapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie):

- z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia trastuzumabem z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, albo
- z udokumentowaną progresją w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego trastuzumabem,

w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Kadcyla® 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (EAN 5902768001044);
- Kadcyla® 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (EAN 5902768001051).

Trastuzumab emtanzyna (T-DM1) jest koniugatem przeciwciała monoklonalnego o uznanej skuteczności – trastuzumabu, z chemioterapeutycznym o silnym działaniu cytotoksycznym – DM1 (z ang. *antibody-drug conjugate*, ADC). Takie połączenie umożliwia selektywne dostarczanie składnika cytotoksycznego leku bezpośrednio do komórek nowotworowych, pozwalając zminimalizować systemową toksyczność leczenia, przy zachowaniu wysokiej skuteczności.

Metodyka

Analizę wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny, pierwotnie skonstruowany na potrzeby oceny opłacalności pertuzumabu (Perjeta®) w leczeniu zaawansowanego raka piersi (*MAHTA 2013*)¹, zaadaptowany do problemu decyzyjnego stanowiącego przedmiot niniejszej analizy.

W modelu zdefiniowano wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne: okres wolny od progresji choroby (PFS), okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS) i zgon. Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 7 dni. Dane dotyczące kluczowych parametrów efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji – czasu całkowitego przeżycia (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz częstości zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia pochodziły z badań randomizowanych III fazy *EMILIA* i *TH3RESA*, włączonych do analizy klinicznej leku Kadcyla® w rozważanym wskazaniu (*Kadcyla AKL 2018*). Model skonstruowano w programie *TreeAge Pro 2018 R1.0*.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO.

Ocenę ekonomiczną produktu Kadcyla® przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym, obejmującej dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem w połączeniu lub oddzielnie (po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego). Zgodnie z charakterystyką populacji kluczowych badań RCT III fazy oceniających skuteczność trastuzumabu emtanzyny w leczeniu zaawansowanego raka piersi (*EMILIA*

¹ który został poddany ocenie przez AOTM w ramach procesu o objęcie refundacją leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu zaawansowany rak piersi (AWA o Nr: *AOTM-DS.-4351-8/2013*).

i *TH3RESA*), analizę ekonomiczną przeprowadzono oddzielnie dla następujących grup pacjentów:

- nieleczonych uprzednio lapatynibem (populacja zgodna z badaniem *EMILIA*, obejmująca przede wszystkim 2. linię leczenia mBC),
- z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania *TH3RESA*, obejmująca 3. i dalsze linie leczenia mBC).

Ocenianą interwencję stanowi monoterapia trastuzumabem emtanzyną (T-DM1; produkt leczniczy Kadcyla®) w zalecanej dawce 3,6 mg/kg mc. we wlewie dożylnym co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy).

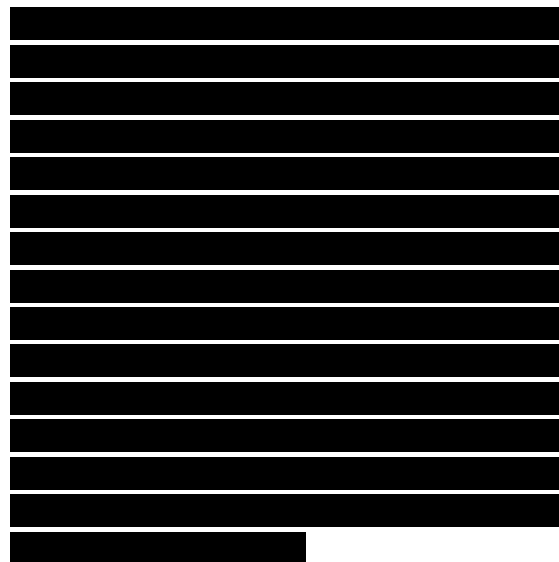
Uwzględniając wytyczne kliniczne, rzeczywistą praktykę, status refundacyjny leków w warunkach polskich oraz dostępność dowodów naukowych i możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania oraz analizy efektywności klinicznej i ekonomicznej, jako komparatory dla rozważanej technologii w analizie ekonomicznej uwzględniono następujące technologie opcjonalne:

- lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) w populacji pacjentów nie leczonych uprzednio lapatynibem (populacja badania *EMILIA*),
- chemioterapia z wyboru lekarza (nie zawierająca trastuzumabu) w populacji pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania *TH3RESA*).

Analizę ekonomiczną produktu Kadcyla® wykonano techniką kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). W modelu przyjęto 15-letni horyzont czasowy, równoważny horyzontowi dożywnotniemu. Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), przy czym – ze względu na brak współpłacenia ze strony świadczeniobiorców – przedstawione wyniki analizy odnoszą się również do wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdro-

wia, uwzględniając następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty nabycia i podania/wydania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty dalszego leczenia po progresji choroby.



Koszty leków refundowanych w ramach programów lekowych (lapatynib) oraz katalogu chemioterapii obliczono na podstawie cen efektywnych leków, zaczerpniętych z komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w okresie od stycznia do października 2017 r. (*DGL 05/02/2018*).

Dane dotyczące zużycia zasobów związanych z leczeniem porównywanymi interwencjami (planowane dawkowanie leków, czas trwania leczenia, częstości działań niepożądanych) zaczerpnięto z badań *EMILIA* i *TH3RESA*. Schematy CTH stosowane w 3. i dalszych liniach leczenia mBC określono w oparciu o „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Rak piersi” (*PTOK 2014*).

Średni koszt związany z podaniem i/lub przepisaniem leków (T-DM1, Lap+Kap, CTH) obliczono na podstawie wyceny świadczeń z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (T-DM1, Lap+Kap) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia” (CTH), zakładając hospitalizację jednodniową w celu podania T-DM1 i CTH oraz świadczenie ambulatoryjne lub hospitalizację jedno-

dniową związaną z podaniem/wydaniem Lap+Kap (NFZ 125/2017, NFZ 54/2017).

Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie (T-DM1, Lap+Kap) – przyjęto na poziomie ryczaftu za diagnostykę w obecnie realizowanym programie leczenia zaawansowanego raka piersi z udziałem trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną (NFZ 125/2017). Koszt monitorowania podczas CTH określono w oparciu o wycenę świadczenia „okresowej oceny skuteczności chemioterapii” z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia” (NFZ 54/2017).

Koszty działań niepożądanych obliczono na podstawie częstości działań niepożądanych stopnia co najmniej 3., w przypadku których zaobserwowano istotne statystycznie różnice w badaniu EMILIA (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap) lub TH3RESA (porównanie T-DM1 vs CTH), oraz kosztów jednostkowych epizodów, zaczerpnięte z literatury lub określone poprzez przyporządkowanie do odpowiednich grup zgodnie z systemem Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) wyznaczonych w oparciu o system JGP.

Cykliczne koszty dalszego postępowania po progresji obliczono poprzez analizę bazy danych NFZ zawierającej zestawienie kosztów wszystkich świadczeń (refundowanych przez NFZ) dla 2 385 chorych na raka piersi w okresie od stycznia 2009 do końca lipca 2012 r. (Kozierkiewicz 2013), biorąc pod uwagę koszty wszystkich świadczeń rozliczonych u pacjentów którzy otrzymywali Lap+Kap od ustalonego momentu progresji choroby. Świadczenia te obejmowały zarówno dalsze aktywne leczenie jak i opiekę paliatywną i hospicyjną. Otrzymaony koszt skorygowano następnie o wartość skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2017.

Modelowanie przeżycia (całkowitego i wolnego od progresji) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych przeżycia z badań EMILIA i TH3RESA. Dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap, w analizie podstawowej wykorzystano modele OS i PFS o rozkładzie uogólnionym gamma, charakteryzujące się dobrą jakością dopasowania do danych dla obu ramion leczenia oraz realistyczną prognozą długookresowego przebiegu

przeżycia chorych w zaawansowanym stadium nowotworu piersi. Z kolei dla porównania T-DM1 vs CTH w analizie podstawowej założono model log-normalny dla OS i Weibulla dla PFS, a ze względu na brak publikowanej krzywej Kaplana-Meiera dla właściwego komparatora (podgrupa TPC nie zawierająca chemioterapii), krzywe przeżycia dla CTH wyznaczono przy założeniu hazardu względnego (HR=0,43 dla OS i HR=0,428 dla PFS), pochodzącego z ostatecznej analizy przeżycia dla porównania T-DM1 z podgrupą CTH nie zawierającą trastuzumabu.

Użyteczności stanów zdrowotnych (PFS, progresja) obliczano z wykorzystaniem niepublikowanego wieloczynnikowego modelu mieszanego opartego na danych EQ-5D z badania TH3RESA, uwzględniającego następujące czynniki: obecność progresji choroby, hospitalizację z powodu zdarzeń niepożądanych, czas do wystąpienia zgonu (≤ 14 tyg., 14-28 tyg. przed śmiercią), zajęcie narządów trzewnych, liczba wcześniejszych linii leczenia (≤ 3 vs >3). Uwzględnienie w modelu regresji kluczowych charakterystyk wyjściowych pacjentów pozwoliło na dostosowanie użyteczności dla populacji z mniej zaawansowaną chorobą, dzięki czemu użyteczności oparte na modelu TH3RESA można traktować jako reprezentatywne zarówno dla populacji badania EMILIA jak i TH3RESA.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Celem porównania wyników niniejszej analizy z innymi opracowaniami, wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania T-DM1 we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka piersi.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (AOT-MiT 2016) oraz Rozporządzeniem 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" (MZ 02/04/2012).

Wyniki: T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nieleczeni uprzednio Lap: populacja zgodna z EMILIA)

Analiza z uwzględnieniem RSS

Analiza podstawowa

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania trastuzumabu emtanzyny zamiast Lap+Kap wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Zastąpienie Lap+Kap monoterapią produktem Kadcyla® prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 0,529 QALY na jednego pacjenta. Całkowity koszt ponoszony na jednego chorego w horyzoncie dożywotnym jest wyższy [REDACTED] w ramieniu otrzymującym T-DM1.

Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia RSS

Analiza podstawowa

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania trastuzumabu emtanzyny zamiast terapii skojarzonej z udziałem lapatynibu i kapecytabiny wynosi **579 059 zł** (PPP; PPP+P). Dodatkowy efekt zdrowotny terapii z zastosowaniem produktu Kadcyla® wynosi średnio 0,529 QALY na jednego pacjenta.

Ceny zbytu netto produktów leczniczych Kadcyla 100 mg i Kadcyla 160 mg, przy których koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastosowania T-DM1 zamiast Lap+Kap, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce (134 514 zł/QALY), wynoszą [REDACTED]

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nieodłączną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną trastuzumabu emtanzyny.

Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Wniioskowany program adresowany jest do ściśle określonej grupy chorych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym HER2-dodatnim rakiem piersi, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia z zastosowaniem trastuzumabu. Populacja docelowa wnioskowanego programu lekowego obejmuje pacjentki o niekorzystnym rokowaniu, ze względu na podtyp, jak i stadium zaawansowania nowotworu, a aktualnie refundowana terapia nie jest skuteczna w wydłużaniu ich życia. W warunkach polskich w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” refundacją ze środków publicznych w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po udokumentowanej progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem objęte są schematy uwzględniające skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (MZ 26/02/2018). Lapatynib z kapecytabiną są zatem jedyną refundowaną opcją terapeutyczną umożliwiającą kontynuację blokady szlaku sygnalizacyjnego HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Sytuacja ta generuje silnie niezaspokojone potrzeby pacjentów, biorąc pod uwagę charakter leczenia zaawansowanego raka piersi, zalecenia kliniczne jednoznacznie wskazujące na konieczność kontynuacji blokady HER2 i możliwość w polskich warunkach zastosowania w tym celu jedynie lapatynibu jako jedynej opcji terapeutycznej, po której wyczerpują się dalsze możliwości leczenia anty-HER2. Ponadto ponownie należy podkreślić, że wytyczne jednoznacznie wskazują na trastuzumab emtanzynę jako optymalną opcję po nieskuteczności trastuzumabu w kolejnej, jak i dalszych liniach leczenia (jeżeli wcześniej nie zastosowano).

Poprzedzający ocenę ekonomiczną przegląd systematyczny wykazał, że zastosowanie leku Kadcyla® w rozpatrywanym wskazaniu prowadzi do uzyskania klinicznie istotnych korzyści - w tym wydłużenia przeżycia - przy niższej toksyczności, co potwierdzi-

ło wyniki wcześniejszej oceny rejestracyjnej EMA oraz zagranicznych agencji HTA, takich jak HAS, CADTH i SMC. W odniesieniu do ekonomicznej oceny wnioskowanej terapii istotny jest też fakt (podnoszony m.in. przez ekspertów SMC), że przerzutowy rak piersi jest agresywnym podtypem nowotworu, dotyczącym w dużej części kobiet młodych. Zmniejszona toksyczność leczenia umożliwia tej grupie pacjentek, pomimo ciężkiej choroby, powrót do opieki nad dziećmi oraz aktywności zawodowej – co przekłada się na obniżony koszt choroby dla społeczeństwa.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Kadcyla® u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i udokumentowaną progresją po terapii trastuzumabem oraz taksanem stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię terapeutyczną zarówno względem alternatywnej terapii anty-HER2 (Lap+Kap), jak i chemioterapii. [REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie trastuzumabu emtanzyny u pacjentów z zaawansowanym HER-2 dodatnim rakiem piersi w ramach wnioskowanego programu lekowego pozwoli na wprowadzenie nowego standardu postępowania terapeutycznego – zgodnego z aktualnymi wytycznymi postępowania klinicznego – w grupie chorych o bardzo poważnym rokowaniu, w dużej części młodych kobiet, którym system ochrony zdrowia w Polsce nie oferuje obecnie odpowiednio skutecznego leczenia. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Kadcyla® pozwoli na wydłużenie przeżycia - zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość - chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r., zmniejszy rów-

niez koszty ponoszone z powodu zaawansowanego

raka piersi przez społeczeństwo.


Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddani wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub ➤ u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego. <p>Zgodnie z charakterystyką populacji kluczowych badań RCT III fazy oceniających skuteczność trastuzumabu emtanzyny w leczeniu zaawansowanego raka piersi (<i>EMILIA</i> i <i>TH3RESA</i>), analizę ekonomiczną przeprowadzono oddzielnie dla dwóch subpopulacji pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ nie leczonych uprzednio lapatynibem (populacja zgodna z badaniem <i>EMILIA</i>, obejmująca przede wszystkim 2. linię leczenia mBC) ➤ z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania <i>TH3RESA</i>, obejmująca 3. i dalsze linie leczenia mBC).
Interwencja	<p>Zastosowanie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1; produkt leczniczy Kadcyla®) w monoterapii dorosłych chorych z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem w połączeniu lub oddzielnie. Zalecaną dawką trastuzumabu emtanzyny jest 3,6 mg/kg masy ciała podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy).</p>
Komparatory	<p>Uwzględniając wytyczne kliniczne, rzeczywistą praktykę, status refundacyjny leków w warunkach polskich oraz dostępność dowodów naukowych i możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania oraz analizy efektywności klinicznej i ekonomicznej, jako komparatory dla rozważanej technologii w analizie ekonomicznej uwzględniono następujące technologie opcjonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) w populacji pacjentów nie leczonych uprzednio lapatynibem (populacja badania <i>EMILIA</i>) ➤ chemioterapia z wyboru lekarza (nie zawierająca trastuzumabu) w populacji pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania <i>TH3RESA</i>).
Punkty końcowe	<p>Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>) ➤ przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>). <p>Dane dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji pochodzą z wielośrodkowych otwartych badań randomizowanych III fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>EMILIA</i> (główna publikacja <i>Verma 2012</i>, ostateczna analiza przeżycia ogólnego: <i>Diéras 2017</i>) w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych lapatynibem ➤ <i>TH3RESA</i> (główna publikacja: <i>Krop 2014</i>, ostateczna analiza przeżycia ogólnego: <i>Krop 2017</i>) w populacji pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem. <p>Zarówno czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), jak i czas przeżycia ogólnego (OS) stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe obu badań RCT.</p> <p>W oparciu o wyniki analizy przeżycia w horyzoncie badań RCT modelowano długookresowy przebieg choroby, co umożliwiło obliczenie liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w ocenie technologii medycznych (<i>AOTMIT 2016</i>).</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	<p>Mając na uwadze istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość życia chorych oraz różnice w skuteczności klinicznej oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorami, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej trastuzumabu emtanzyny uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY).</p> <p>Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).</p>
Perspektywa analizy	<p>Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na brak współpłacenia ze strony świadczeniobiorców za oceniane technologie medyczne, nie przeprowadzono oddzielnie analizy z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (PPP+P), przy czym przedstawione wyniki należy traktować jako wspólne dla obu ww. perspektyw. Zastosowane podejście jest zgodne z wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i>, w których wskazano, że „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego”.</p>
Horyzont czasowy	<p>Zaawansowany rak piersi jest chorobą przewlekłą i postępującą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto horyzont obejmujący dalszy okres życia pacjentów (symulacja przebiegu choroby w okresie 15 lat, uznanego za równoważny horyzontowi dożywotniemu).</p>
Dyskontowanie	<p>W analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.</p>
Struktura modelu	<p>Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie <i>TreeAge Pro 2018 R1.0</i>, w którym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), stan obejmujący przedział czasowy od rozpoczęcia terapii z zastosowaniem rozważanych interwencji do wystąpienia progresji choroby (lub zgonu, jeśli nastąpił przed progresją); ➤ okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS, z ang. <i>post-progression survival</i>), obejmujący przedział czasowy od wystąpienia progresji choroby do zgonu; ➤ zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta. <p>W odróżnieniu od modeli Markowa, w których do wyznaczenia ww. rozkładu wymagana jest znajomość cyklicznych prawdopodobieństw przejść między stanami, w zastosowanym modelu AUC (z ang. <i>area under the curve</i> – pole pod wykresem krzywych) proporcję chorych przebywających w poszczególnych stanach w danym cyklu, wyznaczano bezpośrednio na podstawie przebiegu skumulowanych funkcji przeżycia (OS i PFS).</p> <p>Analiza miała charakter deterministyczny. Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 7 dni. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.</p>
Modelowanie przeżycia	<p>Z uwagi na ograniczony okres obserwacji w badaniu klinicznym, efektywność praktyczną porównywanych interwencji analizowano w horyzoncie życia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Modelowanie przeżycia (całkowitego i wolnego od progresji) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych przeżycia z badań <i>EMILIA</i> i <i>TH3RESA</i>. Dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap, w analizie podstawowej wykorzystano modele OS i PFS o rozkładzie uogólnionym gamma, charakteryzujące się dobrą jakością dopasowania do danych dla obu ramion leczenia oraz realistyczną prognozą długookresowego przebiegu przeżycia chorych w zaawansowanym stadium nowotworu piersi. Z kolei dla porównania T-DM1 vs CTH w analizie podstawowej założono model log-normalny dla OS i Weibulla dla PFS, a ze względu na brak publikowanej krzywej Kaplana-Meiera dla właściwego komparatora (podgrupa TPC nie zawierająca chemioterapii), krzywe przeżycia dla CTH wyznaczono przy założeniu stałego w czasie hazardu względnego (HR=0,43 dla OS i HR=0,428 dla PFS), pochodzącego z ostatecznej analizy przeżycia dla porównania T-DM1 z podgrupą CTH nie zawierającą TRAS (<i>Krop 2014, Krop 2017</i>).</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Ocena kosztów i zużytych zasobów</p>	<p>W analizie podstawowej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w związku z leczeniem zaawansowanego raka piersi. Kalkulację kosztów jednostkowych przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia.</p>  <p>Koszty leków refundowanych w ramach programów lekowych (lapatynib) oraz katalogu chemioterapii obliczono na podstawie cen efektywnych leków, zaczerpniętych z komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w okresie od stycznia do października 2017 r. (DGL 05/02/2018).</p> <p>Dane dotyczące zużycia zasobów związanych z leczeniem porównywanymi interwencjami (planowane dawkowanie leków, czas trwania leczenia, częstości działań niepożądanych) zaczerpnięto z badań EMILIA i TH3RESA. Schematy CTH stosowane w 3. i dalszych liniach leczenia mBC określono w oparciu o „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Rak piersi” (PTOK 2014).</p> <p>Średni koszt związany z podaniem i/lub przepisaniem leków (T-DM1, Lap+Kap, CTH) obliczono na podstawie wyceny świadczeń z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (T-DM1, Lap+Kap) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia” (CTH), zakładając hospitalizację jednodniową w celu podania T-DM1 i CTH oraz świadczenie ambulatoryjne lub hospitalizację jednodniową związaną z podaniem/wydaniem Lap+Kap (NFZ 125/2017, NFZ 54/2017).</p> <p>Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie (T-DM1, Lap+Kap) przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w obecnie realizowanym programie leczenia zaawansowanego raka piersi z udziałem trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną (NFZ 125/2017). Koszt monitorowania podczas CTH określono w oparciu o wycenę świadczenia „okresowej oceny skuteczności chemioterapii” z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia” (NFZ 54/2017).</p> <p>Koszty działań niepożądanych obliczono na podstawie częstości działań niepożądanych stopnia co najmniej 3., w przypadku których zaobserwowano istotne statystycznie różnice w badaniu EMILIA (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap) lub TH3RESA (porównanie T-DM1 vs CTH), oraz kosztów jednostkowych epizodów, zaczerpnięte z literatury lub określone poprzez przyporządkowanie do odpowiednich grup zgodnie z systemem Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) wyznaczonych w oparciu o system JGP.</p> <p>Cykliczne koszty dalszego postępowania po progresji obliczono poprzez analizę bazy danych NFZ zawierającej zestawienie kosztów wszystkich świadczeń (refundowanych przez NFZ) dla 2 385 chorych na raka piersi w okresie od stycznia 2009 do końca lipca 2012 r. (Kozierkiewicz 2013), biorąc pod uwagę koszty wszystkich świadczeń rozliczonych u pacjentów którzy otrzymywali Lap+Kap od ustalonego momentu progresji choroby. Świadczenia te obejmowały zarówno dalsze aktywne leczenie jak i opiekę paliatywną i hospicyjną. Otrzymany koszt skorygowano następnie o wartość skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2017.</p>
<p>Ocena użyteczności</p>	<p>Użyteczności stanów zdrowotnych (PFS, progresja) obliczano z wykorzystaniem niepublikowanego wieloczynnikowego modelu mieszanego opartego na danych EQ-5D z badania TH3RESA, uwzględniającego następujące czynniki: obecność progresji choroby, hospitalizację z powodu zdarzeń niepożądanych, czas do wystąpienia zgonu (≤ 14 tyg., 14-28 tyg. przed śmiercią), zajęcie narządów trzewnych, liczba wcześniejszych linii leczenia (≤ 3 vs >3). Uwzględnienie w modelu regresji kluczowych charakterystyk wyjściowych pacjentów pozwoliło na dostosowanie użyteczności dla populacji z mniej zaawansowaną chorobą, dzięki czemu użyteczności oparte na modelu TH3RESA można traktować jako reprezentatywne zarówno dla populacji badania EMILIA jak i TH3RESA.</p>

Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza ekonomiczna	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.5
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.6
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.4
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.5.1.1. , Rozdział 1.5.2.1.
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.5.1.1.1. , Rozdział 1.5.2.1.1.
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.5.1.1.2. Rozdział 1.5.2.1.2.
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 1.5.1.2. 0
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;	nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 1.5.1.3. , Rozdział 1.5.2.3.
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Tabela 40, Tabela 41 (Rozdział 1.3.12)
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Tabela 1; Rozdział 1.3
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	załączono model w wersji elektronicznej, wykonany w programie <i>TreeAge Pro</i>
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	nie dotyczy
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

Kryterium	Miejsce w dokumencie
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 1.5
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 1.5
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
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;	nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 1.3.5; Rozdział 1.5
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 3.1
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.7.1
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.7.1
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.7.3
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 1.5
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 1.5
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.3.4; Rozdział 1.5
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.4; Rozdział 3.1

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych trastuzumabu emtanzyny (T-DM1; produkt leczniczy Kadcyla®) w monoterapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Kadcyla® 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (EAN 5902768001044);
- Kadcyla® 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (EAN 5902768001051).

1.2. Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*Kadcyla APD 2018*) według schematu PICO:

- populacja docelowa (P);
- wnioskowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Kadcyla® ze środków publicznych.

1.2.1. Populacja

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Kadcyla®, populację docelową programu stanowią dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddani wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie:

- z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia trastuzumabem z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi albo

- z udokumentowaną progresją w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego trastuzumabem.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku Kadcyla® (*ChPL Kadcyla*). Szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu przedstawiono w projekcie opisu programu lekowego (*PPL Kadcyla 2018*).

W ramach analizy efektywności klinicznej odnaleziono dwa randomizowane badania oceniające skuteczność trastuzumabu emtanzyny we wskazaniach zgodnych z wnioskowanym:

- *EMILIA (TDM4370g/BO21977; główna publikacja: Verma 2012)* – wieloośrodkowe, otwarte, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy z udziałem pacjentów z HER2 dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (LABC) lub przerzutowym rakiem piersi (MBC). Do badania włączono pacjentów nie leczonych uprzednio lapatynibem, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w tym chorych u których leki te stosowano w ramach leczenia uzupełniającego, u których nawrót nowotworu wystąpił w trakcie terapii uzupełniającej lub do 6 miesięcy od jej zakończenia. W badaniu porównano bezpieczeństwo i skuteczność trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) z terapią lapatynibem w połączeniu z kapecytabiną (Lap+Kap).
- *TH3RESA (TDM4997g/BO25734; główna publikacja: Krop 2014)* – wieloośrodkowe, otwarte, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy z udziałem pacjentów z HER2 dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (LABC) lub przerzutowym rakiem piersi (MBC). Do badania włączono pacjentów poddanych wcześniej terapii lapatynibem i trastuzumabem (w ramach leczenia choroby zaawansowanej) oraz taksanem (na dowolnym etapie leczenia). W badaniu porównano bezpieczeństwo i skuteczność trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) z innym leczeniem systemowym zgodnie z wyborem lekarza (TPC).

Zgodnie z charakterystyką populacji obu kluczowych badań RCT, analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch rozłącznych podgrupach pacjentów z HER2 dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (LABC) lub przerzutowym rakiem piersi (MBC), poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem:

- nieleczonych uprzednio lapatynibem (populacja badania *EMILIA*),
- z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania *TH3RESA*).

Zestawienie podstawowej charakterystyki wyjściowej badań *EMILIA* i *TH3RESA* przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka demograficzno-kliniczna pacjentów uczestniczących w badaniach randomizowanych III fazy: EMILIA i TH3RESA.

Charakterystyka wyjściowa		EMILIA (N = 991)	TH3RESA (N = 602)
Wiek: mediana (zakres)		53 (24-84)	54 (27-89)
ECOG (n [%])	0	611 (62%)	262 (44%)
	1	370 (37%)	301 (50%)
	2	0 (nie włączano)	37 (6%)
	brak oceny	10 (1%)	2 (0%)
Rozprzestrzenienie choroby (n [%])	objęcie narządów trzewnych	669 (68%)	451 (75%)
	brak zajęcia narządów trzewnych	322 (32%)	151 (25%)
Status receptorów hormonalnych (n [%])	ER+ lub PR+ lub ER+ i PR+	545 (55%)	311 (52%)
	ER-, PR-	426 (43%)	270 (45%)
	nieznany	20 (2%)	21 (3%)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia w kierunku choroby zaawansowanej: mediana		1 *	4
Wcześniejsze leczenie lapatynibem w kierunku choroby zaawansowanej (n [%])		0 (nie włączano)	602 (100%)
Wcześniejsze leczenie trastuzumabem w kierunku choroby zaawansowanej (n [%])		836 (84%)	602 (100%)

* dotyczy schematów chemioterapii

Populacja badania TH3RESA była generalnie bardziej zaawansowana pod względem liczby wcześniejszych terapii choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (mediana: 4 vs 1) oraz występowania przerzutów do narządów trzewnych (75% vs 68%).

1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1; produkt leczniczy Kadcyla®) w monoterapii dorosłych chorych z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia trastuzumabem i taksanem w połączeniu lub oddzielnie.

Zalecaną dawką trastuzumabu emtanzyny jest 3,6 mg/kg masy ciała podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy). Produkt leczniczy Kadcyla® powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem personelu medycznego, który ma doświadczenie w leczeniu chorych na nowotwory. Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew produktu był dobrze tolerowany, kolejne dawki trastuzumabu emtanzyny można podawać w 30-minutowych wlewach. Postępowanie w przypadku objawowych działań niepożądanych może wiązać się z czasowym przerwaniem terapii, zmniejszeniem dawki lub zakończeniem leczenia

trastuzumabem emtanzyną. Pacjenci powinni być leczeni do czasu progresji nowotworu lub osiągnięcia nieakceptowalnej toksyczności (*ChPL Kadcyla*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Kadcyla APD 2018*).

1.2.3. Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej zgodnie zalecają kontynuację blokowania szlaku sygnałowego HER2 w poszczególnych liniach leczenia, co umożliwia uzyskanie najlepszych efektów terapeutycznych. Podobnie zgodnie wskazują one na zastosowanie po trastuzumabie w pierwszej kolejności T-DM1, zarówno w II linii leczenia anty-HER2 (zamiast lapatynibu z kapecytabiną) jak i w dalszych liniach terapii anty-HER2 (o ile wcześniej niestosowana), ze względu na wyższość tego schematu odnośnie przeżycia całkowitego i bez progresji choroby oraz korzystny profil bezpieczeństwa. W wytycznych nie określono jednoznacznej sekwencji leczenia anty-HER2, szczególnie w dalszych liniach terapii, wytyczne wskazują różne opcje w zależności od wcześniej stosowanych leków, dostępności terapii w danym kraju i preferencji, które obejmują różne skojarzenia terapii anty-HER2, chemioterapii i hormonoterapii, w tym lapatynib z kapecytabiną, możliwość kontynuacji leczenia trastuzumabem pomimo progresji w skojarzeniu z inną chemioterapią, czy skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem (*PTOK 2014, ESO-ESMO 2016, NCCN 2017, AGO 2017*).

W warunkach polskich w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, refundacją ze środków publicznych w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po udokumentowanej progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem objęte są schematy uwzględniające skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (*MZ 26/02/2018*). Lapatynib z kapecytabiną są zatem jedyną refundowaną opcją terapeutyczną umożliwiającą kontynuację blokady szlaku sygnałowego HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Sytuacja ta generuje silnie niezaspokojone potrzeby pacjentów, biorąc pod uwagę charakter leczenia zaawansowanego raka piersi, zalecenia kliniczne jednoznacznie wskazujące na konieczność kontynuacji blokady HER2 i możliwość w polskich

warunkach zastosowania w tym celu jedynie lapatynibu jako jedynej opcji terapeutycznej, po której wyczerpują się dalsze możliwości leczenia anty-HER2. Ponadto ponownie należy podkreślić, że wytyczne jednoznacznie wskazują na trastuzumab emtanzynę jako optymalną opcję po nieskuteczności trastuzumabu w kolejnej, jak i dalszych liniach leczenia (jeżeli wcześniej nie zastosowano).

Wytyczne kliniczne wskazują jako potencjalnie alternatywne postępowanie po niepowodzeniu trastuzumabu lapatynib z kapecytabiną, a w dalszych liniach – terapię z wyboru lekarza, uwzględniającą wcześniej stosowane leczenie, profil toksyczności czy preferencje pacjenta i dostępność w danym kraju. W ramach tego postępowania zaleca się przede wszystkim kontynuację blokady HER2, nawet przy zastosowaniu trastuzumabu pomimo progresji, w skojarzeniu z inną chemioterapią czy skojarzenia trastuzumabu z lapatynibem (jest to postępowanie wskazane również w polskich wytycznych, ale nieobjęte refundacją w polskich warunkach – program lekowy „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” umożliwia refundację trastuzumabu i lapatynibu tylko do wystąpienia progresji). W badaniu *TH3RESA* porównującym skuteczność trastuzumabu emtanzyny w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim leczonych uprzednio trastuzumabem i lapatynibem oraz taksanem grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni metodą z wyboru lekarza, której dobór zależał od dostępności i aktualnej praktyki klinicznej w danym regionie. W grupie kontrolnej, jako terapię z wyboru lekarza głównie stosowano kontynuację blokady HER2 (83%) (ze względu na brak innych opcji stosowano dopuszczone przez wytyczne kliniczne postępowanie polegające na podawaniu pomimo wcześniejszej progresji trastuzumabu [70%] lub lapatynibu [3%] w skojarzeniu z chemioterapią [lub ewentualnie hormonoterapią w sytuacji współwystępowania receptorów steroidowych 2%] lub w skojarzeniu ze sobą [10%]) lub samą chemioterapię. Wśród chemioterapeutyków najczęściej stosowano winorelbinę (32%), gemcytabinę (16%), erybulinę (9%), paklitaksel (9%), lub docetaksel (5%) (*Krop 2017*).

Możliwość kontynuacji leczenia trastuzumabem i/lub lapatynibem pomimo progresji w skojarzeniu z inną chemioterapią (hormonoterapią) po wyczerpaniu możliwości blokady HER2 można uznać za zasadny i optymalny komparator biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej (w tym polskie). Jest to jednak postępowanie w Polsce nierefundowane, natomiast wyniki porównania z takim komparatorem należy traktować jako konserwatywne w odniesieniu do chemioterapii bez skojarzenia z anty-HER2 (postępowanie nieoptymalne). W sytuacji braku możliwości zastosowania dalszej blokady anty-HER2 ze względu na wyczerpanie opcji refundowanych, jako komparator należy wskazać stosowanie chemioterapii z wyboru lekarza (w monoterapii lub skojarzeniu, nie zawierającej trastuzumabu), co jest opcją refundowaną w polskich warunkach. Podejście takie przyjęto także w ocenie przeprowadzonej przez AOTMiT celem wydania opinii zasadność finansowania ze środków publicznych leku

Kadcyla we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, gdzie wskazano lapatynib z kapecytabiną oraz terapię z wyboru lekarza (obejmującą ze względu na ograniczenia refundacyjne chemioterapię w monoterapii lub skojarzeniu) jako alternatywne opcje terapeutyczne w polskich warunkach, ale dopuszczono także wyniki badania *TH3RESA*, gdzie w grupie komparatora kontynuowano blokadę HER2 trastuzumabem i/lub lapatynibem (*AOTMiT 390/2017*, *AOTMiT 15/2017*).

Ostatecznie, uwzględniając wytyczne kliniczne, rzeczywistą praktykę, status refundacyjny leków w warunkach polskich oraz dostępność dowodów naukowych i możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania oraz analizy efektywności klinicznej i ekonomicznej, jako komparatory dla rozważanej technologii w analizie ekonomicznej uwzględniono następujące technologie opcjonalne:

- lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) w populacji pacjentów nie leczonych uprzednio lapatynibem (populacja badania *EMILIA*)
- chemioterapia z wyboru lekarza (CTH), w monoterapii lub skojarzeniu (nie zawierająca trastuzumabu), w populacji pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania *TH3RESA*).

Uzasadnienie doboru komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*Kadcyla APD 2018*).

1.2.4. Punkty końcowe

Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*)
- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*).

Dane dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji pochodzą z wieloośrodkowych otwartych badań randomizowanych III fazy:

- *EMILIA* (główna publikacja *Verma 2012*, ostateczna analiza przeżycia ogólnego: *Diéras 2017*) w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych lapatynibem;
- *TH3RESA* (główna publikacja: *Krop 2014*, ostateczna analiza przeżycia ogólnego: *Krop 2017*) w populacji pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem.

Zarówno czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), jak i czas przeżycia ogólnego (OS) stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe obu badań RCT.

W oparciu o wyniki analizy przeżycia w horyzoncie badań RCT modelowano długookresowy przebieg choroby, co umożliwiło obliczenie liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w ocenie technologii medycznych (AOTMiT 2016).

1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Kadcyla® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Kadcyla nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii (MZ 26/02/2018). W dniu 1 grudnia 2017 r. AOTMiT wydał pozytywną opinię odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg), we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (AOTMiT 15/2017).

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Kadcyla w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C 50)” (PPL Kadcyla 2018).

Kalkulacja cen urzędowych

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Kadcyla nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 26/02/2018), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (ta sama nazwa międzynarodowa, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, te same wskazania lub przeznaczenia, podobna skuteczność w porównaniu do innego obecnie refundowanego leku). W chwili obecnej nie istnieje grupa limitowa obejmująca preparaty, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyla może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto produktu Kadcyla wynosi [REDACTED]

[REDACTED] W kalkulacji ceny hurtowej brutto uwzględniono obowiązujące stawki: VAT (8%) i marży hurtowej (5%).

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*, Art. 14), produkty lecznicze stosowane w ramach programu lekowego są w całości finansowane z budżetu płatnika publicznego (bezpłatne dla świadczeniobiorców).

[Redacted text block]

Tabela 3. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Kadcyla w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Podstawa limitu	Limit finansowania
Kadcyla, 160 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Kadcyla, 100 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Instrument dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyla w leczeniu zaawansowanego raka piersi podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyla w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Cena zbytu netto	[Redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[Redacted]
Poziom odpłatności	[Redacted]
Grupa limitowa	[Redacted]
Lek wyznaczający podstawę limitu w grupie	[Redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę ekonomiczną przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

1.3. Metodyka i założenia analizy

1.3.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Kadcyla® wykonano *de novo* w oparciu o dane efektywności klinicznej pochodzące z randomizowanych badań klinicznych III fazy włączonych do przeprowadzonego przeglądu systematycznego – *EMILIA* i *TH3RESA* (Kadcyla AKL 2018). W obliczeniach wykorzystano model farmakoekonomiczny, pierwotnie skonstruowany na potrzeby oceny opłacalności pertuzumabu (Perjeta®), innego produktu leczniczego Wnioskodawcy stosowanego w leczeniu zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (*MAHTA 2013*), zaadaptowany do problemu decyzyjnego stanowiącego przedmiot niniejszej analizy. Struktura i założenia modelu kosztów-użyteczności produktu Perjeta® zostały zweryfikowane i potwierdzone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach analizy weryfikacyjnej raportu Wnioskodawcy (*AOTM-DS-4351-8/2013, str. 98-99/138*), jak również pogłębionej weryfikacji analizy ekonomicznej załączonej do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta® pod kątem nowej, pogłębionej propozycji cenowej zaproponowanej przez Wnioskodawcę w piśmie z dnia 14 lutego 2014 r (*AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014*).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, oparte w szczególności na dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy III: *EMILIA* (główna publikacja: *Verma 2012*) i *TH3RESA* (główna publikacja: *Krop 2014*), wskazują na istotne różnice w skuteczności klinicznej produktu Kadcyla względem komparatorów:

- w badaniu *EMILIA* wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (mediana PFS: 9,6 vs 6,4 mies.; hazard względny: HR = 0,65 (95% CI: 0,55; 0,77); $p < 0,0001$)

oraz przeżycia całkowitego (mediana OS: 30,9 vs 25,1 mies.; hazard względny: HR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85); p=0,0006) w ramieniu T-DM1 względem terapii skojarzonej Lap+Kap;

- w badaniu *TH3RESA* wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego względem terapii z wyboru lekarza (TPC), zarówno w analizie ITT (mediana PFS: 6,2 vs 3,3 mies.; hazard względny: HR = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,66); p<0,0001; mediana OS: 22,7 vs 15,8 mies.; hazard względny: HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85); p=0,0007), jak i w porównaniu z podgrupą stosującą leczenie z wyboru lekarza nie zawierające trastuzumabu, tj. z interwencją stanowiącą – ze względu na ograniczenia refundacyjne trastuzumabu w Polsce – właściwą technologię opcjonalną względem T-DM1 w praktyce klinicznej (mediana PFS: 6,2 vs 3,4 mies.; hazard względny: HR = 0,428 (95% CI: 0,283; 0,648); p<0,0001; mediana OS: 22,7 vs 12,3 mies.; HR = 0,43 (95% CI: 0,28; 0,65); p<0,0001).

Mając na uwadze istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorami, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej trastuzumabu emtanzyny uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*) a wynik analizy porównawczej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie refundacyjnej* oraz *Rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Zgodnie z ustalonym progiem opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY (LYG) nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztowej efektywności wynosi 134 514 zł (3 × 44 838 zł; *GUS 31/10/2017*).

W uzupełnieniu analizy podstawowej kosztów-użyteczności przeprowadzono ponadto analizę kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia (LYG). W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia.

1.3.3. Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na brak współpłacenia ze strony świadczeniobiorców za oceniane technologie medyczne, nie przeprowadzono oddzielnie analizy z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (PPP+P), przy czym przedstawione wyniki należy traktować jako wspólne dla obu ww. perspektyw. Zastosowane podejście jest zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016, w których wskazano, że „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego”.

1.3.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy krzywych przeżycia całkowitego chorych z przerzutowym rakiem piersi, m.in. w oparciu o dane z zewnętrznego rejestru (szczegóły w Rozdziale 1.3.9.) przyjęto, że 15-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w zaawansowanej postaci raka piersi. Symulacje w modelu przeprowadzono zatem dla horyzontu 15 lat od rozpoczęcia leczenia porównywanymi interwencjami, natomiast w analizie wrażliwości testowano długość horyzontu w zakresie od 10 do 20 lat.

1.3.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Dyskontowanie w modelu uwzględniano po pierwszym roku w skali rocznej (tj. roczną stopę dyskontową naliczano na koniec danego roku).

1.3.6. Model ekonomiczny

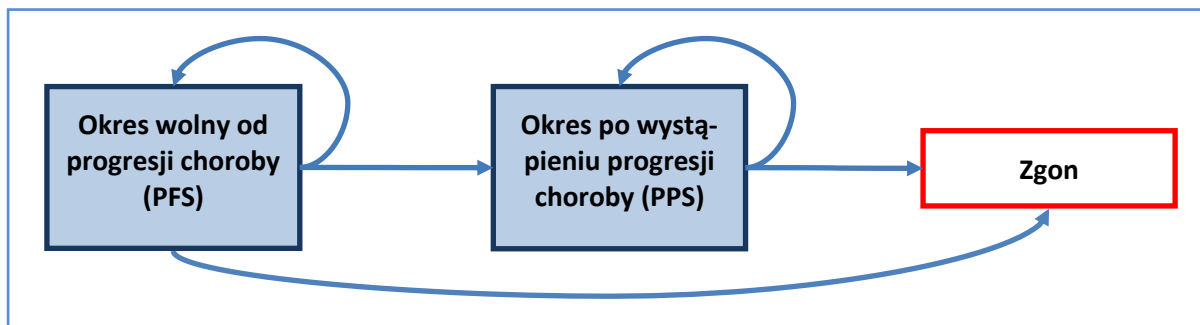
Długoterminowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) lub technologii opcjonalnych (lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną; chemioterapia z wyboru lekarza) oszacowano na drodze modelowania. Przeprowadzenie modelowania wynikało z konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji randomizowanych badań klinicznych (*EMILIA* i *TH3RESA*), stanowiących źródło danych dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model skonstruowany w programie *TreeAge Pro 2018 R1.0*, w którym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), stan obejmujący przedział czasowy od rozpoczęcia terapii z zastosowaniem rozważanych interwencji do wystąpienia progresji choroby (lub zgonu, jeśli nastąpił przed progresją);
- okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS, z ang. *post-progression survival*), obejmujący przedział czasowy od wystąpienia progresji choroby do zgonu;
- zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.

Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Wykres 1. Schemat modelu progresywnego przebiegu zaawansowanego raka piersi.



Analogiczny model trójstanowy wykorzystano m.in. w analizach przygotowanych na potrzeby NICE w ramach oceny technologii medycznych stosowanych w zaawansowanym i przerzutowym raku piersi – m.in. lapatynibu i trastuzumabu (*NICE STA Trastuzumab 2010*), fulwestrantu (*NICE STA Fulvestrant 2011*), erybuliny (*NICE STA Eribulin 2011*) i pertuzumabu (*NICE STA Pertuzumab 2013*).

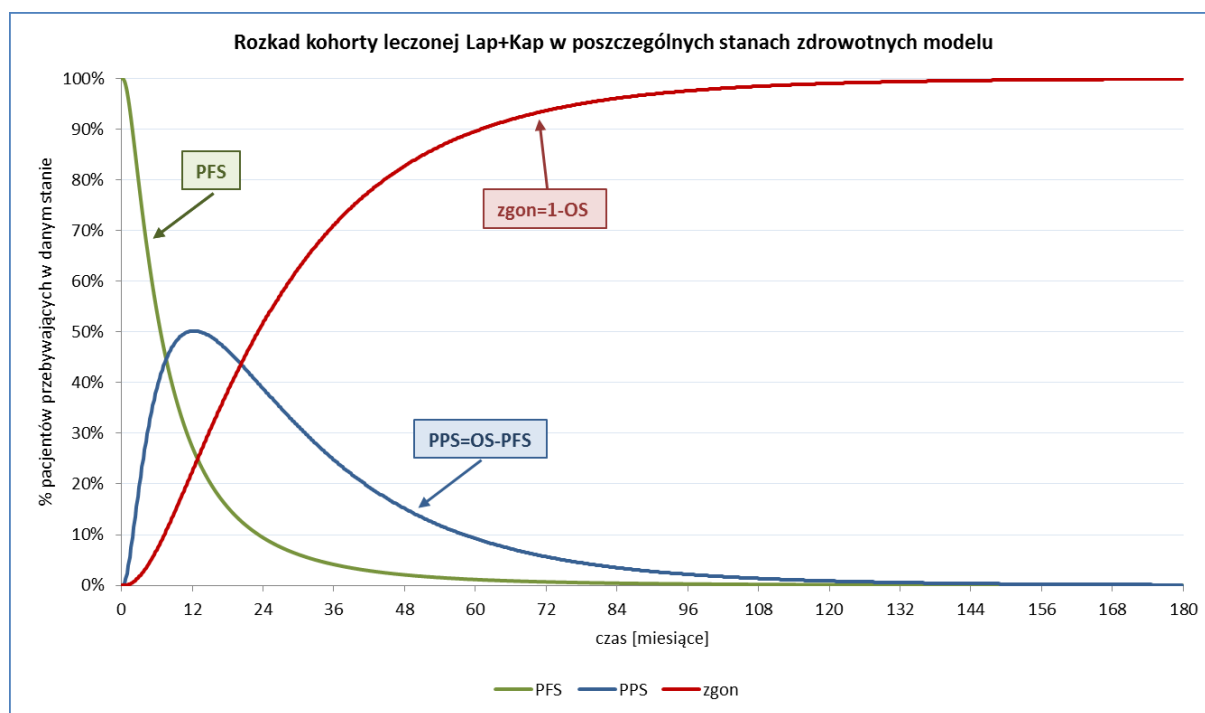
Stanem początkowym modelu, tj. stanem w którym znajduje się kohorta w momencie rozpoczęcia symulacji, jest okres wolny od progresji. Punkt startowy analizy wyznacza rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji (T-DM1; Lap+Kap; TPC). W każdym kolejnym cyklu choroby

mogą znaleźć się w stanie PFS, PPS lub zgon. Do wyróżnionych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności.

Rozkład modelowanej kohorty pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych określano w kolejnych cyklach w oparciu o przebieg krzywych PFS i OS:

- odsetek kohorty przebywający w staniu PFS odpowiadał wartości krzywej PFS w danym cyklu,
- część kohorty znajdującą się w stanie „zgon” obliczano jako dopełnienie do jedności wartości krzywej OS w danym cyklu,
- proporcja kohorty w stanie PPS była wynikiem różnicy między odsetkami chorych w stanach OS i PFS (zob. Wykres 2).

Wykres 2. Wyznaczenie rozkładu chorych w stanach zdrowotnych na przykładzie ramienia Lap+Kap.



W odróżnieniu od modeli Markowa, w których do wyznaczenia ww. rozkładu wymagana jest znajomość cyklicznych prawdopodobieństw przejść między stanami, w zastosowanym modelu AUC (z ang. *area under the curve* - pole pod wykresem krzywych) proporcję chorych przebywających w poszczególnych stanach w danym cyklu, wyznaczano bezpośrednio na podstawie przebiegu skumulowanych funkcji przeżycia (OS i PFS). Innymi słowy, oczekiwany czas przebywania chorego w stanach przed i po progresji jest równy kolejno polu pod krzywą przeżycia całkowitego (AUC_{OS}) oraz różnicy pól pod krzywymi OS i PFS ($AUC_{PPS} = AUC_{OS} - AUC_{PFS}$; zob. Wykres 2).

Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni. Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, przyjęty cykl uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Oceniono, że wszystkie testowane krzywe przeżycia całkowitego są wygasające dla długości projekcji równej 783 cyklom, równoważnej 15-letniemu horyzontowi czasowemu (zob. także Rozdział 1.3.4). Odsetki przeżyć 15-letnich w modelu wyniosły <3% we wszystkich ramionach leczenia.

1.3.7. Zestawienie parametrów modelu

W modelu kosztów-żyteczności produktu leczniczego Kadcyla® można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- charakterystyka początkowa modelowanej kohorty (parametry demograficzne),
- parametry wyznaczające rozkład kohorty do poszczególnych stanów zdrowotnych:
 - modele przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
 - modele przeżycia całkowitego (OS),
- użyteczności stanów zdrowia:
 - użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby (z uwzględnieniem redukcji użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi),
 - użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji choroby,
- koszty i zużyte zasoby:
 - koszty interwencji (trastuzumab emtanzyna, lapatynib, kapecytabina, chemioterapia z wyboru lekarza),
 - koszty podania leków,
 - koszty leczenia działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia,
 - pozostałe koszty w okresie przed progresją choroby (diagnostyka, monitorowanie leczenia),
 - koszty dalszego leczenia po wystąpieniu progresji (włączając dalsze aktywne leczenie oraz terapię objawową),
 - czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami (krzywe czasu do zakończenia leczenia).

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-żyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach raportu. W przypadkach, gdy wartości parametrów różniły się między przeprowadzonymi porównaniami (T-DM1 vs Lap+Kap i T-DM1 vs CTH), oszacowania przedstawiono oddzielnie dla każdej z analiz.

1.3.8. Charakterystyka początkowa kohorty

1.3.8.1. T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem EMILIA)

Dane dotyczące charakterystyki demograficznej kohorty chorych nie leczonych wcześniej lapatynibem zaczerpnięto z rejestracyjnego badania EMILIA.

T-DM1 i kapecytabina stosowane są w dawce zależnej odpowiednio od masy ciała oraz powierzchni ciała chorych (pc. lub z ang. BSA). Z tego względu zmienne masa ciała oraz BSA w rozważanej populacji stanowiły istotne parametry z punktu widzenia kalkulacji kosztów ocenianych interwencji.

Dane dotyczące średniej wyjściowej masy ciała oraz wzrostu pacjentów włączonych do badania EMILIA zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Średnia masa ciała i wzrost pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi (populacja badania EMILIA).

Terapia	Masa ciała [kg]	Wzrost [cm]
Trastuzumab emtanzyna	■	■
Kapecytabina + lapatynib	■	■
Średnia (ważona liczebnością grup)	■	■

Średnia powierzchnia ciała chorych z zaawansowanym rakiem piersi została obliczona na podstawie wzoru Dubois:

$$BSA = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184,$$

gdzie:

- BSA – powierzchnia ciała w m²;
- W – masa ciała w kg;
- H – wzrost w cm.

Średnia powierzchnia ciała pacjentów z MBC, obliczona na podstawie średniej masy ciała oraz wzrostu pacjentów w badaniu RCT, wyniosła ■. Wartość ta została przyjęta jako najbardziej odpowiadająca populacji docelowej chorych z zaawansowanym rakiem piersi po niepowodzeniu terapii trastuzumabem.

Tabela 7. Średnia masa ciała pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi (populacja badania TH3RESA).

Terapia	Masa ciała [kg]
Trastuzumab emtanzyna	■
Kapecytabina + lapatynib	■
Średnia (ważona liczebnością grup)	■

Analogicznie jak poprzednio, średnią powierzchnię ciała obliczono na podstawie masy ciała i wzrostu chorych, korzystając ze wzoru Dubois, przy czym – ze względu na brak danych w badaniu TH3RESA – średni wzrost pacjentek przyjęto na poziomie z badania EMILIA (161,24 cm; zob. Rozdział 1.3.8.1.).

Wartości parametrów demograficznych, wykorzystanych w modelu ekonomicznym dla porównania T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza, podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka demograficzna kohorty wyjściowej modelu (populacja badania TH3RESA).

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Wiek [lata]	53,6	charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu TH3RESA (średni wiek ważony liczebnością grup; źródło: CSR TH3RESA)
BSA – powierzchnia ciała [m ²]	■	■
Masa ciała [kg]	■	charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu TH3RESA (średnia masa ciała ważona liczebnością grup; źródło: CSR TH3RESA)

Ze względu na brak danych dotyczących zmiany masy ciała i BSA pacjentów w czasie, w modelu założono wartości początkowe tych parametrów w każdym cyklu leczenia. Ponieważ średni czas stosowania T-DM1 i CTH nie przekracza jednego roku, ewentualna zmiana masy ciała w tak krótkim okresie nie byłyby jednak znacząca i nie wpływała istotnie na oszacowania zużycia leków.

1.3.9. Modelowanie przeżycia

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu trójstanowego, w celu wyznaczenia proporcji chorych przebywających w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach konieczne było przeprowadzenie modelowania przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla każdej z porównywanych strategii leczenia MBC.

W momencie przeprowadzenia analiz przeżycia całkowitego w badaniach *EMILIA* (data odcięcia danych: analiza PFS oraz I analiza wstępna OS – 14 styczeń 2012; II analiza wstępna OS - 31 lipiec 2012; ostateczna analiza OS – 31 grudzień 2014) i *TH3RESA* (data odcięcia danych: analiza PFS oraz I analiza wstępna OS – 11 luty 2013; ostateczna analiza OS – 13 luty 2015), krzywe przeżycia nie osiągnęły wartości zero w żadnym z ramion leczenia. W związku z tym, modelowanie długookresowych wyników wymagało ekstrapolacji krzywych przeżycia poza horyzont badań RCT.

Szczegółowy opis procesu dopasowania krzywych i wyboru modeli podstawowych PFS i OS zamieszczono w kolejnych podrozdziałach, oddzielnie dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap (Rozdział 1.3.9.1.) oraz T-DM1 vs TPC (Rozdział 1.3.9.2.).

1.3.9.1. T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem EMILIA)

1.3.9.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby definiowano w badaniu *EMILIA* jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, przy czym progresję radiologiczną oceniano według zmodyfikowanych kryteriów RECIST wersja 1.0. Przeżycie wolne od progresji choroby wg niezależnego komitetu oceniającego (IRC) stanowiło jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania *EMILIA*, natomiast PFS w ocenie badacza był punktem drugorzędowym badania.

W populacji ITT badania *EMILIA* zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno wg oceny IRC (mediana PFS: 9,6 mies. w grupie T-DM1 vs 6,4 mies. w grupie Lap+Kap; HR=0,65 (95% CI: 0,55; 0,77); $p<0,001$), jak i w ocenie badacza (mediana PFS: 9,4 mies. w grupie T-DM1 vs 5,8 mies. w grupie Lap+Kap; HR=0,66 (95% CI: 0,57; 0,77); $p<0,001$; *Verma 2012*).

Modelowanie przeżycia wolnego od progresji (wg oceny badacza) w ramionach T-DM1 oraz Lap+Kap przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych empirycznych (indywidualnych danych z poziomu pacjenta - IPD) z badania *EMILIA*, testując następujące rozkłady czasu przeżycia należące do wspólnej klasy modeli AFT (z ang. *accelerated failure time* – „modele z przeskalowanym czasem życia”): Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy i uogólniony rozkład gamma. Dopasowanie krzywych przeprowadzono łącznie dla obu ramion leczenia, tj. w oparciu o wspólny model, w którym interwencja stanowiła jedną ze zmiennych towarzyszących (TREAT, definiowaną jako 0 – Lap+Kap, 1 – T-DM1). Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem procedury PROC LIFEREG w programie SAS (version 8.2).

Wyboru podstawowej krzywej PFS dokonano w oparciu o:

- kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu: kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC);
- wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych (estymator Kaplana-Meiera);
- zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry modeli przeżycia wolnego od progresji oraz wartości kryteriów informacyjnych. Najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC i BIC. Powyższe kryteria uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

Tabela 9. Parametry dopasowanych krzywych PFS (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap).

Rozkład	Lambda (λ)	Gamma (γ) *	Delta (δ) *	AIC **	BIC **
T-DM1					
Weibulla	0,0058	1,2669	-	2 150,3	2 169,9
Wykładniczy	0,0162	-	-	2 193,2	2 203,0
Log-logistyczny	0,0018	1,7296	-	2 107,4	2 122,1
Log-normalny	3,6414	0,9992	-	2 097,9	2 112,6
Uogólniony gamma	318,7471	384,9051	0,0515	2 099,7	2 119,3
Lap+Kap					
Weibulla	0,0092	1,2669	-	2 150,3	2 169,9
Wykładniczy	0,0240	-	-	2 193,2	2 203,0
Log-logistyczny	0,0031	1,7296	-	2 107,4	2 122,1
Log-normalny	3,3583	0,9992	-	2 097,9	2 112,6
Uogólniony gamma	323,5051	384,9051	0,0515	2 099,7	2 119,3

* krzywe PFS dopasowano łącznie, stąd wartości parametru kształtu (gamma) oraz przesunięcia (delta) są jednakowe dla obu ramion leczenia

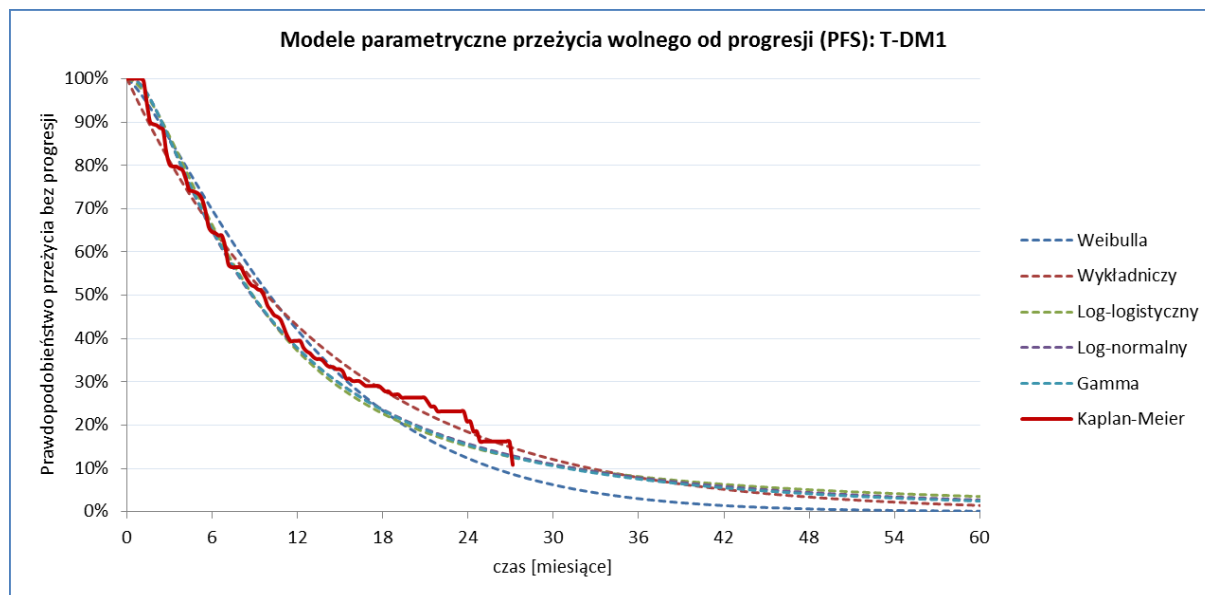
** krzywe PFS dopasowano łącznie, stąd wartości AIC i BIC odnoszą się do obu grup (wspólny model, gdzie interwencja stanowiła jedną ze zmiennych towarzyszących)

Współczynniki modeli regresji, na podstawie których dokonano parametryzacji modeli przeżycia, przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.5).

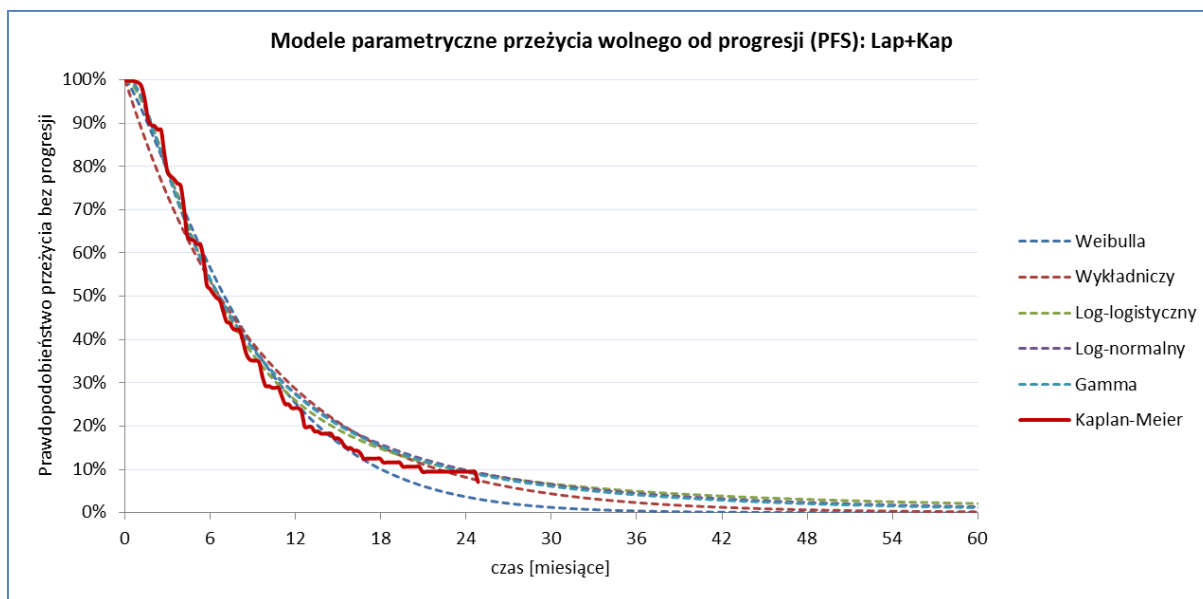
Wartości AIC dla modelu log-normalnego są numerycznie najniższe dla obu ramion leczenia, przy czym jakość dopasowania modeli uogólnionego gamma i log-logistycznego są zbliżone. Najgorszym dopasowaniem do danych charakteryzowały się modele Weibulla i wykładnicze.

Wizualną ocenę wykresów dopasowanych modeli do empirycznej krzywej PFS (estymatora Kaplana-Meiera) przedstawiono na poniższym wykresach, kolejno dla ramienia trastuzumabu emtanzyny oraz komparatora. Podobnie jak w przypadku oceny wartości kryteriów informacyjnych AIC i BIC, jakość dopasowania modeli logarytmicznych i gamma wydaje się zbliżona, natomiast odsetki przeżyć wolnych od progresji dla krzywej Weibulla są niedoszacowane w dalszej części krzywej K-M.

Wykres 3. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych PFS do empirycznej krzywej K-M (T-DM1).



Wykres 4. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych PFS do empirycznej krzywej K-M (T-DM1)

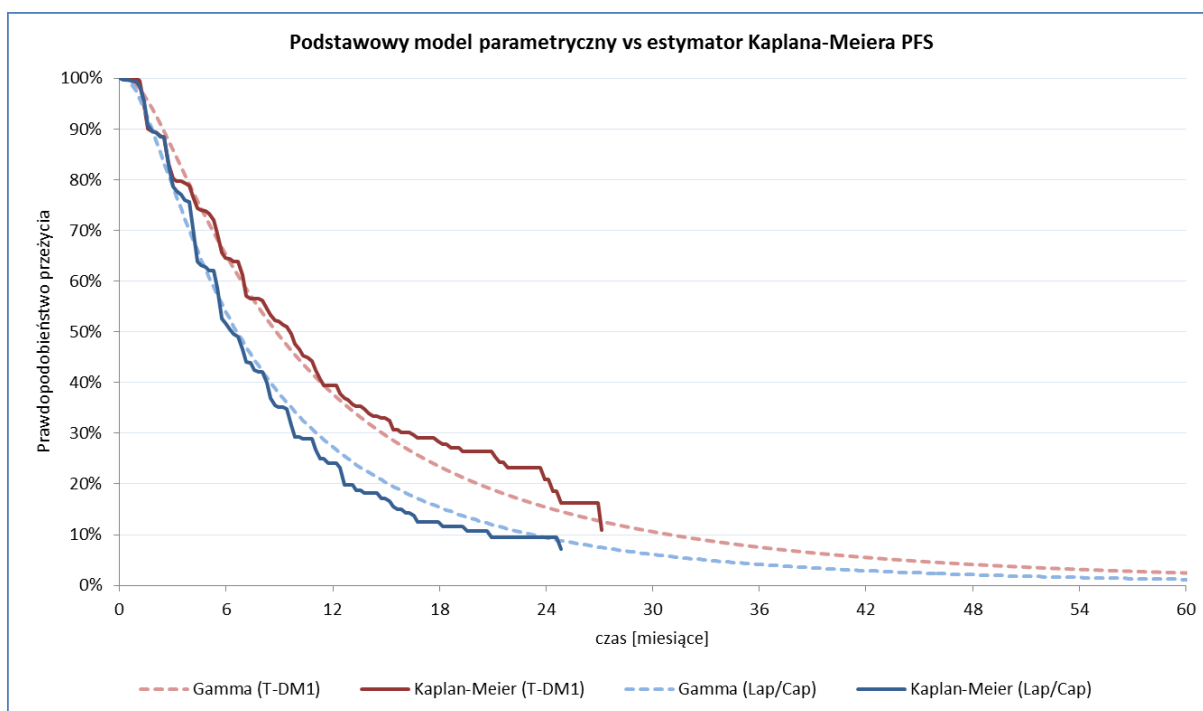


Ocena zasadności klinicznej długookresowego przebiegu krzywej w przypadku PFS jest trudniejsza niż w przypadku czasu całkowitego przeżycia z uwagi na brak oceny PFS w długookresowych rejestrach chorych na raka piersi. W maksymalnym horyzoncie obserwacji PFS w badaniu *EMILIA*, oba modele logarytmiczne oraz rozkład uogólniony gamma wiernie odzwierciedlały punktowe oszacowanie estymatora K-M, zarówno dla ramienia trastuzumabu emtanzyny jak i placebo. W horyzoncie 10 lat, prawdopodobieństwo PFS w żadnym przypadku nie przekracza 1%.

Na podstawie powyższych przesłanek, jako podstawowe modele PFS przyjęto krzywe o rozkładzie gamma, charakteryzujące się wysoką jakością dopasowania do danych dla obu ramion leczenia oraz nieco bardziej realistyczną prognozą długookresowego przebiegu PFS niż modele o powolnym tempie wygasania (logarytmiczne). W analizie wrażliwości testowano inne akceptowalne rozkłady parametryczne: log-logistyczny oraz log-normalny, jak również model złożony z krzywej Kaplana-Meiera (z odcięciem danych K-M w punkcie równym medianie PFS) oraz ogona parametrycznego (gamma, zgodnie z modelem podstawowym).

Wykresy podstawowych modeli parametrycznych dla porównywanych ramion leczenia przedstawiono poniżej.

Wykres 5. Modele PFS przyjęte w analizie podstawowej (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap).



Obliczone dla każdego cyklu modelu prawdopodobieństwo PFS wyznaczało proporcję chorych pozostających w stanie wolnym od progresji w tym cyklu.

Ze względu na niezależne dopasowanie modeli OS i PFS oraz możliwość jednoczesnego założenia różnych kształtów krzywych (np. Weibulla dla OS i log-logistycznej dla PFS w ramach AW), przy niektórych kombinacjach krzywych OS i PFS teoretycznie możliwe jest przecięcie się w dalszych latach horyzontu, co prowadziłoby do nielogicznych oszacowań rozkładu kohorty w stanach zdrowotnych (PFS zawiera zgon jako składową punktu końcowego, zatem w żadnym punkcie czasowym odsetki PFS nie mogą być wyższe od odsetka przeżyć całkowitych). W związku z tym, w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji przyjmowano jako mniejsze z prawdopodobieństw PFS i OS.

1.3.9.1.2. Przeżycie całkowite (OS)

Czas całkowitego przeżycia, definiowany jako przedział od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, stanowił jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania *EMILIA*. Pierwszą analizę wstępną OS przeprowadzono zgodnie z protokołem w momencie oceny PFS wg IRC, drugiego z pierwszorzędowych punktów końcowych badania (data odcięcia danych: 14 styczeń 2012 r.), natomiast drugą analizę *interim* przeprowadzono w momencie zaobserwowania 50% docelowej liczby zdarzeń (data odcięcia danych: 31 lipiec 2012 r. Ostateczną analizę przeżycia wykonano z datą odcię-

cia danych 31 grudnia 2014 r. Wyniki opisowe ostatecznej analizy OS przedstawiono m. in w publikacji *Diéras 2017*.

Podobnie jak w przypadku PFS (por. Rozdział 1.3.9.1.1. 1.3.9.1.), modelowanie przeżycia całkowitego w porównywanych strategiach leczenia MBC przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych przeżycia poszczególnych pacjentów (IPD) z badania *EMILIA*. Dopasowanie krzywych przeprowadzono łącznie dla porównywanych ramion leczenia, przyjmując interwencję jako zmienną towarzyszącą modelu. W procesie dopasowania krzywych OS na potrzeby modelu ekonomicznego wykorzystano dane przeżycia pochodzące z ostatecznej analizy OS, przeprowadzonej z datą odcięcia danych 31 grudnia 2014 r. Ze względu na fakt, że po przeprowadzeniu analizy głównej PFS pacjenci stosujący lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną mogli przechodzić na leczenie trastuzumabem emtanzyną, co mogło zaburzać długookresowe wyniki OS w grupie kontrolnej, w analizie podstawowej uwzględniono dane przeżycia całkowitego w ramieniu Lap+Kap skorygowane o efekt *crossover*, przy zastosowaniu szeroko akceptowanej metody RPSFT. W analizie wrażliwości przyjęto natomiast nieskorygowane dane OS pochodzące z analizy ITT.

Wyboru podstawowej krzywej OS dokonano w oparciu o następujące kryteria:

- kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu: kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC);
- wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych (estymator Kaplana-Meiera);
- zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji przeżycia;
- typ podstawowych krzywych przeżycia wolnego od progresji (zob. Rozdział 1.3.9.1.).

Parametry dopasowanych krzywych czasu całkowitego przeżycia oraz wartości kryteriów informacyjnych (AIC i BIC) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Parametry dopasowanych krzywych OS (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap).

Rozkład	Lambda (λ)	Gamma (γ) *	Delta (δ) *	AIC **	BIC **
T-DM1					
Weibulla	0,0005	1,4526	-	2 291,44	2 306,14
Wykładniczy	0,0049	-	-	2 368,89	2 378,69
Log-logistyczny	0,0001	1,8681	-	2 251,40	2 266,09
Log-normalny	4,9270	0,9383	-	2 253,44	2 268,14

Rozkład	Lambda (λ)	Gamma (γ) *	Delta (δ) *	AIC **	BIC **
Uogólniony gamma	2,9623	13,8567	0,3077	2 253,43	2 273,03
Lap+Kap					
Weibulla	0,0008	1,4526		2 291,44	2 306,14
Wykładniczy	0,0066	-		2 368,89	2 378,69
Log-logistyczny	0,0002	1,8681		2 251,40	2 266,09
Log-normalny	4,6372	0,9383		2 253,44	2 268,14
Uogólniony gamma	3,2330	13,8567	0,3077	2 253,43	2 273,03

* krzywe OS dopasowano łącznie, stąd wartości parametru kształtu (gamma) oraz przesunięcia (delta) są jednakowe dla obu ramion leczenia

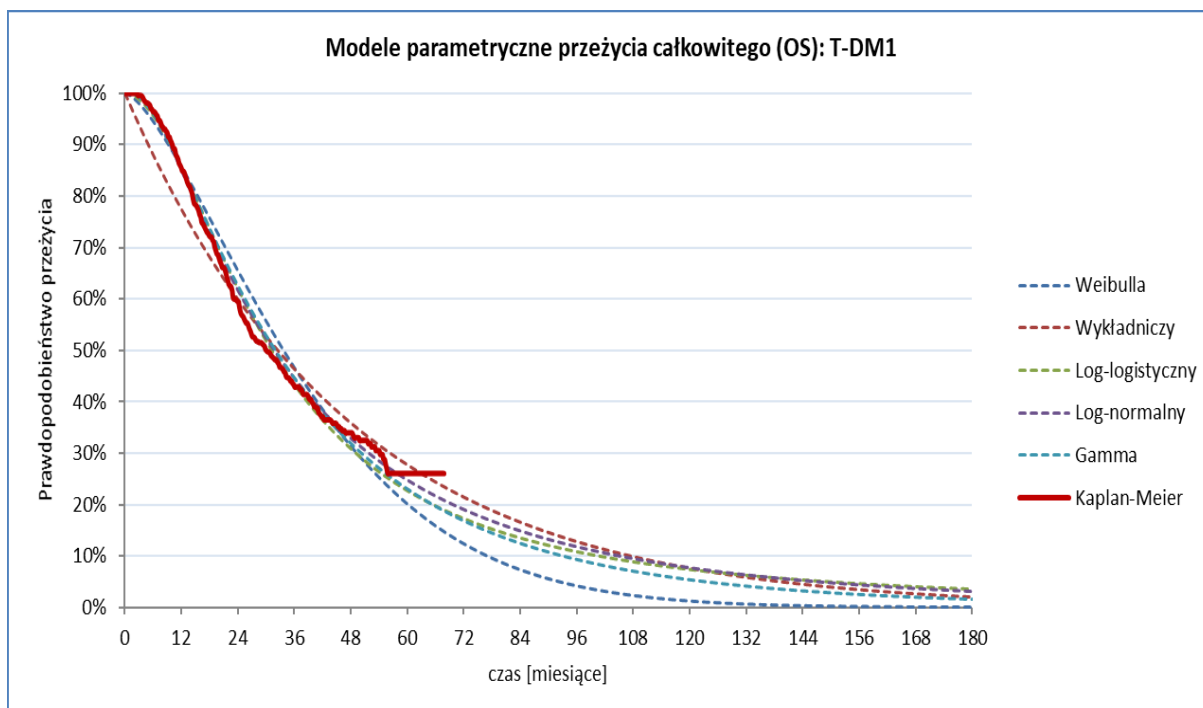
** krzywe OS dopasowano łącznie, stąd wartości AIC i BIC odnoszą się do obu grup (wspólny model, gdzie interwencja stanowiła jedną ze zmiennych towarzyszących)

Współczynniki modeli regresji, na podstawie których dokonano parametryzacji modeli przeżycia, przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.5).

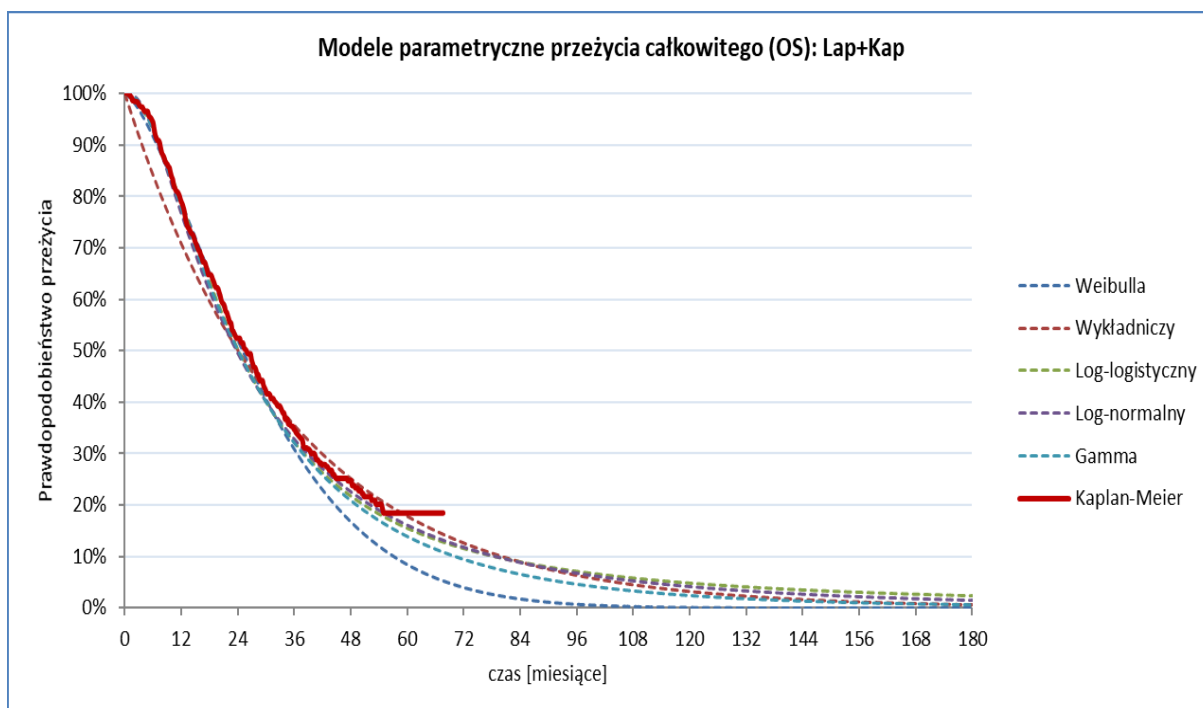
Najniższe wartości AIC i BIC, charakteryzujące modele o najlepszej jakości dopasowania do danych, uzyskano dla krzywych: log-logistycznej, log-normalnej, gamma, przy czym różnice między ww. modelami był nieznaczne.

Wizualną ocenę wykresów dopasowanych modeli do empirycznej krzywej OS (estymatora Kaplana-Meiera) przedstawiono na poniższym wykresach, kolejno dla ramienia trastuzumabu emtanzyny oraz komparatora.

Wykres 6. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (T-DM1).



Wykres 7. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (Lap+Kap)

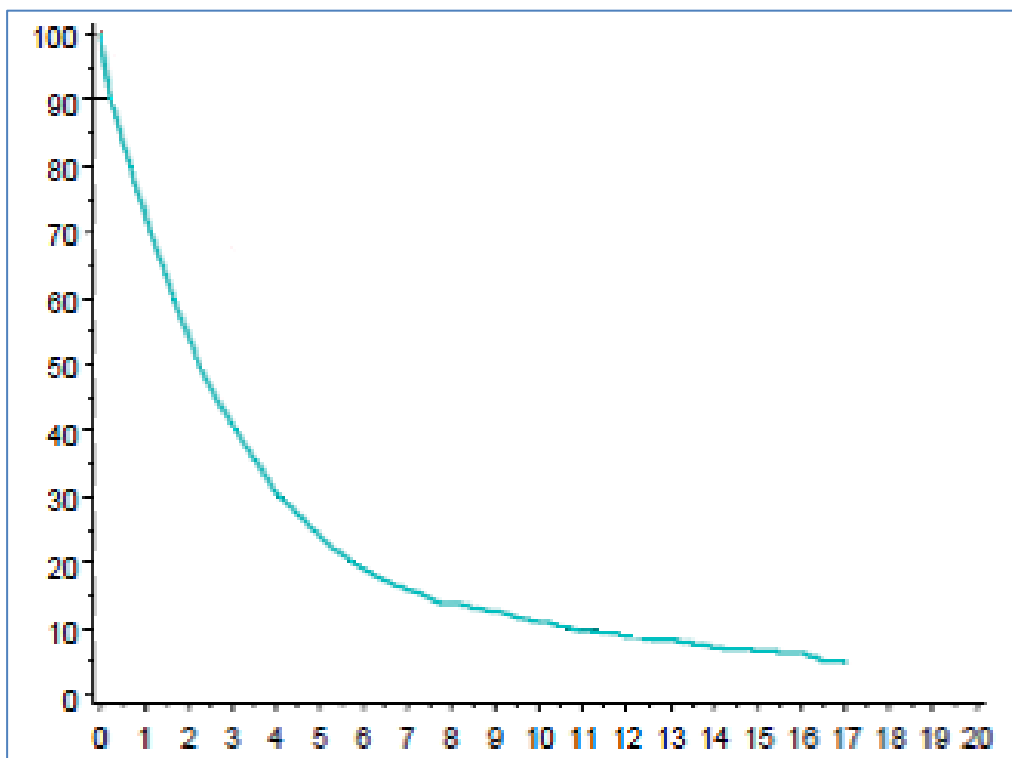


Na podstawie oceny wizualnej krzywych można wnioskować o zbliżonej jakości dopasowania modeli logarytmicznych, gamma i Weibulla w horyzoncie obserwacji w badaniu RCT, natomiast poszczególne modele bardziej znacząco różnią się projekcją długookresowego przeżycia. Spośród modeli o najniż-

szych wartościach AIC i BIC, najwyższe odsetki wieloletnich przeżyć uzyskane są przy założeniu logarytmicznych rozkładów czasu przeżycia, podczas gdy tempo wygasania krzywych Weibulla i gamma jest wolniejsze w początkowym okresie i znacznie szybsze w „ogonie” krzywej.

Ocenę zasadności klinicznej długookresowego przebiegu krzywej w przypadku OS przeprowadzono w oparciu o zewnętrzne dane z monachijskiego rejestru pacjentów z nowotworami (*Tumorregister München*). Oszacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo przeżycia chorych od momentu diagnozy przerzutowego raka piersi (n=2 435) obejmujące maksymalną obserwację 17-letnią przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Przeżycie całkowite pacjentek z przerzutowym rakiem piersi (na podstawie rejestru *Tumorregister München*; n=2 435).



Odsetki przeżyć 10 i 15 letnich chorych objętych rejestrem (odpowiednio 11% i 7%) są wyższe niż dla testowanych modeli parametrycznych (zob. Wykres 7). W badaniu *EMILIA* nie przedstawiono średniego czasu od diagnozy choroby przerzutowej, jednak ze względu na długi czas leczenia 1. linii trastuzumabem na oraz fakt, że 40% pacjentów w badaniu otrzymało co najmniej dwie wcześniejsze terapie choroby zaawansowanej można oczekiwać, że u znacznego odsetka chorych odstęp pomiędzy rozpoznaniem MBC a rozpoczęciem leczenia T-DM1 może sięgać kilku lat. W związku z powyższym, porównanie odsetków przeżyć z tych samych punktów czasowych może prowadzić do błędnych wniosków.

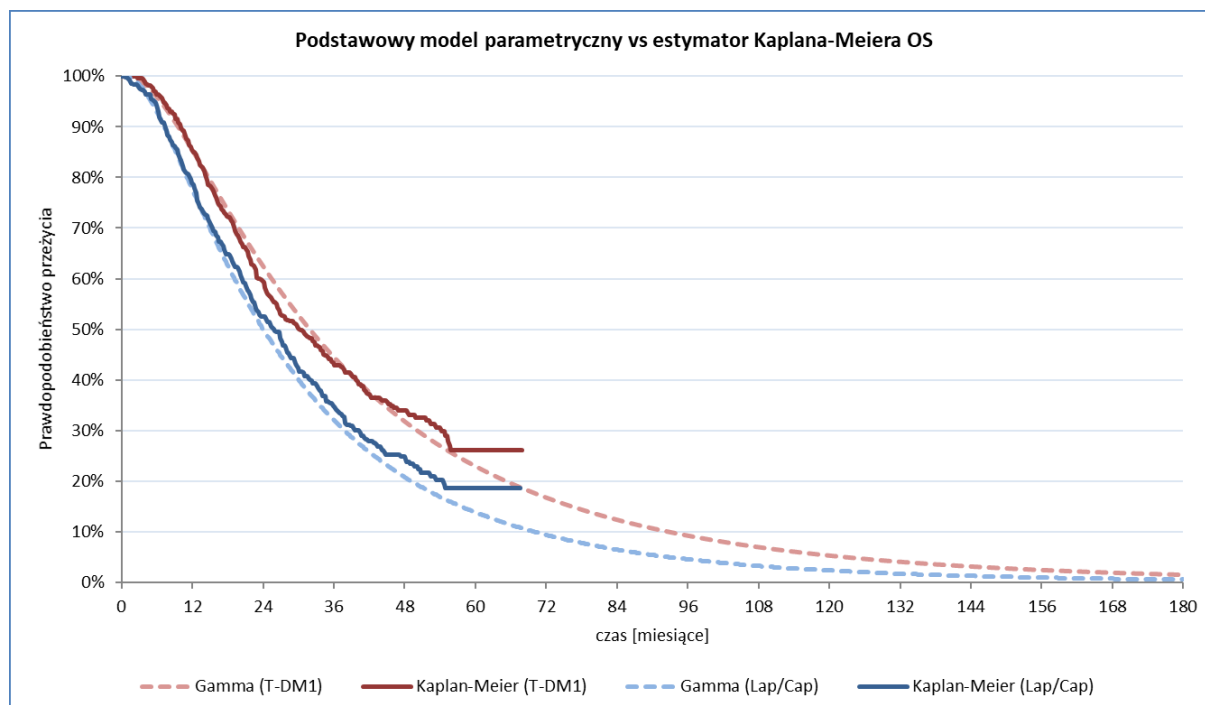
Biorąc pod uwagę następujące przesłanki:

- wysoką jakość dopasowania modelu gamma do danych z *EMILIA*,
- akceptowalną prognozę długookresowego przebiegu OS,
- wybór krzywej gamma jako podstawowego modelu PFS oraz zasadność przyjęcia tego samego typu krzywej przeżycia OS i PFS w modelu w związku z zależnością między tymi punktami końcowymi,

w analizie podstawowej założono modele gamma dla obu ramion leczenia. W analizie wrażliwości testowano krzywe o zbliżonej jakości dopasowania jak model podstawowy, lecz wolniejszym (log-logistyczny) lub szybszym (Weibulla) tempie wygasania.

Wykresy podstawowych modeli parametrycznych dla porównywanych ramion leczenia przedstawiono poniżej. Dopasowana krzywa gamma w ramieniu Lap+Kap znajduje się poniżej krzywej Kaplana-Meiera, co nie wynika jednak z niskiej jakości dopasowania modelu parametrycznego lecz z faktu, że przedstawiony na wykresie estymator Kaplana-Meiera pochodzi z analizy ITT, tj. bez korekty danych OS o wpływ *crossover* na przeżycie całkowite.

Wykres 9. Modele OS przyjęte w analizie podstawowej (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap).



Dopełnienie do jedności obliczonego prawdopodobieństwa przeżycia dla danego cyklu wyznaczało proporcję chorych znajdujących się w stanie terminalnym zgon w tym cyklu modelu.

1.3.9.2. T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA)

1.3.9.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, będący jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych badania TH3RESA, definiowano jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty wystąpienia progresji choroby (ocenianej wg kryteriów RECIST) lub zgonu z dowolnej przyczyny.

W populacji ITT badania TH3RESA zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana PFS: 6,2 mies. w grupie T-DM1 vs 3,3 mies. w grupie TPC; HR=0,53 (95% CI: 0,42; 0,66); $p < 0,0001$) w ramieniu stosującym trastuzumab emtanzynę. Dodatkowy efekt kliniczny T-DM1 był jeszcze bardziej widoczny w porównaniu z podgrupą stosującą leczenie z wyboru lekarza nie zawierające trastuzumabu (HR = 0,43 (95% CI: 0,28; 0,65); $p < 0,0001$; Krop 2017).

Leczenie systemowe z wyboru lekarza, stanowiące komparator w badaniu TH3RESA, może nie odzwierciedlać w pełni polskiej praktyki klinicznej, ponieważ znaczna część pacjentek w grupie TPC (80%), uprzednio leczonych zarówno trastuzumabem jak i lapatynibem, została poddana ponownemu leczeniu z udziałem trastuzumabu, natomiast obecnie w Polsce lek ten nie jest refundowany u chorych, które już otrzymały leczenie lapatynibem (zgodnie z obowiązującym programem lekowym trastuzumab u chorych na HER2-dodatniego raka przerzutowego stosowany jest w pierwszej linii terapii anty-HER2, a lapatynib z kapecytabiną – w drugiej, po progresji na trastuzumabie). Ze względu na ograniczenia refundacyjne trastuzumabu, jako właściwy komparator dla trastuzumabu emtanzyny w warunkach polskich należy traktować chemioterapię z wyboru lekarza nie skojarzoną z trastuzumabem. W związku z powyższym, w analizie podstawowej uwzględniono wyniki analizy przeżycia w podgrupie TPC bez udziału trastuzumabu.

Modelowanie przeżycia wolnego od choroby przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych empirycznych z badania TH3RESA, testując najczęściej wykorzystywane w analizach przeżycia modele AFT (z ang. *accelerated failure-time models*): Weibulla, wykładniczy, log-logistyczny i logarytmiczno-normalny. Dopasowanie krzywej przeprowadzono dla ramienia T-DM1, natomiast krzywą PFS dla komparatora wyznaczono w oparciu o publikowaną wartość hazardu względnego dla T-DM1 w porównaniu z podgrupą TPC nie zawierającą trastuzumabu (HR = 0,428). Zakładając stałą w czasie wartość HR, prawdopodobieństwo przeżycia w punkcie czasowym t w ramieniu komparatora ($S_{CTH}(t)$) obliczano jako:

$$S_{CTH}(t) = \{S_{TDM1}(t)\}^{\frac{1}{HR_{TDM1 \text{ vs } CTH}}}$$

Ze względu na brak dostępu do pierwotnych danych przeżycia (indywidualnych danych poszczególnych pacjentów – IPD) z badania *TH3RESA*, ekstrakcję danych empirycznych z krzywych PFS oraz dopasowanie modeli parametrycznych przeprowadzono metodą proponowaną przez Hoyle’a i Henleya (*Hoyle 2011*). W pierwszym etapie, z publikowanego w *Krop 2014* wykresu estymatora Kaplana-Meiera odczytano prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji w punktach czasowych t , dla których podano liczby pacjentów z ryzykiem zdarzenia (*at risk*; co 2 miesiące). W oparciu o odczytane prawdopodobieństwa przeżycia $S(t)$ w powyższych punktach czasowych oraz informacje o liczbie pacjentów *at risk* $R(t)$ oszacowano, wykorzystując metodykę zaproponowaną pierwotnie w *Parmar 1998* i rozwiniętą w *Williamson 2002*, liczby zdarzeń (w tym przypadku progresji lub zgonów) oraz obserwacji uciętych (cenzorowanych) w obrębie każdego z przedziałów $[0, t)$, $[t, 2t)$ uzyskując estymację danych z poziomu pacjenta w postaci przedziałowej (zob. Tabela 11). Dane te posłużyły następnie do dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia z wykorzystaniem kodu skryptu programu R udostępnionego przez autorów (*Hoyle 2011*).

Tabela 11. Estymacja przedziałowa liczby zdarzeń w badaniu *TH3RESA*.

Przedział czasowy [mies.]	T-DM1	
	Zdarzenia (E)	Obserwacje cenzorowane (C)
0 – 2	65	5
2 – 4	52	41
4 – 6	55	72
6 – 8	26	22
8 – 10	12	27
10 – 12	4	11
12 – max *	5	7
Łączna liczba zdarzeń – estymacja metodą <i>Hoyle 2011</i>	219	185
Walidacja (rzeczywista liczba zdarzeń w <i>TH3RESA</i>) **	219	185

* max. obserwacja: 13,9 mies (T-DM1)

** liczby zdarzeń przedstawione na wykresie K-M PFS w *Krop 2014*

Wyboru podstawowej krzywej PFS dokonano w oparciu o:

- kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu: kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC);
- wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych (estymator Kaplana-Meiera);

- zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry modeli przeżycia wolnego od progresji oraz wartości kryteriów informacyjnych. Najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC i BIC. Powyższe kryteria uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

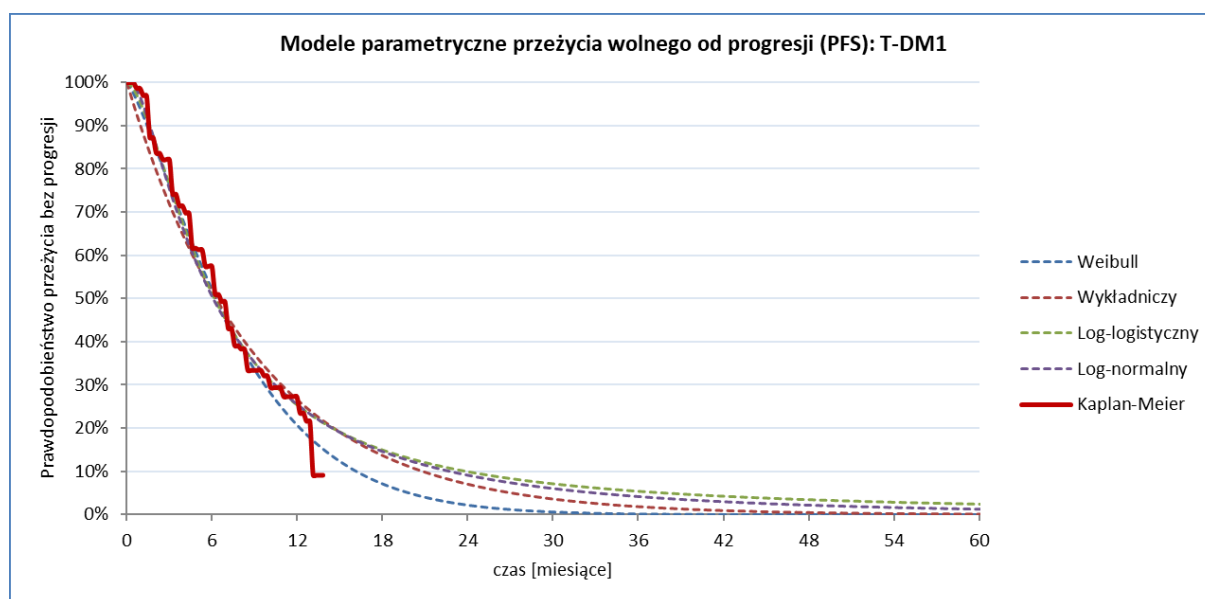
Tabela 12. Parametry dopasowanych krzywych PFS (porównanie T-DM1 vs TPC).

Rozkład	Lambda (λ) *	Gamma (γ)	AIC	BIC
T-DM1				
Weibulla	0,0104	1,2707	1 093,3	1 101,3
Wykładniczy	0,0254	-	1 102,9	1 106,9
Log-logistyczny	26,7811	1,6195	1 102,1	1 110,1
Log-normalny	3,2722	1,0344	1 105,1	1 113,1

* wartości parametru w skali 1 tygodnia

W ramieniu T-DM1, najniższe wartości AIC i BIC zaobserwowano dla modelu Weibulla, a w dalszej kolejności dla modelu wykładniczego. Wizualną ocenę wykresów dopasowanych modeli do empirycznej krzywej PFS (estymatora Kaplana-Meiera) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 10. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych PFS do empirycznej krzywej K-M (T-DM1).

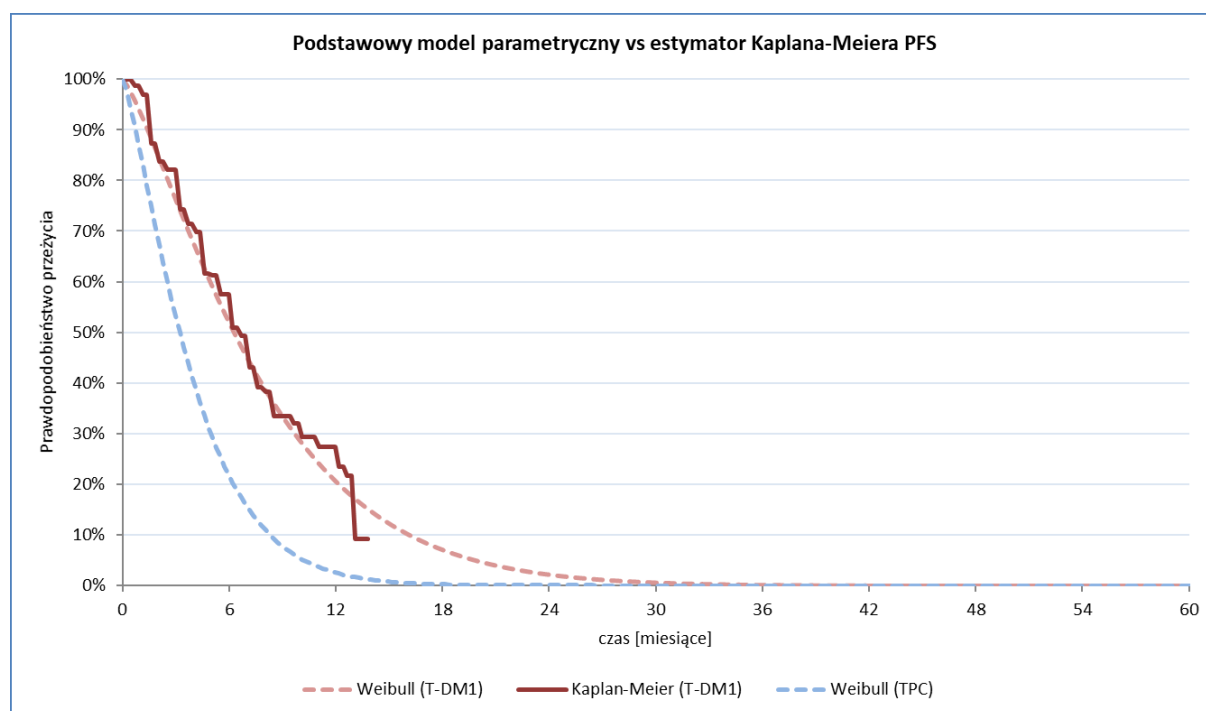


Ocena zasadności klinicznej długookresowego przebiegu krzywej w przypadku PFS jest trudniejsza niż w przypadku czasu całkowitego przeżycia z uwagi na brak oceny PFS w długookresowych rejestrach chorych na raka piersi. W maksymalnym horyzoncie obserwacji PFS w badaniu *TH3RESA*, model Weibulla najbardziej wiernie odzwierciedlał punktowe oszacowanie estymatora K-M. W horyzoncie 10 lat, prawdopodobieństwo PFS w żadnym przypadku nie przekracza 1%.

Na podstawie powyższych przesłanek, jako podstawowy model PFS przyjęto krzywą o rozkładzie Weibulla, charakteryzującą się wysoką jakością dopasowania do danych oraz nieco bardziej realistyczną prognozą długookresowego przebiegu PFS niż modele o powolnym tempie wygasania (logarytmiczne). W analizie wrażliwości testowano inne akceptowalne rozkłady parametryczne: wykładniczy oraz log-normalny, jak również model złożony z krzywej Kaplana-Meiera (z odcięciem danych K-M w punkcie czasowym, w którym liczba pacjentów *at-risk* w dowolnej z grup spada poniżej 10% liczebności populacji wyjściowej: 35 tyg.) oraz ogona wykładniczego.

Wykresy podstawowych modeli parametrycznych dla porównywanych ramion leczenia przedstawiono poniżej.

Wykres 11. Modele PFS przyjęte w analizie podstawowej (porównanie T-DM1 vs TPC).



Obliczone dla każdego cyklu modelu prawdopodobieństwo PFS wyznaczało proporcję chorych pozostających w stanie wolnym od progresji w tym cyklu.

Ze względu na niezależne dopasowanie modeli OS i PFS oraz możliwość jednoczesnego założenia różnych kształtów krzywych (np. Weibulla dla OS i log-logistycznej dla PFS w ramach AW), przy niektórych kombinacjach krzywych OS i PFS teoretycznie możliwe jest przecięcie się w dalszych latach horyzontu, co prowadziłoby do nielogicznych oszacowań rozkładu kohorty w stanach zdrowotnych (PFS zawiera zgon jako składową punktu końcowego, zatem w żadnym punkcie czasowym odsetki PFS nie mogą być wyższe od odsetka przeżyć całkowitych). W związku z tym, w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji przyjmowano jako mniejsze z prawdopodobieństw PFS i OS.

1.3.9.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

Czas całkowitego przeżycia, definiowany jako przedział od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, stanowił jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania *TH3RESA*.

Pierwszą analizę wstępną OS przeprowadzono zgodnie z protokołem w momencie oceny PFS, drugiego z pierwszorzędowych punktów końcowych badania (data odcięcia danych: 11 luty 2013 r.), natomiast drugą analizę *interim*, będącą jednocześnie ostateczną analizą przeżycia, przeprowadzono w momencie zaobserwowania 67% oczekiwanej docelowej liczby zdarzeń (data odcięcia danych: 13 luty 2015 r.). W ostatecznej analizie OS w populacji ITT wykazano istotne wydłużenie czasu przeżycia w ramieniu T-DM1 (mediana OS: 22,7 vs 15,8 mies.; hazard względny: HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,85); $p=0,0007$). Zaobserwowane różnice były jeszcze większe po uwzględnieniu wpływu przechodzenia (*crossover*) pacjentów z grupy kontrolnej na leczenie T-DM1 (mediana OS: 22,7 vs 15,6 mies.; HR = 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77); $p=0,0002$), jak również dla porównania T-DM1 z podgrupą stosującą leczenie z wyboru lekarza nie zawierające trastuzumabu, tj. z interwencją stanowiącą – ze względu na ograniczenia refundacyjne trastuzumabu w Polsce – właściwą technologię opcjonalną względem T-DM1 w praktyce klinicznej (mediana OS: 22,7 vs 12,3 mies.; HR = 0,43 (95% CI: 0,28; 0,65); $p<0,0001$; *Krop 2017*).

Jak wspomniano, leczenie systemowe z wyboru lekarza, stanowiące komparator w badaniu *TH3RESA*, może nie odzwierciedlać w pełni polskiej praktyki klinicznej, ponieważ znaczna część pacjentek w grupie TPC (80%), uprzednio leczonych zarówno trastuzumabem jak i lapatynibem, została poddana ponownemu leczeniu z udziałem trastuzumabu, natomiast trastuzumab nie jest obecnie w Polsce refundowany u chorych z progresją podczas wcześniejszego leczenia trastuzumabem w chorobie zaawansowanej. Ze względu na ograniczenia zastosowania trastuzumabu w programie lekowym, jako właściwy komparator dla trastuzumabu emtanzyny w warunkach polskich należy traktować chemioterapię z wyboru lekarza nie skojarzoną z trastuzumabem. W związku z powyższym, w analizie pod-

stawowej uwzględniono wyniki analizy przeżycia w podgrupie TPC bez udziału trastuzumabu, natomiast dane przeżycia w ramieniu komparatora w populacji ITT uwzględniono w analizie wrażliwości.

Podobnie jak w przypadku PFS (por. Rozdział 1.3.9.2.1.), modelowanie przeżycia całkowitego w ramieniu T-DM1 przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych przeżycia pacjentów z badania *TH3RESA*, estymowanych metodą proponowaną w *Hoyle 2011*, testując modele z klasy AFT: Weibulla, wykładniczy, log-logistyczny i logarytmiczno-normalny. Ze względu na brak publikowanej krzywej Kaplana-Meiera dla podgrupy TPC nie zawierającej trastuzumabu, model OS dla komparatora wyznaczono przy założeniu stałego w czasie hazardu względnego zgonu dla T-DM1 w porównaniu z podgrupą TPC nie zawierającą trastuzumabu ($HR = 0,43$). Zakładając stałą w czasie wartość HR, prawdopodobieństwo przeżycia w punkcie czasowym t w ramieniu komparatora ($S_{CTH}(t)$) obliczano jako:

$$S_{CTH}(t) = \{S_{TDM1}(t)\}^{\frac{1}{HR_{TDM1 \text{ vs } CTH}}}$$

Dane przeżycia w postaci liczby zaobserwowanych zdarzeń (zgonów) oraz obserwacji cenzorowanych w przedziałach 3-miesięcznych zaczerpnięto z pełnego raportu z badania (*CSR TH3RESA*; zob. *Tabela 13*). Dane te posłużyły następnie do dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia z wykorzystaniem kodu skryptu programu R udostępnionego przez autorów (*Hoyle 2011*).

Tabela 13. Estymacja przedziałowa liczby zdarzeń w badaniu TH3RESA.

Przedział czasowy [mies.]	T-DM1	
	Zdarzenia (E)	Obserwacje cenzorowane (C)
0 – 3	16	12
3 – 6	18	11
6 – 9	30	7
9 – 12	25	5
12 – 15	40	6
15 – 18	24	3
18 – 21	21	0
21 – 24	18	1
24 – 27	7	4
27 – 30	12	60
30 – 33	7	43

Przedział czasowy [mies.]	T-DM1	
	Zdarzenia (E)	Obserwacje cenzorowane (C)
33 – 36	2	20
36 – max	1	11

* max. obserwacja: 38,6 mies. (T-DM1).

Wyboru podstawowej krzywej OS dokonano w oparciu o następujące kryteria:

- kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu: kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC);
- wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych (estymator Kaplana-Meiera);
- zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji przeżycia.

Parametry dopasowanych krzywych czasu całkowitego przeżycia oraz wartości kryteriów informacyjnych (AIC i BIC) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Parametry dopasowanych krzywych OS (porównanie T-DM1 vs TPC).

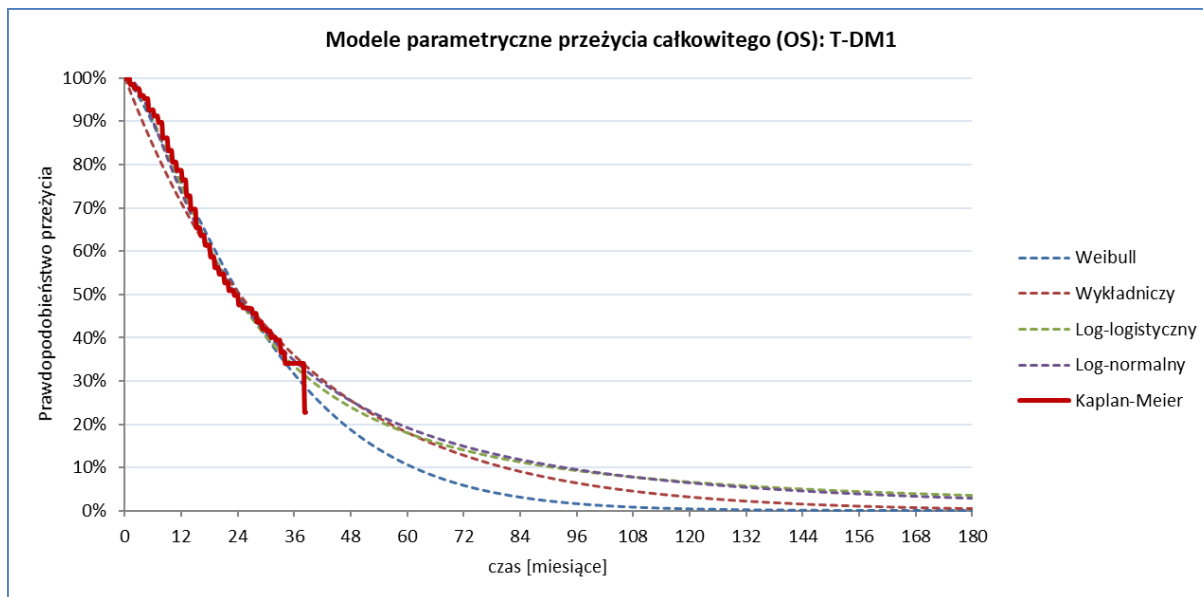
Rozkład	Lambda (λ) *	Gamma (γ)	AIC	BIC
T-DM1				
Weibulla	0,0016	1,2987	1 518,6	1 526,6
Wykładniczy	0,0065	-	1 533,2	1 537,2
Log-logistyczny	102,2534	1,6190	1 513,7	1 521,7
Log-normalny	4,6305	1,0740	1 517,7	1 525,7

* wartości parametru w skali 1 tygodnia

Najniższe wartości AIC i BIC, charakteryzujące modele o najlepszej jakości dopasowania do danych, uzyskano dla krzywych: log-normalnej i log-logistycznej. Jakość dopasowania modelu Weibulla była nieco niższa w porównaniu z modelami logarytmicznymi.

Wizualną ocenę wykresów dopasowanych modeli do empirycznej krzywej OS (estymatora Kaplana-Meiera) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 12. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (T-DM1).



Na podstawie oceny wizualnej krzywych można wnioskować o zbliżonej jakości dopasowania modeli logarytmicznych i Weibulla w horyzoncie obserwacji w badaniu RCT, natomiast poszczególne modele znacząco różnią się projekcją długookresowego przeżycia. Spośród modeli o najniższych wartościach AIC, najwyższe odsetki wieloletnich przeżyć uzyskane są przy założeniu modelu log-logistycznego, a najniższe dla modelu Weibulla.

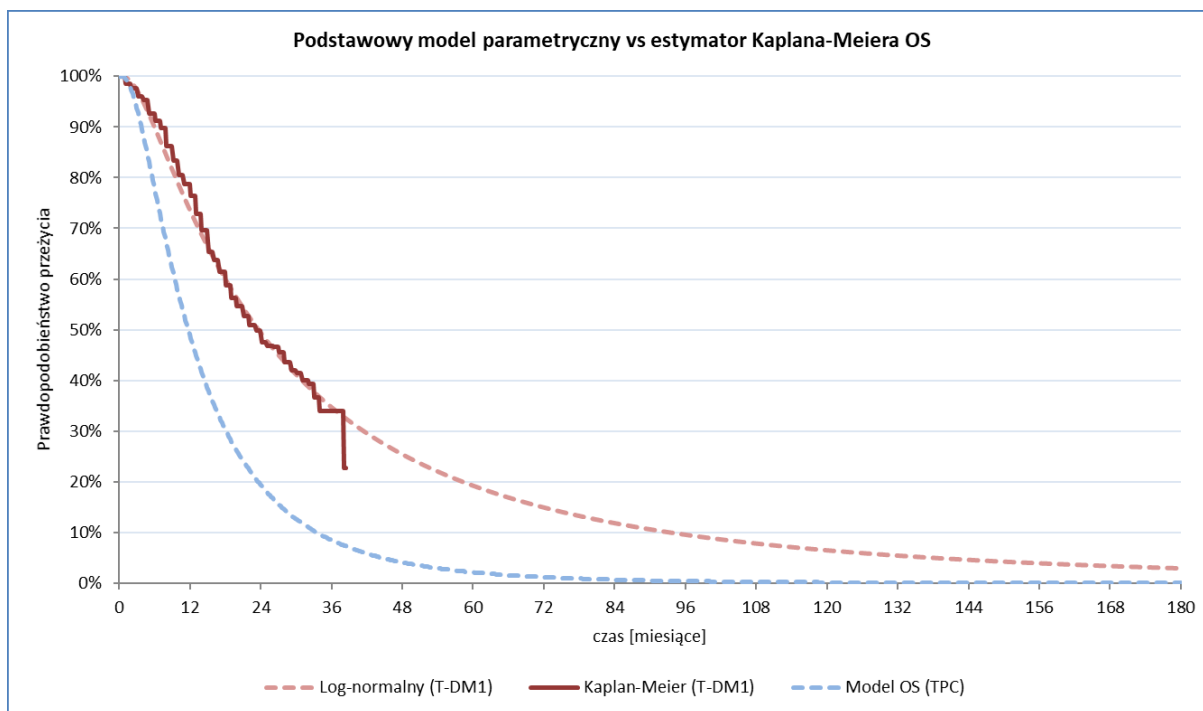
W analizie podstawowej przyjęto krzywą log-normalną dla przeżycia całkowitego w ramieniu T-DM1, biorąc pod uwagę następujące przesłanki:

- wysoką jakość dopasowania modelu log-normalnego do danych z *TH3RESA*,
- akceptowalną prognozę długookresowego przebiegu OS, pośrednią między alternatywnymi modelami: Weibulla i log-logistycznym,

W analizie wrażliwości testowano krzywe o zbliżonej jakości dopasowania jak model podstawowy, lecz wolniejszym (log-logistyczny) lub szybszym (Weibulla) tempie wygasania. W ramach AW testowano ponadto model złożony z krzywej Kaplana-Meiera (z odcięciem danych K-M w momencie, w którym liczba pacjentów *at-risk* w dowolnej z grupy poniżej 10% liczebności populacji wyjściowej: 139 tyg.) oraz ogona wykładniczego.

Wykresy podstawowych modelu parametrycznych dla porównywanych ramion leczenia przedstawiono poniżej.

Wykres 13. Modele OS przyjęte w analizie podstawowej (porównanie T-DM1 vs TPC).



Dopełnienie do jedności obliczonego prawdopodobieństwa przeżycia dla danego cyklu wyznaczało proporcję chorych znajdujących się w stanie terminalnym zgon w tym cyklu modelu.

1.3.10. Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Kadcyla®, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentek w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- Okres wolny od progresji choroby (PFS);
- Progresję choroby.

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby. Wyniki przeglądu zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.1).

W rejestracyjnym badaniu *EMILIA*, stanowiącym główne źródło danych dla porównania trastuzumabu emtanzyny z lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, nie przeprowadzono pomiaru użyteczności. Jakość życia w badaniu oceniano w oparciu o punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (z ang. *patient-reported outcomes*), w szczególności przy pomocy podskali TOI-PFB (z ang. *Trial Outcome Index Physical/Functional/Breast*) kwestionariusza FACT-B (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast*). Zaobserwowano istotnie lepszą jakość życia w grupie otrzymującej T-DM1, wyrażoną wydłużeniem czasu do pogorszenia objawów choroby, definiowanego jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego zmniejszenia wyniku TOI-PFB o 5 punktów lub więcej, w porównaniu do wartości wyjściowych: mediana 7,1 mies. w T-DM1 vs 4,6 mies. w Lap+Kap; HR = 0,796 (95% CI: 0,667; 0,951); p = 0,0121; *Welslau 2013; zob. także Kadcyla AKL 2018*).

W drugim z kluczowych badań RCT uwzględnionych w niniejszej analizie (badanie *TH3RESA*) zbierano natomiast dane HRQoL (jakości życia związanej ze zdrowiem) mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D, które umożliwiły wyznaczenie użyteczności w stanach zdrowotnych zdefiniowanych w modelu. W tym celu przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji z wykorzystaniem niepublikowanych danych EQ-5D-3L z poziomu pacjenta. Dane użyteczności były dostępne dla n=492 pacjentów (n = 3 767 pomiarów). Pomiaru HRQoL dokonywano zarówno w okresie wolnym od progresji, jak i po wystąpieniu progresji choroby, a mediana liczby wizyt związanych z oceną użyteczności wyniosła 7 (zakres: 1-27). Projekcję użyteczności przeprowadzono w oparciu o model mieszany z wielokrotnymi powtórzeniami, uwzględniający wyjściowe charakterystyki pacjentów oraz kluczowe wyniki kliniczne. W pierwszym etapie konstrukcji modelu, jako zmienne niezależne wieloczynnikowego modelu regresji rozważano: rodzaj leczenia, progresję choroby, hospitalizację, wyjściowy wiek, wyjściowy ECOG, płeć, wyjściowe BMI, liczbę wcześniejszych linii leczenia (≤ 3 lub >3), zajęcie narządów trzewnych, rodzaj wcześniejszego leczenia (hormonoterapia, taksany, kapecytabina, antracykliny, pertuzumab) oraz czas do wystąpienia zgonu (≤ 14 tyg., 14-28 tyg. przed śmiercią). Ostateczny zestaw zmiennych niezależnych ustalono w oparciu o test ilorazu wiarygodności ($p < 0,05$). Dodatkowo uwzględniono trzy zmienne, dla których nie osiągnięto istotności statystycznej: progresję choroby włączono do modelu w celu wyznaczenia użyteczności dla stanów zgodnych z modelem ekonomicznym (PFS i progresja), natomiast uwzględnienie kluczowych charakterystyk wyjściowych: liczba wcześniejszych linii leczenia i zajęcie narządów trzewnych pozwoliło na dostosowanie użyteczności dla populacji z mniej zaawansowaną chorobą, dzięki czemu użyteczności oparte na modelu *TH3RESA* można traktować jako reprezentatywne również dla populacji badania *EMILIA*.

Model z pominięciem zmiennych nieistotnych statystycznie (liczba wcześniejszych linii leczenia i zajęcie narządów trzewnych) prowadził do bardzo zbliżonych oszacowań użyteczności co model podstawowy i z tego względu nie był uwzględniany w dalszej analizie.

Współczynniki regresji zmiennych modelu mieszanego przedstawiono w poniższej tabeli. Wszystkie parametry modelu były zmiennymi kategorycznymi (dychotomicznymi), kodowanymi jako 0 w przypadku braku określonej cechy i 1 w przypadku występowania określonej cechy. Oznacza to, że przykładowo występowanie progresji (przy braku zmiany pozostałych zmiennych) wiąże się ze zmniejszeniem użyteczności średnio o 0,0439, a użyteczność w schyłkowej fazie życia (ostatnie 14 tyg.) zmniejsza się o 0,3262 względem użyteczności w okresie >28 tyg. przed śmiercią (zob. Tabela 15).

Tabela 15. Współczynniki regresji zmiennych modelu mieszanego TH3RESA.

Parametr modelu *	Współczynnik regresji	SE	p-value	95% LCL	95% UCL
Intercept (wyraz wolny)					
progresja choroby					
Hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych					
≤ 14 tyg. przed śmiercią **					
> 14 i ≤ 28 tyg. przed śmiercią ***					
zajęcie narządów trzewnych					
≤3 wcześniejsze linie leczenia					

* 3 767 obserwacji (n=492)

** 44 obserwacje (n=30)

*** 127 obserwacji (n=43).

Odsetki pacjentów z obecnością poszczególnych czynników określono na podstawie charakterystyk wyjściowych oraz wyników badań klinicznych EMILIA (dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap) i TH3RESA (dla porównania T-DM1 vs CTH; zob. Tabela 16).

Tabela 16. Odsetki pacjentów z obecnością cech klinicznych uwzględnionych jako zmienne modelu regresji.

Parametr modelu	Badanie EMILIA *	Badanie TH3RESA **
hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych	19,5%	24,4%
zajęcie narządów trzewnych	67,5%	74,9%
≤3 wcześniejsze linie leczenia	100%	34,8%

* hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych = 19,5% (n=193 z N=991; Diéras 2017); odsetek z zajęciem narządów trzewnych = 67,5% (n=669 z N=991; Diéras 2017)

** hospitalizacje z powodu AE przyjęto na poziomie częstości ciężkich działań niepożądanych (24,4% = n=143 z N=587; *Krop 2017*); odsetek z ≤3 wcześniejszymi liniami leczenia = 34,8% (n=209 z N=600; *Krop 2017*); odsetek z zajęciem narządów trzewnych = 74,9% (n=451 z N=602; *Krop 2017*)

Użyteczności na poziomie populacji obliczano jako:

$$u_{EQ5D} = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n = \sum_{i=1}^n b_ix_i$$

gdzie x_i są wartościami zmiennych towarzyszących modelu (równoważnymi – na poziomie populacji – odsetkom osób z daną cechą w populacji), a b_i – wartościami współczynników modelu mieszanego, odpowiadających zmiennym x_i . Przykładowo, użyteczność w populacji badania *TH3RESA* w stanie progresji choroby w okresie powyżej 28 tygodni od zgonu wynosi:

$0,7192 - 0,0439 \cdot 1 - 0,0577 \cdot 24,4\% - 0,3262 \cdot 0 - 0,0899 \cdot 0 + 0,0446 \cdot 74,9\% + 0,0047 \cdot 34,8\% = 0,696$ (zob. Tabela 15, Tabela 16). Użyteczności stanów zdrowotnych modelu dla rozważanych subpopulacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Odsetki pacjentów z obecnością cech klinicznych uwzględnionych jako zmienne modelu regresji.

Stan zdrowotny	Przedział czasowy:		
	≤ 14 tyg. do zgonu	>14 tyg. i ≤ 28 tyg. do zgonu	> 28 tyg. do zgonu
Populacja badania EMILIA			
Okres przed progresją choroby (PFS)	■	■	■
Okres po progresji choroby	■	■	■
Populacja badania TH3RESA			
Okres przed progresją choroby (PFS)	■	■	■
Okres po progresji choroby	■	■	■

Użyteczności oparte na modelu *TH3RESA* wykorzystano jako podstawowe źródło użyteczności w modelu ekonomicznym, zarówno dla porównania ze schematem Lap+Kap, jak i chemioterapią z wyboru lekarza, co wynika z następujących przesłanek:

- Populacja uwzględniona w modelu użyteczności opartym na badaniu *TH3RESA* jest najbardziej zgodna z populacją docelową analizy w porównaniu z analizami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego. Zgodność tę można uznać za pełną zwłaszcza w odniesieniu do populacji pacjentów leczonych uprzednio lapatynibem (porównanie T-DM1 vs CTH). W przypadku populacji pacjentów nieleczonych uprzednio lapatynibem (populacja badania *EMI-*

LIA; porównanie T-DM1 vs Lap+Kap), reprezentatywność wyników modelu gwarantowało uwzględnienie – jako zmiennych niezależnych modelu regresji – istotnych charakterystyk klinicznych badania *EMILIA* (odsetek pacjentów z zajęciem narządów trzewnych, liczba wcześniejszych terapii),

- stany zdrowotne uwzględnione w modelu *TH3RESA* odpowiadają stanom zdrowotnym niniejszego modelu,
- pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowaną metodę pomiaru użyteczności w analizach ekonomicznych (*AOTMiT 2016*).

W ramach analizy wrażliwości testowano dwa alternatywne źródła danych użyteczności:

- Badanie *Sherrill 2008*, uznane za najbardziej adekwatne źródło dla rozważanego problemu zdrowotnego spośród badań użyteczności zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (zob. Rozdział 3.1). Wyniki badania *Sherrill 2008* pochodzą z badania III fazy, w którym porównywano terapię lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną w porównaniu z samą kapecytabiną w populacji kobiet z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2(+). Pomiar użyteczności został wykonany za pomocą metody EQ-5D w populacji chorych biorących udział w badaniu. W publikacji przedstawiono użyteczności w podziale na okres wolny od progresji choroby i zdarzeń niepożądanych (0,66), w trakcie wystąpienia toksyczności stopnia 3-4 (0,59-0,60) i po wystąpieniu progresji (0,41-0,44).
- Badanie *Lloyd 2006*, przeprowadzone w Wielkiej Brytanii celem oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z przerzutowym rakiem piersi na grupie N=106 respondentów (reprezentatywna próba profilu demograficznego Anglii i Walii) z użyciem metod VAS (wizualna skala analogowa pomiaru użyteczności stanu zdrowia) oraz SG (metoda bezpośredniego pomiaru użyteczności na podstawie loterii). Ostatecznie w badaniu uwzględniono 100 respondentów. Użyteczności stanów zdrowia, mierzone z użyciem bezpośredniej metody loterii standardowej (SG), analizowano z w oparciu o model mieszany z efektami losowymi na poziomie pacjenta. Jako zmienne towarzyszące modelu uwzględniono zmienne demograficzne (wiek badanych), stany zdrowotne zaawansowanego raka piersi (odpowiedź na leczenie, progresja choroby) oraz najczęstsze działania niepożądane 3-4 stopnia (gorączka neutropeniczna, biegunka i wymioty, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, wypadanie włosów). Badanie *Lloyd 2006* uwzględniono w niniejszej analizie ze względu na fakt, że stanowiło one częste źródło użyteczności w wielu analizach ekonomicznych dotyczących zaawansowanego raka piersi, zarówno publikowanych (m.in. *Montero 2012*), jak i wykonanych na potrzeby oceny technologii medycznych (m.in. *NICE STA Trastu-*

zumab 2010, NICE STA Eribulin 2011, NICE STA Fulvestrant 2011), w tym w analizie dla pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta®) ocenianej przez AOTMiT w 2012 i 2014 roku. Należy jednak zaznaczyć, że zastosowana w *Lloyd 2006* metoda pomiaru użyteczności (bezpośrednia metoda loterii w grupie osób zdrowych) nie jest rekomendowana w najnowszych polskich wytycznych AOTMiT 2016, w związku z czym – w świetle dostępności modelu użyteczności *TH3RESA* – badanie to uwzględniono wyłącznie w ramach AW.

W ramach wrażliwości testowano ponadto skrajne wartości użyteczności w stanach przed progresji choroby oraz po progresji w oparciu o model *TH3RESA*, przyjmując odpowiednio:

- Dolną i górną granicę 95% przedziału ufności dla współczynnika regresji zmiennej wolnej (Intercept) modelu (warianty odpowiednio: minimalnej i maksymalnej użyteczności w stanie PFS)
- Dolną i górną granicę 95% przedziału ufności dla współczynnika regresji zmiennej „progresja choroby” (warianty odpowiednio: minimalnej i maksymalnej użyteczności w stanie progresji).

W analizie podstawowej nie naliczano dodatkowo utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych, gdyż oszacowania użyteczności w modelu *TH3RESA* uwzględniają już wpływ AEs na jakość życia poprzez obecność w modelu regresji zmiennej towarzyszącej „hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych”. Wpływ AEs w modelu jest jednakowy (nieróżniący) dla obu ramion leczenia (co jest zgodne z brakiem istotnych różnic między grupami w częstości ciężkich AEs w badaniach RCT), przez co zastosowane podejście można traktować jako konserwatywne, gdyż zarówno w badaniu *EMILIA* jak i *TH3RESA* wykazano istotnie lepszy profil bezpieczeństwa T-DM1 względem komparatorów w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia. W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym niezależnie naliczano utratę użyteczności związaną ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w modelu użyteczności *Lloyd 2006*: gorączka neutropeniczna, biegunka i wymioty, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie (wszystkie st. 3-4), wypadanie włosów (dowolny stopień).

Użyteczności uwzględnione w ramach poszczególnych wariantów AW przedstawiono w Rozdziale 3.3.2.

1.3.11. Analiza kosztów i zużytych zasobów

W analizie przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone w związku z leczeniem zaawansowanego raka piersi:

- koszty interwencji: leczenie anty-HER2 (trastuzumab emtanzyna, lapatynib + kapecytabina); chemioterapia
- koszty podania / przepisania leków;
- koszty monitorowania leczenia i diagnostyki;
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;
- koszty po wystąpieniu progresji choroby (dalsze aktywne leczenie, opieka paliatywna i hospicyjna).

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W kalkulacjach zużycia zasobów opieki zdrowotnej związanych z leczeniem po progresji choroby wykorzystano dane pochodzące z bazy danych NFZ dostarczonej na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem publikacji dr Adamem Koziarkiewiczem, zawierającej zestawienie kosztów świadczeń dla grupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012 (a więc danych dotyczących rzeczywistego zużycia zasobów opieki zdrowotnej w aktualnie obowiązującej praktyce klinicznej; *Koziarkiewicz 2013*).

Cenę urzędową oraz efektywną produktu Kadcyla® otrzymano od Wnioskodawcy. W kalkulacji kosztów strategii opcjonalnych uwzględniano ceny efektywne leków refundowanych w ramach programów lekowych (lapatynib) oraz katalogu chemioterapii (kapecytabina, substancje czynne wchodzące w skład leczenia z wyboru lekarza). Ceny efektywne obliczono na podstawie rzeczywistej wartości refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w okresie styczeń-wrzesień 2017 roku (*DGL 05/02/2018*). Założono, że koszty oszacowane na podstawie danych NFZ o liczbie i wartości refundacji leków stanowią – w świetle braku innych danych – najbardziej wiarygodne przybliżenie niejawnych instrumentów dzielenia ryzyka.

1.3.11.1. Koszty interwencji

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono kalkulację kosztów porównywanych interwencji. W obliczeniach zużycia leków uwzględniono omówione wcześniej parametry powierzchni i masy ciała pacjentów (zob. Rozdział 1.3.8).

1.3.11.1.1. Ceny jednostkowe leków

1.3.11.1.1.1. Trastuzumab emtanzyna (Kadcyla)

Produkt Kadcyla® nie jest obecnie refundowany z budżetu płatnika publicznego. Proponowana przez Wnioskodawcę oficjalna cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe, w przypadku umieszczenia produktu Kadcyla® w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi: [REDACTED]

[REDACTED] Kalkulację cen urzędowych w nowej grupie limitowej obejmującej trastuzumab emtanzynę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Oficjalna (urzędowa) cena produktu leczniczego Kadcyla®.

Zawartość substancji czynnej w opakowaniu	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto / limit [zł] *	Koszt 1 mg leku [zł]
100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
160 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* marża hurtowa równa 5% urzędowej ceny zbytu

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka, koszt opakowania jednostkowego dla płatnika publicznego będzie równy cenie hurtowej brutto tj. [REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyla® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

W celu obliczenia średniego ważonego kosztu za miligram T-DM1 konieczne było wyznaczenie udziałów poszczególnych wielkości fiolek w całkowitym zużyciu trastuzumabu emtanzyny. Udziały te osza-

cowano odpowiednio na [REDACTED], na podstawie wielkości sprzedaży poszczególnych fiolek na rynkach europejskich (dane dostarczone przez Wnioskodawcę; zob. Rozdział 3.8). Ważone udziałami poszczególnych fiolek koszty jednostkowe trastuzumabu emtanzyny w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Ważony koszt miligrama trastuzumabu emtanzyny w analizie ekonomicznej.

Wariant analizy	koszt T-DM1 [zł/mg]
bez uwzględnienia RSS	[REDACTED]
z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]

W związku z założeniem finansowania produktu leczniczego Kadcyla® w ramach programu lekowego, świadczeniobiorca nie ponosi kosztu substancji czynnej.

1.3.11.1.1.2. Lapatynib

Lapatynib (produkt leczniczy Tyverb) znajduje się w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (załącznik B.9. do MZ 26/02/2018).

W analizie podstawowej, cenę jednostkową lapatynibu przyjęto na poziomie realnej efektywnej ceny oszacowanej na podstawie informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, publikowanych comiesięcznie przez centralę NFZ w formie Komunikatów DGL.

Koszt jednostki (1 miligrama) substancji czynnej obliczano jako średni ważony koszt refundowanych preparatów zawierających tę substancję, gdzie wagę stanowiła liczba zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do października 2017 r. (DGL 05/02/2018). Szczegółowe dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w Rozdziale 3.2

Tabela 20. Cena jednostkowa lapatynibu: w analizie podstawowej (w oparciu o DGL) i AW (w oparciu o ceny urzędowe)

Substancja czynna	Cena jednostkowa [zł/mg]	
	Efektywna (na podstawie DGL)	Oficjalna (na podstawie cen urzędowych)
Lapatynib	0,210089	0,258300

Koszt 1 mg substancji czynnej lapatynib w analizie podstawowej wynosi 0,210089 zł. W analizie wrażliwości cenę jednostkową substancji czynnej lapatynib przyjęto na poziomie limitu finansowania

(0,258300 zł/mg), zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 marca 2018 r. (MZ 26/02/2018).

1.3.11.1.1.3. Kapecytabina

Kapecytabina znajduje się w wykazie leków dostępnych w ramach w ramach chemioterapii, m.in. we wskazaniu leczenia raka piersi (załącznik C. do MZ 26/02/2018).

Koszt jednostki (1 miligrama) substancji czynnej obliczono jako średni ważony koszt refundowanych preparatów zawierających tę substancję, gdzie wagę stanowiła liczba zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do października 2017 r. (DGL 05/02/2018). Szczegółowe dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w Rozdziale 3.2

Tabela 21. Cena jednostkowa kapecytabiny: w analizie podstawowej (w oparciu o DGL) i AW (w oparciu o ceny urzędowe)

Substancja czynna	Cena jednostkowa [zł/mg]	
	Efektywna (na podstawie DGL)	Oficjalna (na podstawie cen urzędowych)
Kapecytabina	0,003877	0,008807

Koszt 1 mg substancji czynnej kapecytabina wynosi 0,003877 zł. W analizie wrażliwości cenę jednostkową kapecytabiny przyjęto na poziomie limitu finansowania (0,008807 zł/mg), zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 marca 2018 r. (MZ 26/02/2018).

1.3.11.1.1.4. Substancje czynne wchodzące w skład CTH z wyboru lekarza

W poniższej tabeli przedstawiono średnie (ważone liczbą zrefundowanych miligramów w okresie od stycznia do października 2017 r.; DGL 05/02/2018) ceny efektywne za miligram substancji czynnych stosowanych w chemioterapii drugiej i kolejnych linii zaawansowanego raka piersi. Szczegółowe dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w Rozdziale 3.2 Schematy CTH stosowane w rozważanym wskazaniu, określone w oparciu o Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Rak piersi” (PTOK 2014), omówiono w kolejnym rozdziale (zob. Rozdział 1.3.11.1.2.).

Tabela 22. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach CTH 2+ linii w analizie podstawowej (w oparciu o DGL) i AW (w oparciu o ceny urzędowe)

Substancja czynna	Cena jednostkowa [zł/mg]	
	Efektywna (na podstawie DGL)	Oficjalna (na podstawie cen urzędowych)
Kapecytabina	0,003877	0,008807

Substancja czynna	Cena jednostkowa [zł/mg]	
	Efektywna (na podstawie DGL)	Oficjalna (na podstawie cen urzędowych)
Winorelbina (iv)	2,180362	2,268000
Winorelbina (po)	9,161181	9,165769
5-fluorouracyl	0,013466	0,014833
Docetaksel	0,750126	3,588394
Paklitaksel	0,358958	0,790120
Gemcytabina	0,047911	0,102505
Karboplatyna	0,230581	0,254973

W analizie podstawowej, koszty CTH obliczano w oparciu o ceny efektywne pochodzące z komunikatu DGL, natomiast w analizie wrażliwości – na podstawie urzędowych limitów (MZ 26/02/2018).

1.3.11.1.2. Schematy dawkowania leków

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania trastuzumabu emtanzyny i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, stosowanych w terapii anty-HER2 pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, leczonych uprzednio taksanem i trastuzumabem.

Tabela 23. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (leczenie anty-HER2).

Schemat	Dawka	Schemat podawania	Długość cyklu
Trastuzumab emtanzyna	3,6 mg/kg	Co 3 tygodnie w formie wlewu dożylnego	21 dni
Kapecytabina + lapatynib	Kapecytabina: 2 000 mg/m ² Lapatynib: 1 250 mg	W dniach 1-14 w cyklach 21-dniowych Codziennie do wystąpienia progresji choroby lub poważnych działań niepożądanych	21 dni

Schemat dawkowania produktu leczniczego Kadcyla® jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Kadcyla), projektem opisu programu lekowego z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny (PPL Kadcyla 2018), oraz dawkowaniem T-DM1 w badaniu EMILIA.

Schemat podawania terapii skojarzonej kapecytabiny i lapatynibu określono w oparciu o aktualnie obowiązujący program leczenia raka piersi (MZ 26/02/2018). Dawkowanie to jest także zgodne ze stosowanym w badaniu EMILIA (Verma 2012).

Schematy CTH (wielo- lub jednolekowej) stosowane w uogólnionym raku piersi przedstawia Tabela 24. Wyboru schematów dokonano w oparciu o „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Rak piersi”, ograniczając się do schematów wskazanych w Zaleceniach jako stosowane głównie w II i kolejnych liniach leczenia (PTOK 2014).

Tabela 24. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (CTH).

Schemat	Dawka	Schemat podawania	Długość cyklu
NF (schemat 1)	Winorelbina (VRB): 25 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	21 dni
	5-fluorouracyl (FU) : 500 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	
NF (schemat 2)	Winorelbina (VRB) : 25 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	21 dni
	Kapecytabina: 950 mg/m ²	2x dziennie, dzień 1-14	
DC	Docetaksel (DXL) : 75 mg/m ²	Dzień 1.	21 dni
	Kapecytabina: 950 mg/m ²	2x dziennie, dzień 1-14	
PG	Paklitaksel (PXL) : 175 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	21 dni
	Gemcytabina (GEM) : 1 250 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	
KG	Karboplatyna: AUC2 *	Dzień 1. i 8.	21 dni
	Gemcytabina (GEM) : 1 250 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	
Kapecytabina	Kapecytabina: 2 500 mg/m ²	2 dawki x 1 250 mg/m ² , dzień 1-14	21 dni
VRB (i.v.)	Winorelbina (VRB) : 25-30 mg/m ²	W dniach 1-14	21 dni
VRB (p.o.)	Winorelbina (VRB) : 60-80 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	21 dni

* co odpowiada średniej dawce 186 mg; obliczono za pomocą formuły Calverta, przy założeniu: średniego wieku 53,6 lat i masy ciała ██████ (na podst. charakterystyki wyjściowej w badaniu TH3RESA) oraz poziomu stężenia kreatyniny 1,02 mg/dl (Chauhan 2016)

Stosowanie chemioterapii przeciwnowotworowej wiąże się z toksycznością, prowadzącą często do konieczności redukcji planowanych dawek leków, opóźnienia oraz przerw w podawaniu kolejnych cykli. W konsekwencji, rzeczywiste zużycie substancji czynnych jest zazwyczaj niższe od zaplanowanego. Redukcja planowanego zużycia chemioterapii wyrażana jest standardowo parametrem względnej intensywności dawki (RDI, z ang. *relative dose intensity*). Możliwość redukcji dawki trastuzumabu emtanzyny w przypadku wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych wskazano zarówno w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kadcyla® jak i w projekcie opisu programu lekowego z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny (PPL Kadcyla 2018). Co więcej zgodnie z przyjętym sposobem rozliczania substancji czynnych w programach lekowych, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką

ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, natomiast niewykorzystane części leku nie podlegają rozliczeniu (NFZ 48/2015).

Z tego względu w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ założenia w modelu dawek rzeczywistych porównywanych leków. W poniższej tabeli przedstawiono średnie dawki leków stosowanych w schematach T-DM1 i Lap+Kap w badaniu *EMILIA* oraz T-DM1 w badaniu *TH3RESA*. Z uwagi na brak danych dotyczących intensywności dawki substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii z wyboru lekarza, RDI dla wszystkich schematów CTH przyjęto na poziomie kapecytabiny w badaniu *EMILIA* [REDACTED]

Tabela 25. Średnia podana dawka substancji czynnych w badaniach RCT.

Badanie	Schemat	Średnia dawka w pojedynczym podaniu *
<i>EMILIA</i>	Trastuzumab emtanzyna	[REDACTED]
	Lap+Kap	[REDACTED]
<i>TH3RESA</i>	Trastuzumab emtanzyna	[REDACTED]

Zużycie leków w miligramach obliczano w oparciu o średnią powierzchnię ciała (substancje stosowane w ramach CTH) oraz masę ciała chorych (T-DM), przyjęte na poziomie odpowiednio [REDACTED] kg w populacji nieleczonej uprzednio lapatynibem (populacja *EMILIA*) oraz [REDACTED] w populacji z progresją po leczeniu lapatynibem (populacja *TH3RESA*; zob. Rozdział 1.3.8).

1.3.11.1.3. Koszt cyklu leczenia

W poniższych tabelach przedstawiono kalkulację kosztów leczenia z powodu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w przeliczeniu na pojedynczy cykl leczenia, przeprowadzoną w oparciu o:

- wyceny jednostkowe substancji czynnych (Tabela 19 - Tabela 22);
- dawkowanie leków w poszczególnych schematach (Tabela 23, Tabela 24);
- charakterystyki wyjściowe pacjentów, powiązane z wielkością dawki (Tabela 6, Tabela 8),

kolejno dla porównania T-DM1 ze schematem Lap+Kap (populacja badania *EMILIA*) i porównania T-DM1 z chemioterapią z wyboru lekarza (populacja badania *TH3RESA*). Koszt cyklu chemioterapii z wyboru lekarza obliczono jako średnią z kosztów cyklu poszczególnych schematów CTH stosowanych w leczeniu 2. i kolejnych linii leczenia zaawansowanego raka piersi.

Tabela 26. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia zaawansowanego raka piersi – analiza podstawowa (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap).

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka / 1 podanie	Liczba podań / cykl *	Zużycie / cykl [mg] **	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Koszt / cykl [zł]
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna	3,60 mg/kg	1	██████	██████	██████
	Lapatynib	1 250 mg	21	26 250,00	0,2101	5 514,82 zł
Lap+Kap	Kapecytabina	2 000 mg/m ²	14	48 797,62	0,0039	189,18 zł
	RAZEM	-	-	-	-	5 704,01 zł

* w oparciu o schematy dawkowania przedstawione w Tabeli 23

Tabela 27. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia zaawansowanego raka piersi – analiza podstawowa (porównanie T-DM1 vs CTH).

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka / 1 podanie	Liczba podań / cykl *	Zużycie / cykl [mg] **	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Koszt / cykl [zł]
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna	3,60 mg/kg	1	██████	██████	██████
Chemioterapia z wyboru lekarza						
	Winorelbina (VRB)	25 mg/m ²	2	85,90 mg	2,1804	187,30 zł
NF (schemat 1)	5-fluorouracyl (FU)	500 mg/m ²	2	1 718,03 mg	0,0135	23,14 zł
	RAZEM	-	-	-	-	210,43 zł
	Winorelbina (VRB)	25 mg/m ²	2	85,90 mg	2,1804	187,30 zł
NF (schemat 2)	Kapecytabina	950 mg/m ²	28	45 699,47 mg	0,0039	177,17 zł
	RAZEM	-	-	-	-	364,47 zł
	Docetaksel (DXL)	75 mg/m ²	1	128,85 mg	0,7501	96,66 zł
DC	Kapecytabina	950 mg/m ²	28	45 699,47 mg	0,0039	177,17 zł
	RAZEM	-	-	-	-	273,83 zł
	Paklitaksel (PXL)	175 mg/m ²	1	300,65 mg	0,3590	107,92 zł
PG	Gemcytabina (GEM)	1 250 mg/m ²	2	4 295,06 mg	0,0479	205,78 zł
	RAZEM	-	-	-	-	313,70 zł
KG	Karboplatyna	186 mg	2	372,00 mg	0,2306	85,78 zł

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka / 1 podanie	Liczba podań / cykl *	Zużycie / cykl [mg] **	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Koszt / cykl [zł]
	Gemcytabina (GEM)	1 250 mg/m ²	2	3 436,05 mg	0,0479	164,63 zł
	RAZEM	-	-	-		250,40 zł
Kapecytabina	Kapecytabina	2 500 mg/m ²	14	60 130,88 mg	0,0039	233,12 zł
VRB (i.v.)	Winorelbina (VRB)	27,5 mg/m ²	2	94,49 mg	2,1804	206,03 zł
VRB (p.o.)	Winorelbina (VRB)	70 mg/m ²	2	240,52 mg	9,1612	2 203,48 zł
Chemioterapia z wyboru lekarza - średnia						506,93 zł

* w oparciu o schematy dawkowania przedstawione w PTOK 2014 (zob. także Tabela 24)

Koszt nabycia produktu leczniczego Kadcyla® w przeliczeniu na pojedynczy 3-tygodniowy cykl leczenia wynosi [redacted]. Koszt leków wchodzących w skład schematu Lap+Kap wynosi 5,7 tys. zł, natomiast średni koszt chemioterapii z wyboru lekarza oszacowano na 0,5 tys. zł w 21-dniowym cyklu. Koszty leków naliczono w modelu w okresie pozostawiania chorych w terapii, wyznaczonym zgodnie z przebiegiem krzywej czasu do zakończenia leczenia (TOT) (zob. Rozdział 1.3.11.2.).

1.3.11.2. Czas trwania leczenia

W randomizowanych badaniach *EMILIA* i *TH3RESA*, pacjenci byli poddawani porównywanym interwencjom do czasu wystąpienia progresji choroby (w ocenie badacza) lub nieakceptowalnej toksyczności. Podobnie, zgodnie z projektem programu leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z zastosowaniem produktu Kadcyla®, leczenie trastuzumabem emtanzyną powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym (*PPL Kadcyla 2018*).

W publikacjach do badań *EMILIA* i *TH3RESA* opisujących ostateczną analizę przeżycia przedstawiono dane dotyczące mediany czasu trwania leczenia w porównywanym grupach, wynoszące odpowiednio (*Kadcyla AKL 2018*):

- 7,6 mies. (T-DM1), 5,3 mies. (Kap) / 5,5 mies. (Lap) w badaniu *EMILIA* (*Diéras 2017*)
- 5,22 mies. (T-DM1), 2,79 mies. (TPC) w badaniu *TH3RESA* (*Krop 2017*).

Ponieważ czas leczenia w przypadku terapii trwających do progresji choroby charakteryzuje się zazwyczaj dodatnią skośnością, założenie przeciętnego czasu leczenia na poziomie mediany prowadzi-

łoby do zaniżenia (niedoszacowania) kosztów leczenia. Z tego względu bardziej właściwą i realistyczną miarę długości leczenia na potrzeby modelu ekonomicznego stanowi średni czas leczenia.

Dane dotyczące średniego czasu leczenia oraz średniej liczby podań przedstawiono w pełnym raporcie klinicznym z badania *TH3RESA (CSR TH3RESA)*. Przeciętna długość leczenia w ramieniu T-DM1 wynosiła 8,1 mies. (SD 8,4), co odpowiadało średniej liczbie 12 (SD 11,6) podań trastuzumabu emtanzyny. Podobnie, średni czas leczenia w ramieniu TPC był dłuższy od mediany i wynosił 4,1 mies. (SD 4,8), co odpowiada średnio 6 cyklom 21-dniowym.

W celu realistycznego modelowania przebiegu leczenia w czasie, na podstawie danych dotyczących średniej liczby cykli oraz mediany czasu leczenia w badaniu *TH3RESA* dopasowano krzywe Weibulla czasu pozostawania na leczeniu, spełniające następujące warunki:

- mediany czasu leczenia T-DM1 i CTH, wynikające z przebiegu krzywej, są zgodne z medianami czasu leczenia w badaniu *TH3RESA* (odpowiednio 5,22 i 2,79 mies.),
- średnie liczby podań wynikające z przebiegu krzywej są zgodne z badaniem *TH3RESA* (12 – T-DM1 i 6 – CTH).

Zastosowanie dopasowanej krzywej Weibulla prowadziło zatem do naliczenia w modelu średnio 12 cykli leczenia T-DM1 i 6 cykli CTH z wyboru lekarza, co ściśle odpowiada wynikom badania *TH3RESA*. Należy dodatkowo podkreślić, że średnie długości leczenia przedstawione w *CSR TH3RESA* nie są obciążone ryzykiem niedoszacowania, gdyż w momencie ucięcia danych terapię kontynuowało zaledwie 1,5% pacjentów w ramieniu T-DM1 i 0,2% w ramieniu TPC.

Ze względu na brak danych dotyczących średniego czasu leczenia w badaniu *EMILIA*, krzywe Weibulla czasu pozostawania na terapii dopasowano przy założeniu jednakowej proporcji wartości oczekiwanej (średniej) i mediany czasu leczenia jak w ramieniu trastuzumabu emtanzyny w badaniu *TH3RESA* ($1,55=8,1 \text{ mies.}/5,22 \text{ mies.}$). Oszacowany w ten sposób średni czas leczenia w ramieniu T-DM1 wyniósł 11,8 mies. (co odpowiada 16 cyklom 21-dniowym), a w ramieniu Lap+Kap – 8,2 mies. (12 cykli 21-dniowych). Co również istotne, oszacowany tym sposobem średni czas leczenia Lap+Kap ściśle pokrywa się z ze średnią długością leczenia lapatynibem w warunkach polskiego programu lekowego, raportowaną przez NFZ w przekazanym autorom piśmie *NFZ 30.03.2017*.

Tabela 28. Parametry krzywych Weibulla czasu pozostawania na leczeniu (TOT).

Interwencja	Parametry rozkładu Weibulla TOT		Liczba cykli zgodnie z przebiegiem krzywej	
	Parametr kształtu (γ)	Parametr skali (λ) *	Mediana	Średnia
Populacja badania EMILIA				
T-DM1	0,8959	0,0302	12	18
Lap+Kap	0,9569	0,0344	8	12
Populacja badania TH3RESA				
T-DM1	0,9404	0,0368	8	12
CTH	1,0179	0,0574	5	6

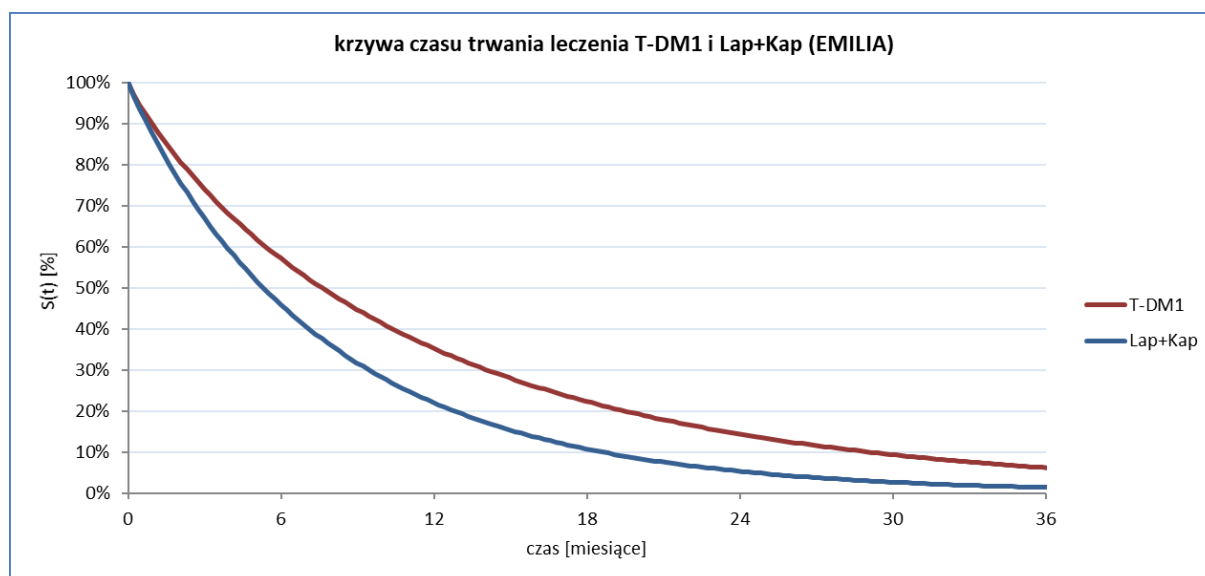
* wartość parametru w skali 1 tygodnia

Ostatecznie, średnia liczba cykli leczenia przypadająca na jednego pacjenta w modelu wyniosła

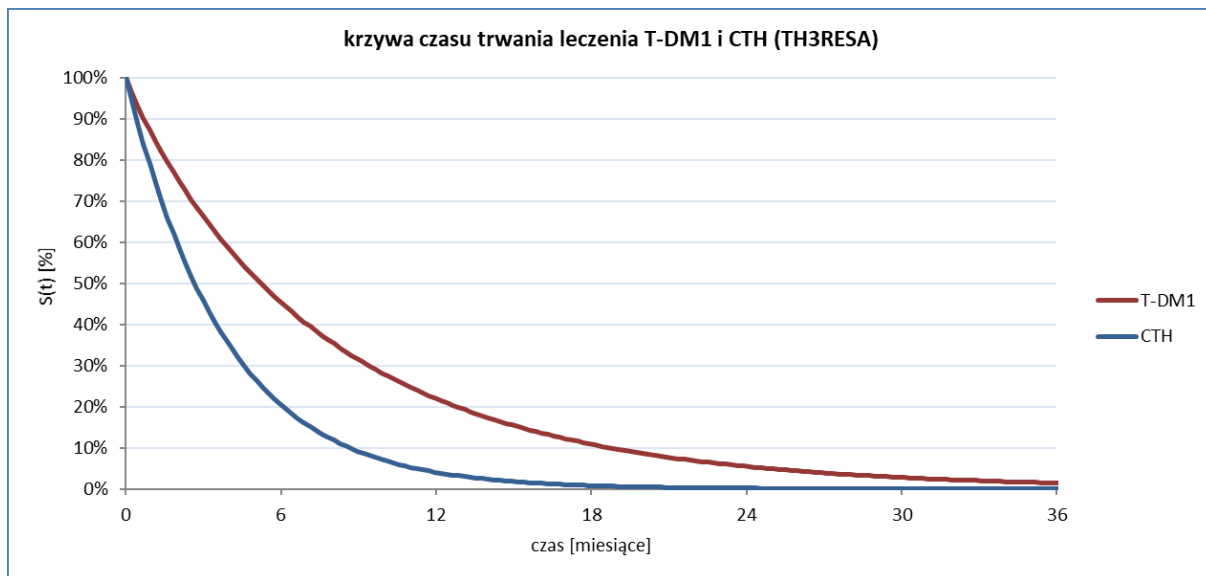
- 18 (T-DM1) i 12 (Lap+Kap) w populacji nie leczonej uprzednio lapatynibem (populacja badania EMILIA),
- 12 (T-DM1) i 6 (Lap+Kap) w populacji z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania TH3RESA).

Przebieg krzywych czasu do zakończenia leczenia w porównywanych ramionach modelu przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 14. Krzywe czasu pozostawania na leczeniu (TOT) T-DM1 i Lap+Kap (populacja badania EMILIA).



Wykres 15. Krzywe czasu pozostawania na leczeniu (TOT) T-DM1 i CTH w modelu ekonomicznym (populacja badania TH3RESA).



Biorąc pod uwagę, że progresja choroby stanowi podstawowe kryterium zakończenia leczenia T-DM1 w programie lekowym (jak również w badaniach RCT), w ramach analizy wrażliwości rozważono wariant, w którym czas pozostawania w terapii modelowano zgodnie z przebiegiem krzywej PFS w całym horyzoncie analizy.

1.3.11.3. Koszt podania leków

Dawkę produktu leczniczego Kadcyla® początkowo należy podawać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 90 minut po pierwszym wlewie, gdyż może wystąpić gorączka, dreszcze lub inne reakcje związane z infuzją. Należy ściśle monitorować miejsce wkłucia ze względu na możliwość podskórnego przenikania produktu leczniczego podczas podawania. Jeśli wcześniejszy wlew leku był dobrze tolerowany, kolejne dawki trastuzumabu emtanzyny można podawać w 30-minutowych wlewach. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu. W przypadku schematu kapecytabina + lapatynib leki należy podawać doustnie.

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 125/2017) oraz „Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia” (zał. 1e do NFZ 54/2017), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 29. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem (i/lub) przepisaniem leków stosowanych w zaawansowanym raku piersi.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe (zał. 1k do NFZ 125/2017)		
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (zał. 1e do NFZ 54/2017)		
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	540,80
5.08.05.0000172	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	162,24
5.08.05.0000173	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	108,16
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56

W analizie podstawowej przyjęto, że podanie leków we wlewie dożylnym wymaga jednego dnia hospitalizacji, rozliczanego poprzez świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” dla leków stosowanych w programie lekowym (T-DM1) lub „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A” dla schematów stosowanych w chemioterapii (dożylna CTH z wyboru lekarza).

W przypadku doustnej CTH z wyboru lekarza (monoterapia kapecytabiną lub winorelbiną p.o.) naliczono jedno świadczenie „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” w 21-dniowym cyklu.

Na podstawie powyższego oraz uwzględniając schematy chemioterapii stosowanej w 2. i kolejnych liniach leczenia przerzutowego raka piersi (zob. Tabela 24) oszacowano, że w trakcie jednego 21-dniowego cyklu CTH realizowanych jest przeciętnie 1,38 świadczeń hospitalizacji jednodniowej oraz 0,25 porad ambulatoryjnych (szczegóły w Rozdziale 3.4, Tabela 94). Przeciętny koszt podania CTH w jednym cyklu wynosi zatem 547,56 zł ($1,38 \times 378,56 \text{ zł} + 0,25 \times 108,16 \text{ zł}$).

W związku z niejednoznacznością rzeczywistego sposobu rozliczania świadczeń związanych z przepisaniem i podaniem schematu Lap+Kap w programie, przeanalizowano bazę danych NFZ zawierającą zestawienie kosztów wszystkich świadczeń refundowanych przez NFZ w grupie 2 385 chorych na raka piersi w okresie od stycznia 2009 do końca lipca 2012 r. (Kozierkiewicz 2013). Analizę bazy danych NFZ i przedstawione poniżej obliczenia wykonano pierwotnie na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet refundacji leku Perjeta® (MAHTA 2013, MAHTA 2013a).

Na podstawie historii leczenia pacjentów stosujących lapatynib oszacowano odsetki pacjentów, u których podanie schematu Lap+Kap rozliczano w ramach świadczeń ambulatoryjnych lub hospitalizacji. Ustalono, że przeciętny chory otrzymywał lapatynib w 42% przypadków w warunkach ambulatoryjnych oraz w 58% w ramach hospitalizacji. Na tej podstawie, średni koszt podania Lap+Kap obliczono jako ważony koszt świadczeń „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” i „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”, gdzie wagi stanowiły odsetki rozliczeń podania Lap+Kap w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych. Koszt ten wyniósł 327,72 zł ($42\% \times 108,16 \text{ zł} + 58\% \times 486,72 \text{ zł}$).

Podsumowanie kosztów podania leków w przeliczeniu na 21-dniowy cykl leczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Koszt podania leków w 21-dniowym cyklu.

Schemat leczenia	Koszt / 21 dni [zł]	Źródło oszacowania
T-DM1	486,72	W oparciu o wycenę świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”
Lap+Kap	327,72	W oparciu o wycenę świadczeń „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (58% przypadków) i „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (42% przypadków; na podst. analizy bazy Kozierkiewicz 2013)
CTH z wyboru lekarza	547,56	W oparciu o wycenę świadczeń „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” (0,25 świadczeń/cykl) i „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A” (1,38 świadczeń / cykl)

Koszty podania leków naliczono w modelu w okresie pozostawiania chorych na terapii, wyznaczonym krzywą czasu do zakończenia leczenia (zob. Rozdział 1.3.11.2.).

1.3.11.4. Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W związku z faktem, że leczenie chorych w rozważanym wskazaniu odbywa się w ramach programów lekowych (aktualnie realizowany program leczenia raka piersi z udziałem trastuzumabu, pertuzumabu oraz lapatynibu – załącznik B.9. do MZ 26/02/2018, oraz wnioskowany program leczenia zaawansowanego raka piersi z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny – PPL Kadcyla 2018), koszty monito-

rowania i oceny skuteczności leczenia zostały zakwalifikowane jako Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka piersi. Zgodnie z załącznikiem 1I do Zarządzenia Nr 125/2017 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, ryczałt za diagnostykę w programie leczenia zaawansowanego raka piersi wynosi 2 758,08 zł w skali jednego roku leczenia. Koszty rocznego ryczałtu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia zaawansowanego raka piersi (NFZ 125/2017).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	2 758,08	1	2 758,08

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w projekcie programu lekowego z zastosowaniem T-DM1 (*PPL Kadcyla 2018*) nie różni się zasadniczo od diagnostyki w ramach aktualnego programu leczenia zaawansowanego raka piersi z udziałem trastuzumabu, pertuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, przyjęto za zasadne założenie jednakowego kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i schematem Lap+Kap. Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie (*NFZ 114/2017*). W przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl leczenia, koszt ten wynosi 158,58 zł.

W przypadku schematów chemioterapii z wyboru lekarza, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia mogą być rozliczane poprzez świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia” (załącznik 1j do *NFZ 54/2017*), rozliczane co miesiąc (lub alternatywnie co 3 miesiące z rozliczeniem 3-krotności świadczenia). Miesięczny koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii wynosi 270,40 zł, co odpowiada kwocie 186,56 zł w przeliczeniu na 21-dniowy cykl leczenia (zob. Tabela 32).

Tabela 32. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (NFZ 54/2017).

Świadczenie	Wycena punktowa	Wycena punktu [zł]	Łączny koszt [zł/miesiąc]	Koszt na 21-dniowy cykl [zł]
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1	270,40	186,56

Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawiania chorych na terapii, wyznaczonym krzywą czasu do zakończenia leczenia (zob. Rozdział 1.3.11.2.).

1.3.11.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia

W analizie kosztów uwzględniono działania niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia, w przypadku których zaobserwowano różnicę w częstości występowania między T-DM1 a komparatorami (Lap+Kap w populacji uprzednio nie leczonej lapatynibem i CTH w populacji z progresją po leczeniu lapatynibem), rozumianą jako różnicę istotną statystycznie w analizie klinicznej, lub – zgodnie z kryterium istotności w publikacji badania *TH3RESA* (Krop 2017) – bezwzględną różnicę w częstości AE między grupami ≥ 3 p.p. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń zaczerpnięto odpowiednio z badań *EMILIA* i *TH3RESA*, wykorzystując dane o odsetkach pacjentów z działaniami niepożądanymi przedstawione w najbardziej aktualnych publikacjach (odpowiednio *Diéras 2017* i *Krop 2017*), natomiast koszty leczenia jednostkowych epizodów zaczerpnięto z literatury lub określono poprzez przyporządkowanie do odpowiednich grup zgodnie z systemem Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) zakładając, że działania niepożądane ≥ 3 stopnia wymagają hospitalizacji.

1.3.11.5.1. T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem *EMILIA*)

W poniższej tabeli zestawiono odsetki chorych z badania *EMILIA*, u których wystąpiły uwzględnione zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia.

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , w przypadku których wystąpiły istotne różnice dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap (*Diéras 2017*).

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów ze zdarzeniem		Odsetek pacjentów ze zdarzeniem	
	T-DM1 (N=490)	Lap+Kap (N=488)	T-DM1	Lap+Kap
Biegunka	9	103	1,8%	21,1%
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0	87	0,0%	17,8%
Wymioty	5	24	1,0%	4,9%
Zatorowość płucna	0	9	0%	1,8%
Neuropatia obwodowa	9	1	1,8%	0,2%
Nudności	4	13	0,8%	2,7%
Zapalenie błon śluzowych	1	11	0,2%	2,3%
Trombocytopenia	70	2	14,3%	0,4%
Zwiększona aktywność AST	22	7	4,5%	1,4%

Koszty leczenia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli wraz ze źródłem oszacowania. Koszty jednostkowe zaczerpnięto, tam gdzie było to możliwe, z polskich analiz kosztów, zidentyfikowanej w ramach szybkiego przeglądu literatury (zob. Rozdział

3.7). W analizie nie uwzględniono kosztów związanych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy asparaginowej, gdyż zdarzenie to ma charakter laboratoryjny i nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji.

Tabela 34. Koszty leczenia jednostkowego epizodu zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Biegunka	2 984,34 zł	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2017 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,043; w okresie od 2013 r. do 2017 r. według danych GUS) $2\,984,34\text{ zł} = 2\,860\text{ zł} [\text{Ługowska 2012}] \times 1,043$ [CPI z okresu 2013-2017]
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	1 077,35 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): grupa J49 - <i>Łagodne choroby dermatologiczne</i> , w ramach której możliwe jest rozliczenie leczenia zdarzenia
Wymioty	2 948,95 zł	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2017 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,043; w okresie od 2013 r. do 2017 r. według danych GUS) $2\,948,95\text{ zł} = 2\,860\text{ zł} [\text{Ługowska 2012}] \times 1,043$ [CPI z okresu 2013-2017]
Zatorowość płucna	4 669,05 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): grupa D16 - <i>Zator płuczny</i> , w ramach której możliwe jest rozliczenie leczenia zdarzenia
Neuropatia obwodowa	1 998,59 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): grupa A31 - <i>Choroby nerwów obwodowych</i> , w ramach której możliwe jest rozliczenie leczenia zdarzenia
Nudności	2 948,95 zł	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2017 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,043; w okresie od 2013 r. do 2017 r. według danych GUS) $2\,948,95\text{ zł} = 2\,860\text{ zł} [\text{Ługowska 2012}] \times 1,043$ [CPI z okresu 2013-2017]
Zapalenie błon śluzowych	975,27 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): grupa C57 - <i>Inne choroby gardła, uszu i nosa</i> , w ramach której możliwe jest rozliczenie leczenia zdarzenia
Trombocytopenia	2 137,80 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): <ul style="list-style-type: none"> S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 (liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł), ważoną liczbą hospitalizacji

Ostatecznie, średnie koszty leczenia działań niepożądanych (AEs) przypadające na jednego leczonego danym schematem terapii, obliczono jako sumę iloczynów częstości i kosztów jednostkowych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zob. Tabela 35).

Tabela 35. Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap).

Zdarzenie niepożądane	Koszt / 1 epizod [zł]	Częstość AE		Koszt / pacjenta [zł]	
		T-DM1	Lap+Kap	T-DM1	Lap+Kap
Biegunka	2 984,34 zł	1,8%	21,1%	54,81 zł	629,89 zł
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	1 077,35 zł	0,0%	17,8%	0,00 zł	192,07 zł
Wymioty	2 984,34 zł	1,0%	4,9%	30,45 zł	146,77 zł
Zatorowość płucna	4 669,05 zł	0,0%	1,8%	0,00 zł	86,11 zł
Neuropatia obwodowa	1 998,59 zł	1,8%	0,2%	36,71 zł	4,10 zł
Nudności	2 984,34 zł	0,8%	2,7%	24,36 zł	79,50 zł
Zapalenie błon śluzowych	975,27 zł	0,2%	2,3%	1,99 zł	21,98 zł
Trombocytopenia	2 137,80 zł	14,3%	0,4%	305,40 zł	8,76 zł
Całkowity koszt leczenia AEs				453,73 zł	1 169,18 zł

Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych, przypadające na jednego pacjenta, wynoszą 453,73 zł (T-DM1) oraz 1 169,18 zł (Lap+Kap). Koszty te naliczono w modelu jednokrotnie, gdyż obejmują one leczenie działań niepożądanych występujących w całym okresie leczenia (nie jest to zatem koszt cykliczny).

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalne i maksymalne koszty leczenia AEs, obliczone w oparciu o dolne i górne granice 95% CI dla częstości poszczególnych zdarzeń w obu grupach.

1.3.11.5.2. T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA)

W poniższej tabeli zestawiono odsetki chorych z badania TH3RESA, u których wystąpiły uwzględnione zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia.

Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , w przypadku których wystąpiły istotne różnice dla porównania T-DM1 vs TPC (Krop 2017).

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów ze zdarzeniem		Odsetek pacjentów ze zdarzeniem	
	T-DM1 (N=403)	TPC (N=184)	T-DM1	TPC
Gorączka neutropeniczna	1	7	0,2%	3,8%

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów ze zdarzeniem		Odsetek pacjentów ze zdarzeniem	
Neutropenia	10 (st. 3-4), w tym 3 (st. 4)	29 (st. 3-4), w tym 9 (st. 4)	2,5% (st. 3-4) 0,7% (st. 4)	15,8% (st. 3-4) 4,9% (st. 4)
Leukopenia	2	5	0,5%	2,7%
Krwotok	17	1	4,2%	0,5%
Biegunka	3	8	0,7%	4,3%
Trombocytopenia	24	5	6,0%	2,7%

Koszty leczenia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli wraz ze źródłem oszacowania.

Tabela 37. Koszty leczenia jednostkowego epizodu zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Neutropenia	6 022,19 zł (st. 4; brak kosztu w przypadku st. 3)	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2017 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,043; w okresie od 2013 r. do 2017 r. według danych GUS) 6 022,19 zł = 5 771,29 zł [Ługowska 2012] × 1,043 [CPI z okresu 2013-2017]
Gorączka neutropeniczna	6 022,19 zł	Przyjęto koszty jak w leczeniu neutropenii stopnia 4
Leukopenia	2 137,80 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): <ul style="list-style-type: none"> S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 (liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł), ważoną liczbą hospitalizacji
Krwotok	2 295,84 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): grupa F66 - <i>Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze</i> , w ramach której możliwe jest rozliczenie leczenia zdarzenia
Biegunka	2 984,34 zł	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2017 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,043; w okresie od 2013 r. do 2017 r. według danych GUS) 2 984,34 zł = 2 860 zł [Ługowska 2012] × 1,043 [CPI z okresu 2013-2017]
Trombocytopenia	2 137,80 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): <ul style="list-style-type: none"> S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 (liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł), ważoną liczbą hospitalizacji

Ostatecznie, średnie koszty leczenia działań niepożądanych (AEs) przypadające na jednego leczonego danym schematem terapii, obliczono jako sumę iloczynów częstości i kosztów jednostkowych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zob. Tabela 38).

Tabela 38. Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta (porównanie T-DM1 vs CTH).

Zdarzenie niepożądane	Koszt / 1 epizod [zł]	Częstość AE		Koszt / pacjenta [zł]	
		T-DM1	CTH	T-DM1	CTH
Gorączka neutropeniczna	6 022,19 zł	0,2%	3,8%	14,94 zł	229,11 zł
Neutropenia	6 022,19 zł	0,7% *	4,9% *	44,83 zł	294,56 zł
Leukopenia	2 137,80 zł	0,5%	2,7%	10,61 zł	58,09 zł
Krwotok	2 295,84 zł	4,2%	0,5%	96,85 zł	12,48 zł
Biegunka	2 984,34 zł	0,7%	4,3%	22,22 zł	129,75 zł
Trombocytopenia	2 137,80 zł	6,0%	2,7%	127,31 zł	58,09 zł
Całkowity koszt leczenia AEs				316,76 zł	782,08 zł

* zgodnie z Ługowska 2012 uwzględniono jedynie koszt AEs st. 4

Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych, przypadające na jednego pacjenta, wynoszą 316,76 zł (T-DM1) oraz 782,08 zł (CTH). Koszty te naliczono w modelu jednokrotnie, gdyż obejmują one leczenie działań niepożądanych występujących w całym okresie leczenia (nie jest to zatem koszt cykliczny).

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalne i maksymalne koszty leczenia AEs, obliczone w oparciu o dolne i górne granice 95% CI dla częstości poszczególnych zdarzeń w obu grupach.

1.3.11.6. Koszty po wystąpieniu progresji choroby

W dostarczonej bazie danych NFZ zawarto zestawienie kosztów wszystkich rozliczanych świadczeń (refundowanych przez NFZ) dla grupy 2 385 chorych na raka piersi (Kozierkiewicz 2013). Wśród tych pacjentów zidentyfikowano podgrupę 25 chorych, którzy przyjmowali lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną w ramach programu lekowego. Karty pacjentów zawierały historię świadczeń jakie otrzymywał chory w okresie styczeń 2009 - lipiec 2012. Na tej podstawie możliwy był do ustalenia moment progresji (jeśli wystąpiła) po leczeniu lapatynibem i kapecytabiną. Wszystkie świadczenia, które wystąpiły w historii świadczeń co najmniej 1 miesiąc po ostatnim świadczeniu związanym z wykonaniem programu lekowego lapatynib + kapecytabiny zostały zakwalifikowane jako świadczenia występujące w okresie po progresji. W skład świadczeń po progresji zakwalifikowano między innymi wszelkie leczenie aktywne kolejnych linii, leczenie hospicyjne oraz świadczenia specjalistyczne

(Tabela 99). Należy zwrócić uwagę, że karty chorych w bazie danych NFZ dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny nie obejmowały całej historii leczenia, a jedynie zakres styczeń 2009 - lipiec 2012 i w konsekwencji historia leczenia chorych była cenzorowana zarówno z dołu jak i z góry. W związku z powyższym koszty leczenia po progresji szacowano w uproszczeniu w przeliczeniu na miesiąc (tj. założono stały w czasie koszt leczenia po progresji). W podgrupie 12 z 25 kart chorych możliwe było zidentyfikowanie okresu po progresji choroby, który łącznie wyniósł 70 osobomiesięcy obserwacji. Suma kosztów świadczeń rozliczonych z Narodowym Funduszem Zdrowia w okresie po progresji w tej podgrupie chorych była równa 138 265,38 zł, co odpowiada średniemu kosztowi miesięcznemu w wysokości 1 975,22 zł (zob. Tabela 39).

Tabela 39. Średni koszt miesięczny świadczeń występujących w historii pacjenta w okresie po progresji choroby (na podstawie Kozierkiewicz 2013).

Parametr	Wartość parametru
Kwota refundacji	138 265,38 zł
Okres po progresji	70 miesięcy
Średni koszt miesięczny świadczeń występujących w historii pacjenta w okresie po progresji choroby	1 975,22 zł = 138 265,38 zł / 70 miesięcy

Przyjmując, że dane przedstawione w bazie odzwierciedlają stan na 2012 rok, uzyskany koszt zaktualizowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2017, wynoszący 104,3% (zestawienie rocznych wartości CPI zamieszczono w Rozdziale 3.8). Ostatecznie, skorygowany o CPI koszt miesięczny świadczeń występujących w historii pacjenta w okresie po progresji choroby wynosi 2 061,09 zł ($1\,975,22\text{ zł} \times 104,3\%$), tj. 474,01 zł w przeliczeniu na tygodniowy cykl modelu. Koszt ten naliczano w obu ramionach modelu, w każdym cyklu przebywania chorych w stanie po progresji choroby. Odsetek chorych z kohorty, znajdujący się w stanie po progresji w poszczególnych cyklach, wyznaczano jako różnicę funkcji przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

1.3.12. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności dla porównania T-DM1 z lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

Tabela 40. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap; populacja badania EMILIA).

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Masa ciała pacjentów		██████████	charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu EMILIA (zob. Rozdział 1.3.8)
Powierzchnia ciała pacjentów		██████████	na podstawie średniej masy ciała i wzrostu pacjentów w badaniu EMILIA, z wykorzystaniem wzoru Dubois (zob. Rozdział 1.3.8)
Wiek początkowy pacjentów		52,7 lat	charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu EMILIA (zob. Rozdział 1.3.8)
Dawki leków	T-DM1	3,60 mg/kg	badanie EMILIA, PPL Kadcyła 2018, MZ 26/02/2018 (zob. Rozdział 1.3.11.1.2.)
	Lap+Kap	Lapatynib – 1 250 mg Kapecytabina – 2 000 mg/m ²	
Cena zbytu netto za opakowanie Kadcyła®	100 mg	██████████	Informacja uzyskana od Zamawiającego (zob. Rozdział 1.3.11.1.1.1.)
	160 mg	██████████	
RSS: cena efektywna (brutto) za opakowanie Kadcyła®	100 mg	██████████	Informacja uzyskana od Zamawiającego (zob. Rozdział 1.3.11.1.1.1.)
	160 mg	██████████	
Koszty jednostki [miligrama] substancji czynnych	T-DM1	██████████	Na podst. informacji uzyskanej od Zamawiającego (proponowanej ceny zbytu netto i instrumentu RSS) oraz struktury zużycia fiolek 100 mg i 160 mg (██████████) w innych krajach europejskich (zob. Rozdział 1.3.11.1.1.1.)
	Lapatynib	0,210089 zł	
	Kapecytabina	0,003877 zł	
Koszty leków w 21-dniowym cyklu leczenia	T-DM1	██████████	Na podstawie cen jednostkowych i schematów dawkowania w programie (zob. Rozdział 1.3.11.1.3.)
	Lap+Kap	5 704,01 zł	
Koszty podania / przepisania leków	T-DM1	486,72 zł / 21-dniowy cykl leczenia	Na podst. zał. 1k do NFZ 125/2017 (zob. Rozdział 1.3.11.3.)
	Lap+Kap	327,72 zł / 21-dniowy cykl leczenia	Na podst. zał. 1k do NFZ 125/2017 oraz bazy danych NFZ (Kozierkiewicz 2013) (zob. Rozdział 1.3.11.3.)

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia	T-DM1	158,58 zł / 21-dniowy cykl leczenia	założenie kwoty ryczałtu za diagnostykę jak w obecnie finansowanym programie leczenia raka piersi; zał. 1l do NFZ 125/2017 (zob. Rozdział 1.3.11.4.)
	Lap+Kap	158,58 zł / 21-dniowy cykl leczenia	Na podst. zał. 1l do NFZ 125/2017 (zob. Rozdział 1.3.11.4.)
Koszt leczenia działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia	T-DM1	453,73 zł (koszt jednorazowy)	częstość działań niepożądanych – badanie EMILIA (Diéras 2017); koszty jednostkowe epizodów – w oparciu o statystyki JGP oraz dane z literatury (Ługowska 2012) (zob. Rozdział 1.3.11.5.)
	Lap+Kap	1 169,18 zł (koszt jednorazowy)	
Koszt leczenia po progresji choroby		474,01 zł / cykl tyg. modelu	Na podst. bazy danych NFZ (Kozierkiewicz 2013) (zob. Rozdział 1.3.11.6.)
Przeżycie całkowite (OS)	T-DM1	uogólniony model gamma z parametrami: $\lambda = 2,9623, \gamma = 13,8567, \delta = 0,3077$	modelowanie na podstawie danych przeżycia z badania EMILIA (zob. Rozdział 1.3.9.1.2.)
	Lap+Kap	uogólniony model gamma z parametrami: $\lambda = 3,2330, \gamma = 13,8567, \delta = 0,3077$	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	T-DM1	uogólniony model gamma z parametrami: $\lambda = 318,7471, \gamma = 384,9051, \delta = 0,0515$	modelowanie na podstawie danych przeżycia z badania EMILIA (zob. Rozdział 1.3.9.1.1.)
	Lap+Kap	uogólniony model gamma z parametrami: $\lambda = 323,5051, \gamma = 384,9051, \delta = 0,0515$	
Czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami	T-DM1	model Weibulla z parametrami: $\lambda = 0,0302, \gamma = 0,8959$ średnia liczba cykli 21-dn./pacjenta = 18	modelowanie na podstawie danych dot. ekspozycji na leczenie w badaniach EMILIA i TH3RESA (zob. Rozdział 1.3.11.2.)
	Lap+Kap	model Weibulla z parametrami: $\lambda = 0,0344, \gamma = 0,9569$ średnia liczba cykli 21-dn./pacjenta = 12	
Użyteczność w stanie PFS		[redacted]	Wieloczynnikowy model regresji na podstawie analizy danych EQ-5D z badania TH3RESA (zob. Rozdział 1.3.10)
Użyteczność w stanie progresji choroby		[redacted]	Wieloczynnikowy model regresji na podstawie analizy danych EQ-5D z badania TH3RESA (zob. Rozdział 1.3.10)
Roczna stopa dyskontowa	Koszty	5,0%	AOTMIT 2016
	Wyniki	3,5%	
Horyzont czasowy		15 lat (równoważny dożywnotniemu)	AOTMIT 2016

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności dla porównania T-DM1 z chemioterapią z wyboru lekarza.

Tabela 41. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (porównanie T-DM1 vs CTH; populacja badania TH3RESA).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych	
Masa ciała pacjentów	██████████	charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu TH3RESA (zob. Rozdział 1.3.8)	
Powierzchnia ciała pacjentów	██████████	na podstawie średniej masy ciała i wzrostu pacjentów w badaniu TH3RESA, z wykorzystaniem wzoru Dubois (zob. Rozdział 1.3.8)	
Wiek początkowy pacjentów	53,6 lat	charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu TH3RESA (zob. Rozdział 1.3.8)	
Dawki leków	T-DM1	3,60 mg/kg	badanie TH3RESA, PPL Kadcyla 2018, PTOK 2014 (zob. Rozdział 1.3.11.1.2.)
	CTH	Zależnie od schematu, zob. Tabela 24	
Cena zbytu netto za opakowanie Kadcyla®	100 mg	██████████	Informacja uzyskana od Zamawiającego (zob. Rozdział 1.3.11.1.1.1.)
	160 mg	██████████	
RSS: cena efektywna (brutto) za opakowanie Kadcyla®	100 mg	██████████	Informacja uzyskana od Zamawiającego (zob. Rozdział 1.3.11.1.1.1.)
	160 mg	██████████	
T-DM1	██████████ ██████████ ██████████	Na podst. informacji uzyskanej od Zamawiającego (proponowanej ceny zbytu netto i instrumentu RSS) oraz struktury zużycia fiolek 100 mg i 160 mg (odpowiednio ██████████) w innych krajach europejskich (zob. Rozdział 1.3.11.1.1.1.)	
Koszty jednostki [miligrama] substancji czynnych	Kapcytabina	0,003877 zł	DGL 05/02/2018 (zob. Rozdział 1.3.11.1.1.4. 1.3.11.1.1.2.)
	Winorelbina (iv)	2,180362 zł	
	Winorelbina (po)	9,161181 zł	
	5-fluorouracyl	0,013466 zł	
	Docetaksel	0,750126 zł	
	Paklitaksel	0,358958 zł	
	Gemcytabina	0,047911 zł	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Karboplatyna	0,230581 zł	
Koszty leków w 21-dniowym cyklu leczenia	T-DM1	Na podstawie cen jednostkowych i schematów dawkowania (zob. Rozdział 1.3.11.1.3.)
	CTH	506,93 zł
Koszty podania / przepisania leków	T-DM1	Na podst. zał. 1k do NFZ 125/2017 (zob. Rozdział 1.3.11.3.)
	CTH	547,56 zł/ 21-dniowy cykl leczenia (zob. Rozdział 1.3.11.3.)
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia	T-DM1	założenie kwoty ryczałtu za diagnostykę jak w obecnie finansowanym programie leczenia raka piersi; zał. 1l do NFZ 125/2017 (zob. Rozdział 1.3.11.4.)
	CTH	186,56 zł/ 21-dniowy cykl leczenia (zob. Rozdział 1.3.11.4.)
Koszt leczenia działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia	T-DM1	częstość działań niepożądanych – badanie TH3RESA (Krop 2017); koszty jednostkowe epizodów – w oparciu o statystyki JGP oraz dane z literatury (Ługowska 2012) (zob. Rozdział 1.3.11.5.)
	CTH	782,08 zł (koszt jednorazowy)
Koszt leczenia po progresji choroby	474,01 zł / cykl tyg. modelu	Na podst. bazy danych NFZ (Kozierkiewicz 2013) (zob. Rozdział 1.3.11.6.)
Przeżycie całkowite (OS)	T-DM1	Model log-normalny z parametrami: $\lambda = 4,6305, \gamma = 1,0740$
	Hazard względny OS: T-DM1 vs CTH	HR = 0,43
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	T-DM1	Model Weibulla z parametrami: $\lambda = 0,0104, \gamma = 1,2707$
	Hazard względny OS: T-DM1 vs CTH	HR = 0,428
Czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami	T-DM1	model Weibulla z parametrami: $\lambda = 0,0368, \gamma = 0,9404$ średnia liczba cykli 21-dn./pacjenta = 12
	CTH	model Weibulla z parametrami: $\lambda = 0,0574, \gamma = 1,0179$ średnia liczba cykli 21-dn./pacjenta = 8

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Użyteczność w stanie PFS	[REDACTED]	Wieloczynnikowy model regresji na podstawie analizy danych EQ-5D z badania TH3RESA (zob. Rozdział 1.3.10)
Użyteczność w stanie progresji choroby	[REDACTED]	Wieloczynnikowy model regresji na podstawie analizy danych EQ-5D z badania TH3RESA (zob. Rozdział 1.3.10)
Roczna stopa dyskontowa	Koszty 5,0% Wyniki 3,5%	AOTMIT 2016
Horyzont czasowy	15 lat (równoważny dożywotniemu)	AOTMIT 2016

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.3

1.3.13. Walidacja modelu

1.3.13.1. Walidacja wewnętrzna

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

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

Szczegółowe wyniki analizy scenariuszy w ramach walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.11)

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

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.7

1.3.13.2. Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania trastuzumabu emtanzyny we wskazaniu zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.4, a próbę odniesienia do niniejszej analizy – w dyskusji wyników (Rozdział 1.8).

1.3.13.3. Walidacja zewnętrzna

W celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, projekcje przeżycia całkowitego i wolnego od progresji, uzyskane w modelu ekonomicznym w ramieniu T-DM1, zestawiono z estymatorem Kaplana-Meiera w badaniach *EMILIA* i *TH3RESA*. Wyniki przedstawiono w tabeli. Analogiczna analiza dla ramion komparatorów nie była możliwa ze względu na brak dostępu do krzywych Kaplana-Meiera OS dla Lap+Kap (z uwzględnieniem wpływu *crossover* na przeżycie) i TPC nie zawierającej trastuzumabu.

Tabela 42. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badań RCT.

Parametr	Populacja badania <i>EMILIA</i>		Populacja badania <i>TH3RESA</i>	
	Projekcja modelu ekonomicznego	Wyniki empiryczne (estymator K-M)	Projekcja modelu ekonomicznego	Wyniki empiryczne (estymator K-M)
Przeżycie całkowite (OS)				
Mediana OS	32,4 mies.	29,9 mies.	23,9 mies.	22,7 mies.

Parametr	Populacja badania <i>EMILIA</i>		Populacja badania <i>TH3RESA</i>	
	Projekcja modelu ekonomicznego	Wyniki empiryczne (estymator K-M)	Projekcja modelu ekonomicznego	Wyniki empiryczne (estymator K-M)
6-mies. OS [%]	96%	96%	91%	91%
12-mies. OS [%]	86%	85%	74%	77%
18-mies. OS [%]	74%	72%	61%	59%
24-mies. OS [%]	63%	60%	50%	50%
30-mies. OS [%]	53%	50%	42%	42%
36-mies. OS [%]	45%	43%	35%	34%
42-mies. OS [%]	38%	37%	30%	b.d.
48-mies. OS [%]	32%	34%	26%	b.d.
54-mies. OS [%]	27%	31%	22%	b.d.
Przeżycie wolne od progresji (PFS)				
Mediana PFS	9,2 mies.	9,6 mies.	6,7 mies.	6,2 mies.
6-mies. PFS [%]	67%	65%	54%	51%
12-mies. PFS [%]	39%	39%	22%	24%
18-mies. PFS [%]	24%	28%	8%	b.d.
24-mies. PFS [%]	16%	21%	2%	b.d.

Powyższe dane wskazują na dobre dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia do danych empirycznych w horyzoncie badań RCT.

Ocenę długookresowych projekcji modelu (poza horyzontem objętym badaniem RCT) przeprowadzono poprzez zestawienie odsetków 5-, 10- i 15-letnich przeżyć całkowitych uzyskanych w modelu z przeżyciami chorych od momentu diagnozy przerzutowego raka piersi (n=2 435), pochodzącymi z zewnętrznego rejestru pacjentów z nowotworami (*Tumorregister München*; zob. także Rozdział 1.3.9.1.2.). Należy mieć jednak na uwadze, odstęp między rozpoznaniem choroby przerzutowej a włączeniem do badań *EMILIA* i zwłaszcza *TH3RESA* mógł wynosić nawet kilka lat w przypadku uprzedniego stosowania trastuzumabu w leczeniu choroby przerzutowej (w publikacjach do badań nie przedstawiono jednak średniego czasu od diagnozy MBC), w związku z czym bezpośrednie porównanie odsetków przeżyć w tych samych punktach czasowych należy traktować z dużą ostrożnością.

Tabela 43. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs długookresowe wyniki z rejestru Tumorregister München.

Parametr	Projekcja modelu ekonomicznego		Wyniki empiryczne z rejestru Tumorregister München
	Populacja badania EMILIA	Populacja badania TH3RESA	
OS			
5-letni OS [%]	23% (T-DM1); 14% (Lap+Kap)	19% (T-DM1); 2% (CTH)	24%
10-letni OS [%]	5% (T-DM1); 2% (Lap+Kap)	7% (T-DM1); <1% (CTH)	11%
15-letni OS [%]	2% (T-DM1); 1% (Lap+Kap)	3% (T-DM1); <1% (CTH)	7%

Porównanie długookresowych projekcji przeżycia w modelu z dowodami empirycznymi jest utrudnione ze względu na brak wyników długoterminowych badań w populacji zgodnej z docelową (po uprzednim leczeniu trastuzumabem). Odsetki przeżyć 10 i 15 letnich chorych objętych rejestrem (odpowiednio 11% i 7%) są wyższe niż dla testowanych modeli parametrycznych, jednak należy zauważyć, że czas od diagnozy choroby przerzutowej do rozpoczęcia leczenia T-DM1w badaniach RCT (zwłaszcza TH3RESA) mógł wynosić co najmniej kilka lat (mediana liczby wcześniejszych terapii w TH3RESA wynosiła 4), przez co porównanie odsetków przeżyć z tych samych punktów czasowych może prowadzić do błędnych wniosków. Podsumowując wydaje się, że przyjęte modele przeżycia cechują się akceptowalną prognozą długookresową, a co odzwierciedlają niskie odsetki przeżyć 10- i 15-letnich w analizie ekonomicznej.

1.4. Opublikowane analizy ekonomiczne

1.4.1. Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.4.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

1.4.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 17 stycznia 2018 roku zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazie informacji medycznych Embase oraz Pubmed.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Kadcyla – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'kadcyla'/exp OR 'kadcyla' OR 'ado-trastuzumab emtansine'/exp OR 'ado-trastuzumab emtansine' OR 'trastuzumab emtansine'/exp OR 'trastuzumab emtansine' OR 't dm1'/exp OR 't dm1'	1 929
#2	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis'/exp OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'cost minimization'/exp OR 'cost minimization' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR 'cea'/exp OR 'cea' OR 'cma' OR 'cua'	316 535
#2	#1 AND #2 AND [embase]/lim	100
Data przeszukania: 17 stycznia 2018 rok		

Tabela 45. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Kadcyla – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"kadcyla" OR "adotrastuzumab emtansine" OR "trastuzumab emtansine" OR "t dm1"	495

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#2	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost utility" OR "cea" OR "cma" OR "cua" OR "pharmacoeconomics"	476 126
#3	#1 AND #2	14
Data przeszukania: 17 stycznia 2018 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 114 publikacji, które zostały poddane analizie.

1.4.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi;
- Interwencja: trastuzumab emtanzyna;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

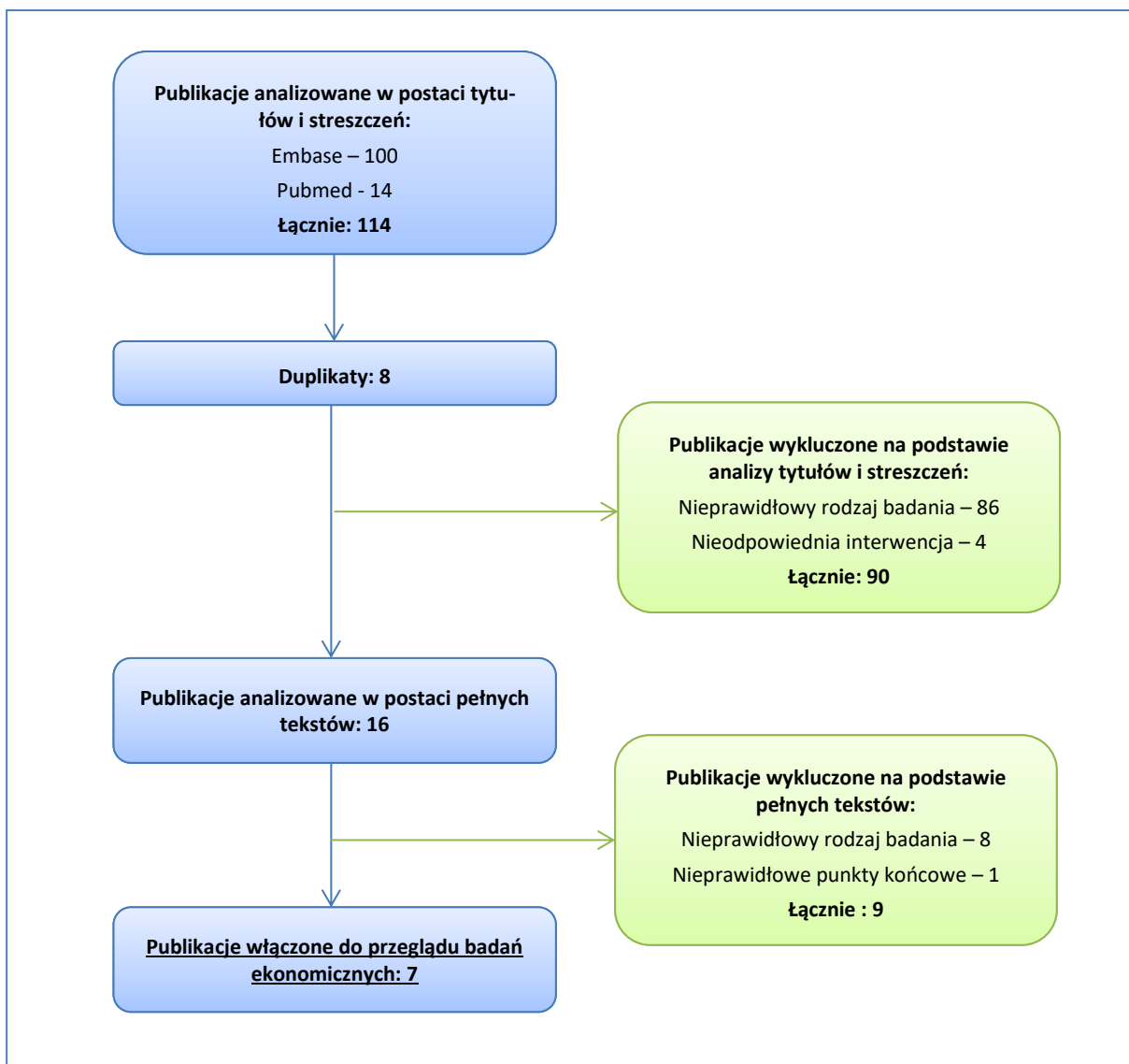
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

1.4.5. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania baz medycznych Embase i Pubmed z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 114 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego w dniu 17 stycznia 2018 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono 7 badań: *Diaby 2016, Diaby 2017, Gor 2015, Kolbin 2017, Le 2015, Le 2016* oraz *Romero 2015*.

Główne założenia oraz wyniki publikacji włączonych do przeglądu badań ekonomicznych przedstawiono w formie tabelarycznej.

Tabela 46. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik				
<i>Diaby 2016</i>							
<i>Stany Zjednoczone</i>	Populacja: chore na MBC HER2+, po wcześniejszej terapii trastuzumabem lub taksanem; Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego (U.S Centers for Medicaid and Medicare Services); Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: .3,5% (koszty, efekty)	<u>Sekwencja 1:</u> 1 linia: THP → 2 linia: T-DM1 → 3 linia: Lap + Kap	Sek:	Koszt [\$]:	QALY:	ICER [\$/QALY]:	
		<u>Sekwencja 2:</u> 1 linia: THP → 2 linia: Tras + Lap → 3 linia: Tras + Kap	Sek. 3	149 205,19	1,27	-	
		<u>Sekwencja 3:</u> 1 linia: Tras + Doc → 2 linia: T-DM1 → 3 linia: Tras + Lap	Sek. 4	175 240,69	1,41	197 012,54	
		<u>Sekwencja 4:</u> 1 linia: Tras + Doc → 2 linia: Tras + Lap → 3 linia: Tras + Kap	Sek. 2	333 797,20	1,78	364 883,82	
			Sek. 1	335 231,35	1,81	348 630,87	
<i>Diaby 2017</i>							
<i>Meksyk</i>	Populacja: chore na MBC HER2+, po wcześniejszej terapii trastuzumabem lub taksanem; Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego (3 płatników: IMSS & ISSSTE, SP), płatnika prywatnego (1 płatnik) Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: .3,5% (koszty, efekty)	<u>Sekwencja 1:</u> 1 linia: THP → 2 linia: T-DM1 → 3 linia: Lap + Kap	Sek:	Koszt [\$]:	QALY:	ICER [\$/QALY]:	
		<u>Perspektywa płatnika publicznego (IMSS & ISSSTE)</u>					
		<u>Sekwencja 2:</u> 1 linia: THP → 2 linia: Tras + Lap → 3 linia: Tras + Kap	Sek. 4	48 558,35	1,407	-	
		<u>Sekwencja 3:</u> 1 linia: Tras + Doc → 2 linia: T-DM1 → 3 linia: Tras + Lap	Sek. 1	154 179,61	1,808	263 113,955	
		<u>Sekwencja 4:</u> 1 linia: Tras + Doc → 2 linia: Tras + Lap → 3 linia: Tras + Kap	Sek. 3	52 087,74	1,275	-26 736,680	
		<u>Perspektywa płatnika publicznego (SP)</u>					
		<u>Sekwencja 1:</u> 1 linia: THP → 2 linia: T-DM1 → 3 linia: Lap + Kap	Sek. 2	148 625,29	1,780	267 671,722	
		<u>Sekwencja 2:</u> 1 linia: THP → 2 linia: Tras + Lap → 3 linia: Tras + Kap	Sek. 4	46 296,87	1,407	-	
		<u>Sekwencja 3:</u> 1 linia: Tras + Doc → 2 linia: T-DM1 → 3 linia: Tras + Lap	Sek. 1	151 291,31	1,808	261 552,476	
		<u>Sekwencja 4:</u> 1 linia: Tras + Doc → 2 linia: Tras + Lap → 3 linia: Tras + Kap	Sek. 3	50 037,98	1,275	-28 340,541	
		<u>Perspektywa płatnika prywatnego</u>					
		<u>Sekwencja 1:</u> 1 linia: THP → 2 linia: T-DM1 → 3 linia: Lap + Kap	Sek. 2	145 782,01	1,780	266 115,45	
<u>Sekwencja 2:</u> 1 linia: THP → 2 linia: Tras + Lap → 3 linia: Tras + Kap	Sek. 3	77 386,55	1,275	-			
<u>Sekwencja 3:</u> 1 linia: Tras + Doc → 2 linia: T-DM1 → 3 linia: Tras + Lap	Sek. 4	82 986,75	1,407	42 423,933			
<u>Sekwencja 4:</u> 1 linia: Tras + Doc → 2 linia: Tras + Lap → 3 linia: Tras + Kap	Sek. 1	196 715,14	1,808	223 699,075			
	Sek. 2	196 221,22	1,780	234 921,801			

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik			
<i>Gor 2015</i>						
Stany Zjednoczone	<p>Populacja: chore na MBC HER2+, po wcześniejszej terapii trastuzumabem lub taksanem;</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa;</p> <p>Typ analizy: CUA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego;</p> <p>Horyzont: 6,9 lat;</p> <p>Dyskontowanie: bd.</p>	T-DM1 vs Lap + Kap	<p><u>Efekty zdrowotne:</u> 1,88 QALY vs 1,56 QALY</p> <p><u>Koszty:</u> 241 109 \$ vs 200 541 \$</p> <p><u>ICER:</u> 124 247 \$/QALY</p>			
<i>Kolbin 2017</i>						
Rosja	<p>Populacja: chore na MBC z przerzutami do centralnego układu nerwowego;</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa;</p> <p>Typ analizy: CEA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego (koszty bezpośrednie), społeczna (koszty pośrednie);</p> <p>Horyzont: bd.;</p> <p>Dyskontowanie: bd.</p>	T-DM1 vs Lap + Kap	<p><u>Efekty zdrowotne [OS: lata]:</u> 2,23 vs 1,08</p> <p><u>Koszty bezpośrednie [RUR/pacjent]:</u> 4 750 807,60 vs 2 945 874,72</p> <p><u>Koszty pośrednie [RUR/pacjent]:</u> 984 909 vs 1 113 552</p> <p><u>CER OS [RUS/pacjent/rok]</u> Przy uwzględnieniu wyłącznie kosztów bezpośrednich: 1 686 222 vs 1 704 486 Przy uwzględnieniu łącznych kosztów: 2 127 227 vs 2 740 348</p> <p><u>ICER (OS):</u> 1 669 273 RUR/LYG</p>			
<i>Le 2015</i>						
Stany Zjednoczone	<p>Populacja: chore na MBC HER2+, po wcześniejszej terapii trastuzumabem lub taksanem;</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa;</p> <p>Typ analizy: CUA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego (koszty bezpośrednie), społeczna (koszty pośrednie);</p> <p>Horyzont: dożywotni;</p> <p>Dyskontowanie: 3%</p>	T-DM1 vs Lap + Kap vs Kap	<u>Koszt [\$]</u> <u>QALY</u> <u>ICER [\$/QALY]:</u>			
			<u>PPP</u>			
			T-DM1	270 630	2,04	-
			Lap+Kap	180 202	1,60	205 598
			Kap	101 966	1,01	164 628
			<u>Perspektywa społeczna</u>			
			T-DM1	27 335	2,04	
Lap+Kap	42 046	1,60	172 152			
Kap	66 653	1,01	126 251			
<i>Le 2016</i>						
Stany Zjednoczone	<p>Populacja: chore na MBC HER2+, po wcześniejszej terapii trastuzumabem lub taksanem;</p>	T-DM1 vs Lap + Kap vs Kap	Sek:	Koszt (PPP+Spół.) [\$]:	QALY:	ICER [\$/QALY]: PPP Spół.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik			
	<p>Sposób modelowania: 4 odmiennie modele Markowa; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: 3%</p>		<u>Model ogólny</u>			
		T-DM1	276 447	1,803	-	-
		Lap+Kap	214 541	1,467	220 385	183 828
		Kap	151 866	0,894	168 355	126 001
			<u>Model Markowa 1</u>			
		T-DM1	263 910	1,733	-	-
		Lap+Kap	203 621	1,402	217 405	182 097
		Kap	154 036	0,853	166 623	124 822
			<u>Model Markowa 2</u>			
		T-DM1	343 763	2,239	-	-
		Lap+Kap	254 402	1,703	201 624	166 850
		Kap	195 850	1,083	168 361	127 944
			<u>Model Markowa 3</u>			
		T-DM1	268 639	1,735	-	-
		Lap+Kap	212 041	1,429	225 826	184 746
		Kap	159 410	0,868	170 427	125 974
		<u>Model Markowa 4</u>				
	T-DM1	315 426	2,022	-	-	
	Lap+Kap	248 602	1,669	229 637	189 336	
	Kap	186 283	1,024	173 200	129 314	

<i>Romero 2015</i>					
	Populacja: chore na MBC HER2+, po wcześniejszej terapii trastuzumabem lub taksanem; Sposób modelowania: bd.;				<u>Efekty zdrowotne:</u> OS: 30,9 mies. vs 25,1 mies. QALY: 18,2 mies. vs 14,1 mies.
Hiszpania	Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: bd.	T-DM1 vs Lap + Kap			<u>Koszt inkrementalny:</u> 56 575,95 € <u>ICER:</u> 117 053,7 €/LYG 165 588,1 €/QALY

Tras: trastuzumab, Pert: pertuzumab, Doc: docetaksel; THP: Trastuzumab + pertuzumab + docetaksel; RUR: rosyjskie ruble

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano sześć prac w populacji zgodnej z wnioskowaną tj. w populacji chorych na HER2-dodatni przerzutowy rak piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem lub taksanem oraz jedno badanie, w którym populację stanowili chorzy na przerzutowego raka piersi z przerzutami do centralnego układu nerwowego. Celem odnalezionych prac była ocena kosztowej efektywności terapii T-DM1 w porównaniu z terapią skojarzoną Lap + Kap (*Gor 2015, Kolbin 2017, Le 2015, Le 2016, Romero 2015*), lub terapią Kap (*Le 2015, Le 2016*) lub porównanie całych sekwencji leczenia (Sekwencja 1: 1 linia: THP → 2 linia: T-DM1 → 3 linia: Lap + Kap vs Sekwencja 2: 1 linia: THP → 2 linia: Tras + Lap → 3 linia: Tras + Kap vs Sekwencja 3: 1 linia: Tras + Doc → 2 linia: T-DM1 → 3 linia: Tras + Lap vs Sekwencja 4: 1 linia: Tras + Doc → 2 linia: Tras + Lap → 3 linia: Tras + Kap, w pracach *Diaby 2016* oraz *Diaby 2017*). Wszystkie badania – poza analizą kosztów-efektywności *Kolbin 2017* – były analizami kosztów-użyteczności i w większości zastosowano dożywotni horyzont czasowy (z wyjątkiem pracy *Kolbin 2017*, gdzie nie podano jednoznacznej informacji dotyczącej długości horyzontu czasowego oraz pracy *Gor 2015*, w której przyjęto horyzont czasowy równy 6,9 lat). Badania *Diaby 2016, Gor 2015, Lee 2015* oraz *Le 2016* zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, dodatkowo w *Le 2015* oraz *Le 2016* przedstawiono wyniki uwzględniające perspektywę społeczną. Wyniki zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak z perspektywy społecznej dla Rosji przedstawiono w pracy *Kolbin 2017*. Z kolei w badaniu *Romero 2015* przyjęto perspektywę płatnika publicznego w Hiszpanii, a w badaniu *Diaby 2017* wyniki zostały przedstawione z perspektywy zarówno płatnika publicznego jak i prywatnego w Meksyku (uwzględniono tu również różnych płatników: IMSS & ISSSTE, SP). Koszty i efekty zdrowotne były dyskontowane na różnym poziomie: od 3% (*Le 2015, Le 2016*) do 3,5% (*Diaby 2016, Diaby 2017*).

W badaniu *Gor 2015* koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania T-DM1 zamiast terapii skojarzonej Lap + Kap wynosi 124 247 \$/QALY. Z kolei w pracy *Kolbin 2017* współczynnik kosztów-efektywności wyniósł 1 669 273 RUR/LYG i jest to poniżej przyjętego w Rosji progu opłacalności. Natomiast w badaniu *Le 2015* terapia T-DM1 może być uważana za kosztowo-efektywną w porównaniu z terapią Kap z perspektywy społecznej, natomiast z perspektywy płatnika publicznego nie jest opłacalna zarówno w porównaniu do terapii Kap jak i terapii Lap + Kap. Podobne wnioski pochodzą z analizy *Le 2016* – terapia T-DM1 nie jest kosztowo-efektywna w porównaniu zarówno z Kap jak i Lap+ Kap z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, przy przyjętym progu opłacalności równym 150 000\$/QALY – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności wynosił od 201 624 do 229 637\$/QALY (T-DM1 vs Lap + Kap) oraz 166 623 do 173 200\$/QALY (T-DM1 vs Kap). Otrzymane wyniki w badaniu *Romero 2015* mieszczą się powyżej progu kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Hiszpanii (120 000 €/QALY) - 165 588,1 €/QALY. W przypadku badań porównujących kosztową efektywnością całych sekwencji leczenia se-

kwencja, w której pacjenci w pierwszej linii leczenia otrzymują terapię skojarzoną Tras + Pert + Doc, a następnie w drugiej linii T-DM1 oraz Lap+ Kap w trzeciej linii leczenia skutkuje zyskiem 1,81 QALY przy koszcie 335 231,35\$. Terapia skojarzona Tras + Doc w pierwszej linii, bez T-DM1 lub Pert w kolejnej linii charakteryzuje się QALY na poziomie 1,41 oraz kosztem 175 240,69\$. Najmniej skuteczną klinicznie sekwencją (1,27 QALY), ale najbardziej opłacalną przy całkowitym koszcie 149 250,19\$ była terapia Tras + Doc jako terapia pierwszego rzutu oraz T-DM1 jako druga linia (*Diaby 2016*). W pracy *Diaby 2017* z perspektywy płatnika publicznego sekwencje zawierające Pert lub T-DM1 nie są kosztowo-efektywne w porównaniu z sekwencjami zawierającymi Tras + Doc w pierwszej linii oraz z brakiem Pert i T-DM1 w kolejnej linii, natomiast z perspektywy płatnika prywatnego sekwencje zawierające T-DM1 ale bez Pert są kosztowo-efektywne przy najniższym poziomie skuteczności klinicznej (*Diaby 2017*).

1.4.6. Rekomendacje zagraniczne

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Kadcyla w leczeniu pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*Kadcyla APD 2018*). Dokumenty z analizami ekonomicznymi zostały zidentyfikowane na portalach internetowych następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2014)*;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC 2014, SMC 2017)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2014, NICE 2017)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2014)*.
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2015)*

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analiz ekonomicznych opublikowanych na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Populacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2014)</i>			
Dorośli pacjenci z rozpoznaniem HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie.	Kraj: Niemcy; Rodzaj analizy: CA; Perspektywa: płatnika publicznego; Data: 28.03.2014 rok; Raport weryfikacyjny HTA dla analizy wnioskodawcy.	T-DM1 vs Lap + Kap vs Epirubicyna vs doksorubicyna	<u>Roczny koszt terapii:</u> 97 607* – 104 639** €/pacjent vs 42 454* €/pacjent vs 6 623* lub 7 005- 9 748** €/pacjent vs 39 907-50 926* €/pacjent lub 6 586-8 333**€/pacjent

Populacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
-----------	----------	------------	-------

Pacjenci:

- po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub
- u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Scottish Medicines Consortium, National Institute for Health and Clinical Excellence (SMC 2014, NICE 2014)

Dorośli pacjenci z rozpoznaniem HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie.

Pacjenci:

- po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub
- u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Kraj: Szkocja i Wielka Brytania;

Rodzaj analizy: CUA;

Sposób modelowania: model Markowa;

Horyzont: dożywotni (10 lat), 15 lat;

Perspektywa: płatnika publicznego (NHS) i opieki społecznej (z ang. *personal social services*);

Dyskontowanie: 3,5% (koszty i efekty);

Data: 05.09.2014 rok / 08.2014 rok;

Raport weryfikacyjny HTA dla analizy wnioskodawcy.

T-DM1 vs Kap
T-DM1 vs Lap + Kap

ICER:

T-DM1 vs Kap (10 lat)

111 095 £/QALY; dodatkowy efekt = 0,88 QALY

T-DM1 vs Lap + Kap (10 lat)

167 236 £/QALY; dodatkowy efekt = 0,46 QALY

T-DM1 vs Lap + Kap (15 lat)

160 070 £/QALY;

Scottish Medicines Consortium (SMC 2017)

Dorośli pacjenci z rozpoznaniem HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie.

Kraj: Szkocja

Rodzaj analizy: CUA;

Sposób modelowania: model Markowa;

Horyzont: dożywotni (15 lat);

Perspektywa: płatnika publicznego (NHS);

Dyskontowanie: bd.;

Data: 10.04.2017 rok;

Raport weryfikacyjny HTA dla analizy wnioskodawcy.

T-DM1 vs Kap

ICER:

96 185 £/QALY; dodatkowy efekt = 0,89 QALY

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2017)

Dorośli pacjenci z rozpoznaniem HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

Kraj: Wielka Brytania

Rodzaj analizy: CUA;

Sposób modelowania: model Markowa;

Horyzont: 10 lat (wnioskodawca), 15 lat (ERG);

Perspektywa: płatnika pu-

T-DM1 vs Lap + Kap

ICER:

Wnioskodawca: 167 200 £/QALY

ERG: 166 400 £/QALY

Populacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
	blicznego (NHS); Dyskontowanie: bd.; Data: 19.07.2017 rok;		
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2014)</i>			
Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie.	Kraj: Kanada; Rodzaj analizy: CUA, CEA; Horyzont: 5 lat, 7 lat; Data: 19.09.2014 rok Raport weryfikacyjny HTA dla analizy wnioskodawcy.	T-DM1 vs Lap + Kap	<u>ICER:</u> Porównanie bezpośrednie: 145 403 \$/QALY; dodatkowy efekt = 0,398 QALY (7 lat) ** 127 052 \$/QALY; dodatkowy efekt = 0,443 QALY * 89 184 \$/LYG* Porównanie pośrednie: 90 540 \$/QALY** 86 304\$/QALY* 60 478 \$/LYG*
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2015)</i>			
Dorośli pacjenci z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie.	Kraj: Australia; Rodzaj analizy: CUA; Horyzont: bd. Data: 03.2014 rok	T-DM1 vs Lap + Kap	<u>ICER:</u> 45 000- 75 000 \$/QALY

* oszacowanie podmiotu odpowiedzialnego;

** oszacowanie agencji

W niemieckim raporcie HTA weryfikującym analizy wnioskodawcy zostały zamieszczone jedynie oszacowania rocznych kosztów terapii T-DM1, monoterapii kapecytabiną, epirubicyną i dokсорubicyną. Roczny koszt terapii T-DM1 został oszacowany na 97 607 €/pacjent, jednakże Agencja zauważyła, że biorąc pod uwagę dodatkowe koszty kliniczne roczny koszt terapii T-DM1 może wynieść 104 639 €/pacjenta (*IQWiG 2014*).

Zgodnie z wynikami brytyjskiego raportu z 2014 roku wykonanego w celu wydania rekomendacji NICE oraz SMC, inkrementalny koszt za uzyskany rok życia skorygowanego o jakość dla porównania T-DM1 z terapią skojarzoną Lap+Kap (horyzont 10 lat, 15 lat) lub monoterapią Kap (horyzont 10 lat) wyniósł odpowiednio 167 236 £/QALY i 160 070 £/QALY 111 095 £/QALY (10 letni horyzont). W obydwu porównaniach koszt ten był wyższy niż próg opłacalności przyjęty w warunkach brytyjskich na poziomie 30 000 £/QALY (*SMC 2014, NICE 2014*). W najnowszym raporcie SMC z 2017 roku inkrementalny współczynnik kosztów efektywności dla porównania T-DM1 vs Kap wyniósł 96 185 £/QALY, podczas gdy w analizie NICE z 2017 porównywano terapię T-DM1 z terapią skojarzoną Lap + Kap i wówczas

ICER wynosił 167 200 £/QALY (analiza wnioskodawcy) oraz 166 400 £/QALY (analiza ERG) (*SMC 2017, NICE 2017*).

Wyniki raportu HTA z Kanady wskazują, że koszt za uzyskany rok życia skorygowany o jakość dla porównania T-DM1 z Lap+Kap wynosi od 86 304\$ do 127 052\$. W przypadku analizy kosztów-efektywności, wartość ICER wynosi od 89 184 \$ do 60 478 \$/LYG. Oryginalny model podmiotu odpowiedzialnego został zmodyfikowany przez *Economic Guidance Panel* poprzez uwzględnianie strat leków w czasie terapii oraz odmienną analizę czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Wyniki oszacowane przez EGP wyniosły 145 403 \$/QALY (bezpośrednie) oraz 90 540 \$/QALY (pośrednie) dla porównania T-DM1 z Lap+Kap (*CADTH 2014*).

Natomiast w analizie ekonomicznej przeprowadzonej w Australii współczynnik kosztów-efektywności wynosił od 45 000\$/QALY do 75 000\$/QALY dla porównania terapii T-DM1 z Lap+Kap (*PBAC 2015*).

1.5. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia zaawansowanego raka piersi (T-DM1; Lap+Kap; CTH z wyboru lekarza);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej (T-DM1) zamiast komparatora (Lap+Kap; CTH z wyboru lekarza);
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Kadcyla®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (134 514 zł/QALY).

Analizę przeprowadzono oddzielnie dla porównania z:

- lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) w populacji pacjentów nie leczonych uprzednio lapatynibem (populacja zgodna z badaniem *EMILIA*) – Rozdział 1.5.1;
- chemioterapią z wyboru lekarza (CTH) w populacji pacjentów z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja zgodna z badaniem *TH3RESA*) – Rozdział 1.5.2

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (zob. Rozdział 1.2.5), analizę przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.1. T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem *EMILIA*)

1.5.1.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

1.5.1.1.1. Zestawienie kosztów

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, kolejno z uwzględnieniem (Tabela 47) i bez uwzględnienia (Tabela 48) instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyla®. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 47. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs Lap+Kap.

Składowa kosztu całkowitego [zł]	T-DM1	Lap+Kap	Różnica
Leki (T-DM1; lapatynib; kapecytabina)	██████████	██████████	██████████
w tym: koszt trastuzumabu emtanzyny	██████████	█	██████████
Podanie / przepisanie leków	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	██████████	██████████	██████████
Leczenie działań niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty po progresji choroby	██████████	██████████	██████████
Łączny koszt	██████████	115 396	██████████

Tabela 48. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)); T-DM1 vs Lap+Kap.

Składowa kosztu całkowitego [zł]	T-DM1	Lap+Kap	Różnica
Leki (T-DM1; lapatynib; kapecytabina)	██████████	██████████	██████████
w tym: koszt trastuzumabu emtanzyny	██████████	█	██████████
Podanie / przepisanie leków	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	██████████	██████████	██████████
Leczenie działań niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty po progresji choroby	██████████	██████████	██████████
Łączny koszt	421 659	115 396	306 263

Całkowity dyskontowany koszt leczenia zaawansowanego raka piersi z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi ██████████ (z uwzględnieniem RSS) i 422 tys. zł (bez uwzględnienia RSS) w ramieniu T-DM1 oraz 115 tys. zł u chorych otrzymujących lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną. Najistotniejszą składową kosztu strategii T-DM1 stanowi refundacja produktu Kadcyla®, której udział w całkowitym koszcie leczenia wynosi odpowiednio ██████████ (z uwzględnieniem RSS) i 85% (bez uwzględnienia RSS). Wyższy koszt podania leków, diagnostyki i monitorowania w ramieniu T-DM1 wynika z dłuższego czasu leczenia w stosunku do komparatora. Podobnie, wyższy koszt leczenia po progresji w tej grupie jest konsekwencją wydłużenia przeżycia całkowitego, w tym także przeżycia po progresji choroby, przez co koszty te naliczane są średnio dłużej u pacjentów stosujących produkt Kadcyla®.

1.5.1.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

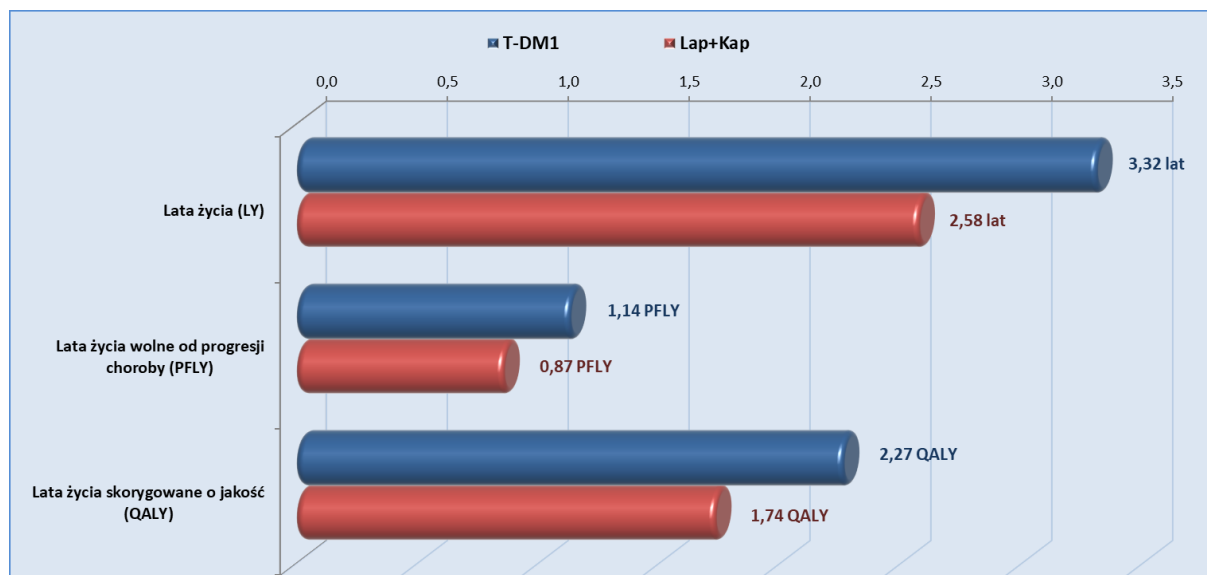
W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi.

Tabela 49. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia zaawansowanego raka piersi; T-DM1 vs Lap+Kap.

Wyniki zdrowotne	T-DM1	Lap+Kap	różnica
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	2,269	1,740	0,529
Czas przeżycia całkowitego [lata]	3,317	2,582	0,735
Czas wolny od progresji choroby [lata]	1,140	0,865	0,275

Zastosowanie trastuzumabu emtanzyny zamiast leczenia skojarzonego z udziałem lapatynibu i kapecytabiny prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (dyskontowany efekt inkrementalny: 0,275 PFLYG) oraz całkowitego czasu przeżycia (dyskontowany efekt inkrementalny: 0,735 LYG). Dyskontowany efekt zdrowotny terapii T-DM1, wyrażony w dodatkowych latach życia skorygowanych o jakość, wynosi 0,529 QALY.

Wykres 17. Zestawienie wyników zdrowotnych; T-DM1 vs Lap+Kap.



Dodatkowo w poniższej tabeli zamieszczono zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej T-DM1 w porównaniu z Lap+Kap, pochodzących z badania RCT III fazy EMILIA i przedstawionych w ramach analizy klinicznej leku Kadcyla® (Kadcyla AKL 2018).

Tabela 50. Podsumowanie wyników analizy klinicznej (badanie EMILIA).

Przeżycie całkowite (OS)							
Analiza	Mediana OS [miesiące]		Liczba zdarzeń		HR (95% CI); p-value		
	T-DM1	Lap+Kap	T-DM1	Lap+Kap			
Pierwsza analiza <i>interim</i> (data odcięcia danych 14.01.2012)	Nie osiągnięto	23,3	94	129	0,62 (0,48; 0,81); p = 0,0005		
Druga analiza <i>interim</i> (data odcięcia danych 31.07.2012)	30,9	25,1	149	182	0,68 (0,55; 0,85); p = 0,0006		
Analiza ostateczna (data odcięcia danych 31.12.2014)	29,9	25,9	303	333	0,75 (0,64; 0,88); Nie przeprowadzono formalnej oceny istotności statystycznej		
Analiza wrażliwości z cenzorowaniem pacjentów przechodzących z ramienia Lap+Kap na leczenie T-DM1 (data odcięcia danych 31.12.2014)	29,9	24,6	303	278	0,69 (0,59; 0,82); Nie przeprowadzono formalnej oceny istotności statystycznej		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)							
Analiza	Mediana PFS [miesiące]		Liczba zdarzeń		HR (95% CI); p-value		
	T-DM1	Lap+Kap	T-DM1	Lap+Kap			
Ocena niezależnej komisji							
Analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji			265	304	0,65 (0,55; 0,77); p < 0,0001		
Analiza bez czynników stratyfikacji	9,6	6,4	bd.	bd.	0,66 (0,56; 0,78); p < 0,0001		
Ocena badaczy							
Analiza z uwzględnieniem czynników stratyfikacji			bd.	bd.	0,66 (0,56; 0,77); p < 0,0001		
Analiza bez czynników stratyfikacji	9,4	5,8	bd.	bd.	0,66 (0,57; 0,78); p < 0,0001		
Odsetek odpowiedzi na leczenie							
Punkt końcowy	T-DM1			Lap+Kap			Ocena istotności
	N	n	% (95% CI)	N	n	% (95% CI)	
obiektywna odpowiedź	397	173	43,6% (38,6%; 48,6%)	389	120	30,8% (26,3%; 35,7%)	MD = 12,9 (95% CI: 6,0; 19,4); p < 0,001; RB = 1,41 (95% CI: 1,17; 1,70), NNT = 8 (95% CI: 6; 17)
odpowiedź całkowita		4	1,0%		2	0,5%	RB = 1,96 (95% CI: 0,42; 9,11); NS

Punkt końcowy	T-DM1		Lap+Kap		Ocena istotności
odpowiedź częściowa	169	42,6%	118	30,3%	RB = 1,40 (95% CI: 1,16; 1,70), NNT = 9 (95% CI: 6; 19); IS

1.5.1.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (T-DM1 vs Lap+Kap)

1.5.1.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

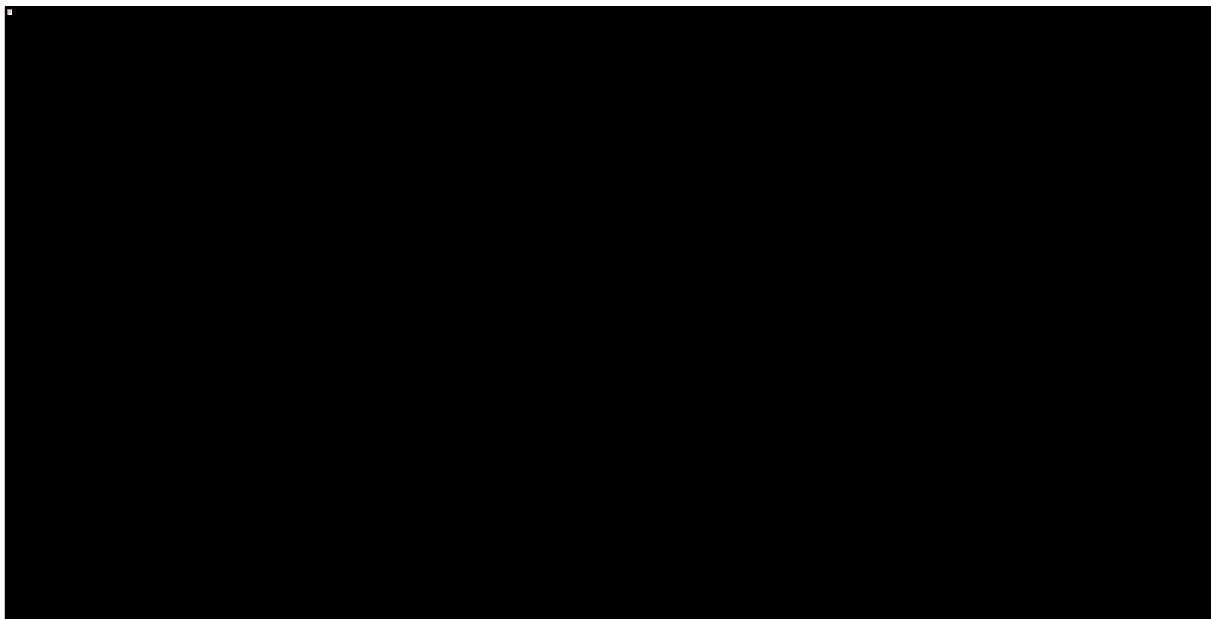
W poniższej tabeli przedstawiono: średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego T-DM1 lub Lap+Kap w leczeniu zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania produktu Kadcyla® zamiast schematu Lap+Kap oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 51. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs Lap+Kap.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)					
T-DM1	██████████	2,269	██████████	0,529	██████████
Lap+Kap	██████████	1,740			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania trastuzumabu emtanzyny zamiast Lap+Kap wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.



Dodatkowy efekt zdrowotny terapii z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny wynosi 0,53 QALY. Całkowite koszty są wyższe [redacted] w ramieniu otrzymującym produkt Kadcyla®.

1.5.1.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono Wyniki analizy kosztów-użyteczności (ICUR) w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

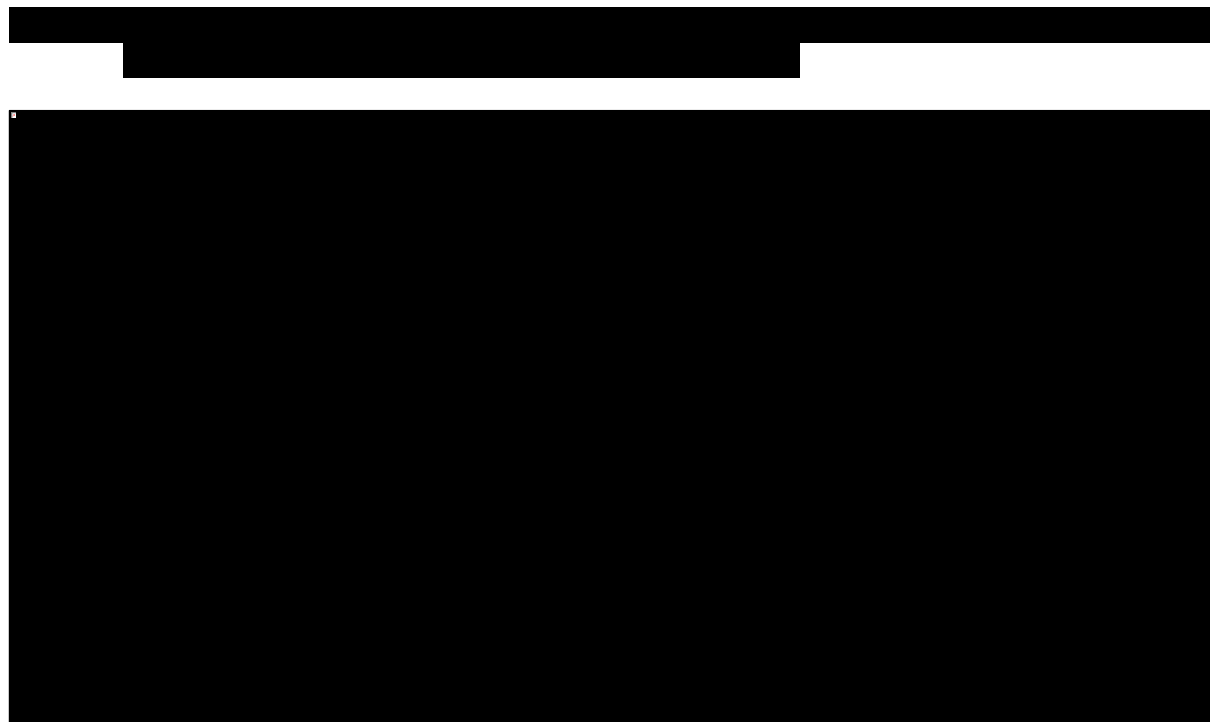
Tabela 52. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)); T-DM1 vs Lap+Kap.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)					
T-DM1	[redacted]	2,269	[redacted]	0,529	579 059
Lap+Kap	[redacted]	1,740			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania trastuzumabu emtanzyny zamiast Lap+Kap wynosi **579 059 zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Dodatkowy efekt zdrowotny terapii T-DM1 wynosi 0,53 QALY. Całkowite koszty są wyższe [redacted] w ramieniu otrzymującym produkt Kadcyla®.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.



Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną trastuzumabu emtanzyny.

1.5.1.3. Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto dostępnych opakowań produktu leczniczego Kadcyla® (fiolki 100 mg oraz 160 mg), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora (lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną) jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (134 514 zł/QALY).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy progowej ceny produktu Kadcyla® (1 fiolka 100 mg i 1 fiolka 160 mg trastuzumabu emtanzyny) dla porównania ze schematem Lap+Kap przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Oszacowanie progowej ceny produktu Kadcyla® (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs Lap+Kap.

Produkt leczniczy	Progowa cena zbytu netto [zł]
Kadcyla® 100 mg	[REDACTED]
Kadcyla® 160 mg	[REDACTED]

Ceny zbytu netto produktów leczniczych Kadcyla® 100 mg oraz Kadcyla® 160 mg, przy których koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania T-DM1 zamiast Lap+Kap, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce (134 514 zł/QALY), wynoszą odpowiednio [REDACTED]

1.5.2. T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po poprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA)

1.5.2.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

1.5.2.1.1. Zestawienie kosztów

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, kolejno z uwzględnieniem (Tabela 54) i bez uwzględnienia (Tabela 55) instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyla®. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 54. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs CTH.

Składowa kosztu całkowitego [zł]	T-DM1	CTH	Różnica
Leki (T-DM1; CTH)	██████	██████	██████
w tym: koszt trastuzumabu emtanzyny	██████	█	██████
Podanie / przepisanie leków	██████	██████	██████
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	██████	██████	██████
Leczenie działań niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty po progresji choroby	██████	██████	██████
Łączny koszt	██████	32 102	██████

Tabela 55. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)); T-DM1 vs CTH.

Składowa kosztu całkowitego [zł]	T-DM1	CTH	Różnica
Leki (T-DM1; CTH)	██████	██████	██████
w tym: koszt trastuzumabu emtanzyny	██████	█	██████
Podanie / przepisanie leków	██████	██████	██████
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	██████	██████	██████
Leczenie działań niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty po progresji choroby	██████	██████	██████
Łączny koszt	296 891	32 102	264 789

Całkowity dyskontowany koszt leczenia zaawansowanego raka piersi z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi [redacted] (z uwzględnieniem RSS) i 297 tys. zł (bez uwzględnienia RSS) w ramieniu T-DM1 oraz 32 tys. zł u chorych otrzymujących chemioterapię z wyboru lekarza. Najistotniejszą składową kosztu strategii T-DM1 stanowi refundacja produktu Kadcyla®, której udział w całkowitym koszcie leczenia wynosi odpowiednio [redacted] (z uwzględnieniem RSS) i 79% (bez uwzględnienia RSS). Wyższy koszt podania leków, diagnostyki i monitorowania w ramieniu T-DM1 wynika z dłuższego czasu leczenia w stosunku do komparatora. Podobnie, wyższy koszt leczenia po progresji w tej grupie jest konsekwencją wydłużenia przeżycia całkowitego, w tym także przeżycia po progresji choroby, przez co koszty te naliczane są średnio dłużej u pacjentów stosujących produkt Kadcyla®.

1.5.2.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

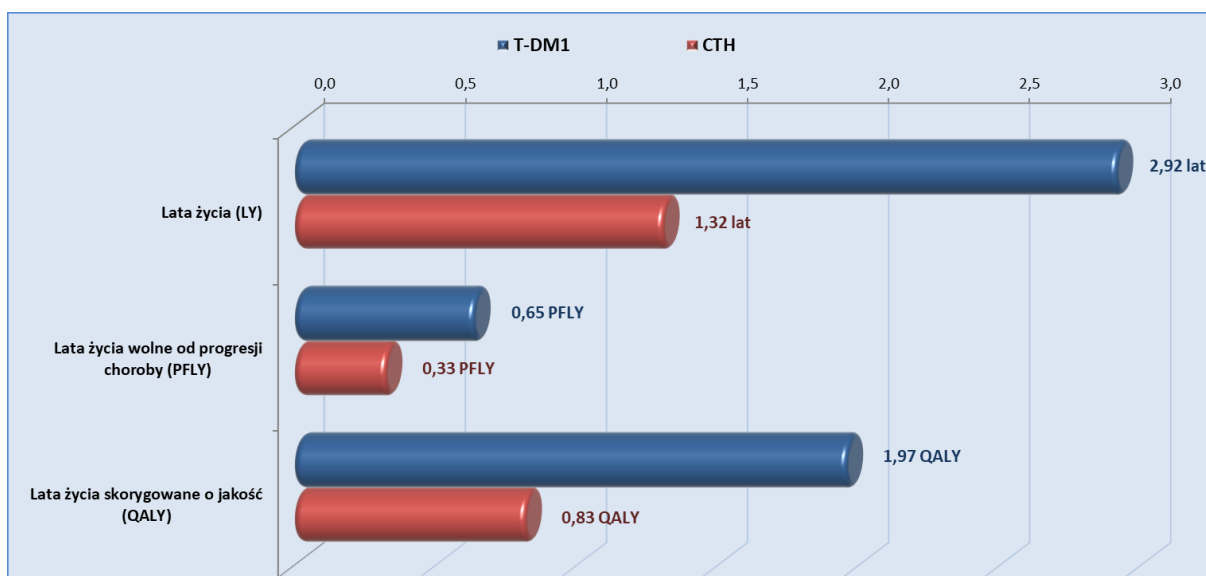
W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi.

Tabela 56. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia zaawansowanego raka piersi; T-DM1 vs CTH.

Wyniki zdrowotne	T-DM1	CTH	różnica
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	1,966	0,827	1,139
Czas przeżycia całkowitego [lata]	2,923	1,315	1,608
Czas wolny od progresji choroby [lata]	0,645	0,332	0,313

Zastosowanie trastuzumabu emtanzyny zamiast leczenia skojarzonego z udziałem lapatynibu i kapecytabiny prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (dyskontowany efekt inkrementalny: 0,313 PFLYG) oraz całkowitego czasu przeżycia (dyskontowany efekt inkrementalny: 1,608 LYG). Dyskontowany efekt zdrowotny terapii T-DM1, wyrażony w dodatkowych latach życia skorygowanych o jakość, wynosi 1,139 QALY.

Wykres 18. Zestawienie wyników zdrowotnych; T-DM1 vs CTH.



Dodatkowo w poniższej tabeli zamieszczono zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej T-DM1 w porównaniu z terapią z wyboru lekarza, pochodzących z badania RCT III fazy TH3RESA i przedstawionych w ramach analizy klinicznej leku Kadcyla® (Kadcyla AKL 2018).

Tabela 57. Podsumowanie wyników analizy klinicznej (badanie TH3RESA).

Analiza	Przeżycie całkowite (OS)				HR (95% CI); p-value
	Mediana OS [miesiące]		Liczba zdarzeń		
	T-DM1	TPC	T-DM1	TPC	
Pierwsza analiza <i>interim</i> – populacja ITT (data odcięcia danych 11.02.2013)	Nie osiągnięto	14,9	61	44	0,552 (95% CI: 0,369; 0,826); p = 0,0034
Analiza ostateczna – populacja ITT (data odcięcia danych 13.02.2015)	22,7	15,8	221	117	0,68 (0,54; 0,85); p = 0,0007
Analiza ostateczna – podgrupa pacjentów stosująca TPC bez udziału trastuzumabu (data odcięcia danych 13.02.2015)	22,7	12,3	221	25	0,43 (0,28; 0,65); p = 0,0007
Analiza wrażliwości z cenzorowaniem pacjentów przechodzących z ramienia TPC na leczenie T-DM1 (data odcięcia danych 13.02.2015)	22,7	15,6	221	b.d.	0,58 (0,43; 0,77); p = 0,0002

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)						
Analiza	Mediana PFS [miesiące]			Liczba zdarzeń		HR (95% CI); p-value
	T-DM1	TPC		T-DM1	TPC	
Populacja ITT (data odcięcia danych 11.02.2013)	6,2	3,3		219	129	0,528 (0,422; 0,661); p < 0,0001
Podgrupa pacjentów stosująca TPC bez udziału trastuzumabu (data odcięcia danych 11.02.2013)	6,2	3,4		219	28	0,428 (0,283; 0,648); p < 0,0001

Odsetek odpowiedzi na leczenie							
Punkt końcowy	T-DM1			TPC			Ocena istotności
	N	n	%	N	n	%	
obiektywna od- powieź	345	108	31%	163	14	9%	MD = 22,7 (95% CI: 16,2; 29,2); p < 0,0001

1.5.2.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (T-DM1 vs CTH)

1.5.2.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

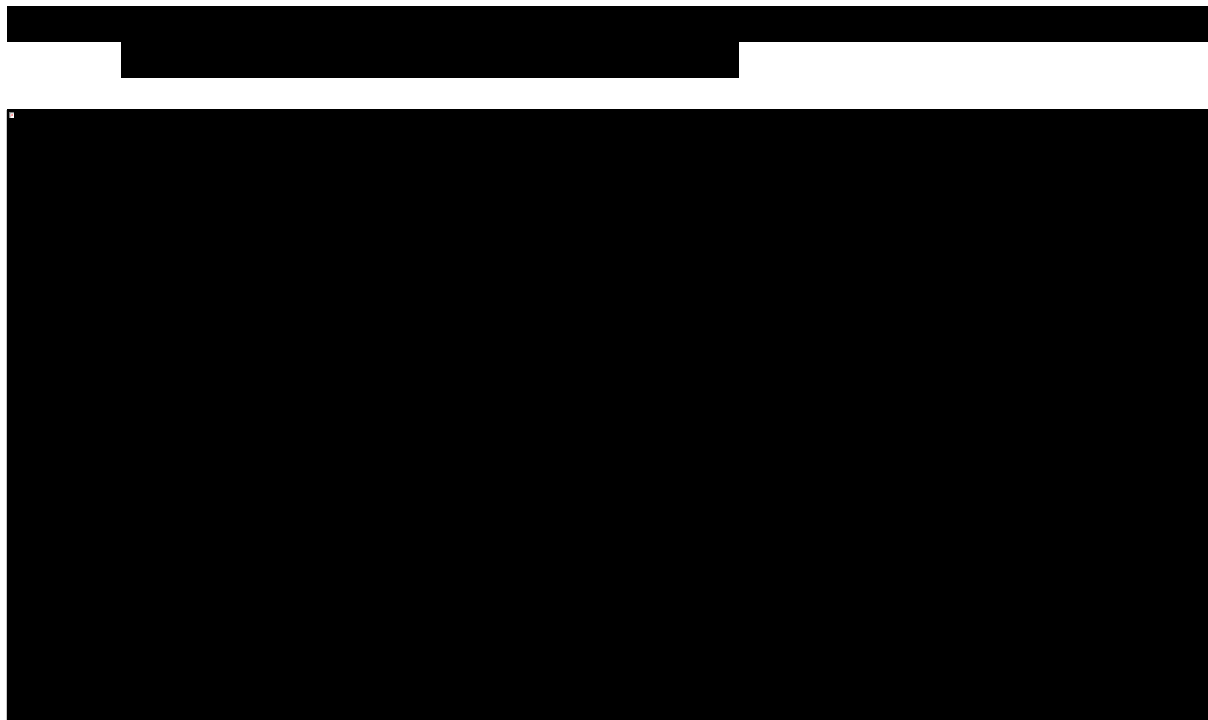
W poniższej tabeli przedstawiono: średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego T-DM1 lub CTH w leczeniu zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania produktu Kadcyla® zamiast schematu CTH oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 58. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs CTH.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)					
T-DM1	██████	1,966	██████	1,139	██████
CTH	██████	0,827			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania trastuzumabu emtanzyny zamiast CTH wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.



Dodatkowy efekt zdrowotny terapii z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny wynosi 1,14 QALY. Całkowite koszty są wyższe [redacted] w ramieniu otrzymującym produkt Kadcyla®.

1.5.2.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono Wyniki analizy kosztów-użyteczności (ICUR) w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

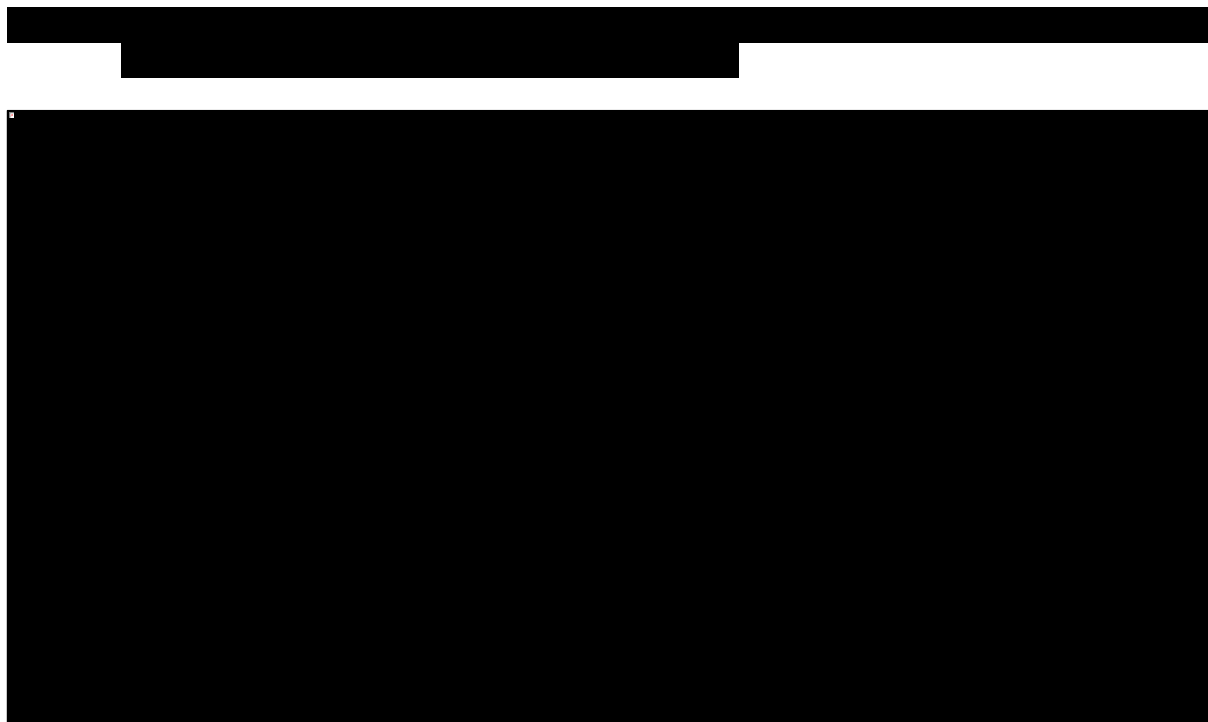
Tabela 59. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)); T-DM1 vs CTH.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)					
T-DM1	[redacted]	1,966	[redacted]	1,139	232 573
CTH	[redacted]	0,827			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania trastuzumabu emtanzyny zamiast CTH wynosi **232 573 zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Dodatkowy efekt zdrowotny terapii T-DM1 wynosi 1,14 QALY. Całkowite koszty są wyższe [redacted] w ramieniu otrzymującym produkt Kadcyla®.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.



Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną trastuzumabu emtanzyny.

1.5.2.3. Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto dostępnych opakowań produktu leczniczego Kadcyla® (fiolki 100 mg oraz 160 mg), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora (chemioterapia z wyboru lekarza) jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (134 514 zł/QALY).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy progowej ceny produktu Kadcyla® (1 fiolka 100 mg i 1 fiolka 160 mg trastuzumabu emtanzyny) dla porównania ze schematem Lap+Kap przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Oszacowanie progowej ceny produktu Kadcyla® (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs CTH.

Produkt leczniczy	Progowa cena zbytu netto [zł]
Kadcyla® 100 mg	[REDACTED]
Kadcyla® 160 mg	[REDACTED]

Ceny zbytu netto produktów leczniczych Kadcyla® 100 mg oraz Kadcyla® 160 mg, przy których koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania T-DM1 zamiast CTH, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce (134 514 zł/QALY), wynoszą odpowiednio [REDACTED].

1.6. Wyniki analizy kosztów efektywności dla zyskanych lat życia

W uzupełnieniu analizy podstawowej kosztów-użyteczności przeprowadzono dodatkowo – zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT 2016 – analizę kosztów-efektywności, gdzie jednostkę efektywności stanowił zyskany rok życia (LYG).

1.6.1. T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem EMILIA)

Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania produktu Kadcyla ze schematem Lap+Kap przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia; T-DM1 vs Lap+Kap.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Analiza z uwzględnieniem RSS					
T-DM1	██████	3,317	██████	0,735	██████
Lap+Kap	██████	2,582			
Analiza bez uwzględnienia RSS					
T-DM1	██████	3,317	██████	0,735	416 401
Lap+Kap	██████	2,582			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastosowania trastuzumabu emtanzyny zamiast schematu Lap+Kap wynosi ██████ w analizie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz **416 401 zł** bez uwzględnienia RSS, z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

1.6.2. T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA)

Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania produktu Kadcyla ze schematem Lap+Kap przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia; T-DM1 vs CTH.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Analiza z uwzględnieniem RSS					
T-DM1	██████	2,923	██████	1,608	██████

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
CTH	■	1,315			
Analiza bez uwzględnienia RSS					
T-DM1	■	2,923	■	1,608	164 671
CTH	■	1,315			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku zastosowania trastuzumabu emtanzyny zamiast CTH wynosi ■ w analizie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz **164 671 zł** bez uwzględnienia RSS, z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

1.7. Wyniki analizy wrażliwości

Celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej kosztów-użyteczności, przeprowadzono deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA) analizę wrażliwości. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

1.7.1. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono:

- zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie (zob. Rozdział 1.7.1);
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (zob. Rozdział 1.7.3).

Zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zamieszczono kolejno dla porównania T-DM1 z Lap+Kap (Tabela 63) oraz z chemioterapią z wyboru lekarza (Tabela 64).

Tabela 63. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości i ich uzasadnienie; porównanie T-DM1 vs Lap+Kap.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Przeżycie całkowite (OS) – model parametryczny	Model gamma	Model log-logistyczny	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)
		Model Weibulla	
		Estymator KM + ekstrapolacja krzywą gamma	
Przeżycie całkowite (OS) – uwzględnienie crossover z ramienia Lap+Kap na T-DM1	Tak	Nie (populacja ITT)	Wariant konserwatywny zakładający brak wpływu przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego na T-DM1 na przeżycie całkowite
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – model parametryczny	Model gamma	Model log-logistyczny	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)
		Model log-normalny	
		Estymator KM + ekstrapolacja krzywą gamma	
Czas pozostawania na leczeniu (TOT)	Model Weibulla	Zgodny z medianą czasu trwania leczenia	W publikacjach do badania EMILIA podawano wyłącznie mediany czasu leczenia. W analizie podstawowej uwzględniono konserwatywnie średni czas leczenia (dłuższy od mediany o ponad 50%) wyznaczony krzywą Weibulla, natomiast w ramach AW uwzględniono mediany.
		Zgodny z czasem przeżycia bez progresji (TOT=PFS)	Progresja choroby stanowi główne kryterium zakończenia leczenia w programie, stąd uznano za zasadne rozważenie wariantu z czasem leczenia równoważnym PFS
Dawkowanie leków	Planowe: T-DM1: 3,6 mg/kg; Lapatynib: 1 250 mg Kapecytabina: 2 000 mg/m ²	[Redacted]	Projekt program lekowego dopuszcza możliwość modyfikacji dawek T-DM1 w przypadku określonych działań niepożądanych, stąd zasadne było założenie dawkowania rzeczywistego z badania RCT w dodatkowym wariantcie
Powierzchnia ciała (BSA)	[Redacted]	[Redacted]	Masa ciała: 95% CI z badania EMILIA

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
i masa pacjentów			Zakres BSA obliczony na podstawie zakresu dla masy ciała (za pomocą wzoru Dubois)
Koszty podania Lap+Kap / cykl 21-dn.	327,72 zł	Oszacowanie minimalne: 108,16 zł	Przy założeniu realizacji świadczenia wyłącznie w warunkach ambulatoryjnych („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”; <i>zał. 1k do NFZ 125/2017</i>)
		Oszacowanie maksymalne: 486,72 zł	Przy założeniu realizacji świadczenia wyłącznie w warunkach hospitalizacji jednodniowej („hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”; <i>zał. 1k do NFZ 125/2017</i>)
Ceny jednostkowe leków (Lap, Kap)	Realne wartości refundacji (z komunikatów NFZ): Lap: 0,210089 zł/mg, Kap: 0,003877 zł/mg	Urzędowe (limity finansowania z obwieszczenia MZ): Lap: 0,258300 zł/mg, Kap: 0,008807 zł/mg	Testowanie wariantu z założeniem cen urzędowych jest uzasadnione niepewnością oszacowań cen opartych na komunikatach NFZ (wartości zmienne w czasie, stanowiące jedynie przybliżenie rzeczywistych cen)
Koszty leczenia po progresji choroby	474,01 zł / cykl tyg. modelu	Oszacowanie minimalne: 195,93 zł Oszacowanie maksymalne: 728,32 zł	W oparciu o minimalne i maksymalne oszacowania zużywanych zasobów dla poszczególnych pacjentów z bazy NFZ (zob. Tabela 99)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	T-DM1: 453,73 zł Lap+Kap: 1 169,18 zł	Oszacowanie minimalne: T-DM1 = 275,92 zł; Lap+Kap = 843,21 zł Oszacowanie maksymalne: T-DM1 = 633,44 zł; Lap+Kap = 1 502,43 zł	W oparciu o odpowiednio dolne i górne granice 95% CI dla częstości AEs w badaniu <i>EMILIA</i>
Użyteczności stanów zdrowia – stan PFS			Przy założeniu odpowiednio dolnej i górnej granicy 95% CI dla współczynnika regresji zmiennej wolnej „Intercept” w wieloczynnikowym modelu użyteczności z badania <i>TH3RESA</i> (zob. Tabela 15)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Użyteczności stanów zdrowia – stan po progresji choroby	[redacted]	[redacted]	Przy założeniu odpowiednio dolnej i górnej granicy 95% CI dla współczynnika regresji zmiennej „progresja” w wieloczynnikowym modelu użyteczności z badania TH3RESA (zob. Tabela 15)
Użyteczności stanów zdrowia – źródło danych	Wieloczynnikowy model regresji w oparciu o dane EQ-5D z badania TH3RESA	Sherrill 2008: PFS – 0,66; progresja – 0,41 Wieloczynnikowy model regresji (Lloyd 2006):	Zakres zmienności przyjęty w oparciu o publikowaną literaturę (zob. Rozdział 3.1)
Dodatkowe naliczenie utraty użyteczności z powodu AEs	Nie	Tak (na podst. modelu Lloyd 2006)	Uzasadnienie w Rozdziale 1.3.10
Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5% koszty – 5%; wyniki – 0% koszty – 0%; wyniki – 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMIT 2016
Horyzont analizy	15 lat	10 lat 20 lat	Uznano, że jest to wystarczający zakres, aby wskazać tendencję zmiany ICUR w zależności od długości horyzontu czasowego

Tabela 64. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości i ich uzasadnienie; porównanie T-DM1 vs CTH.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Przeżycie całkowite (OS) –	Model log-normalny	Model log-logistyczny	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
model parametryczny (T-DM1)		Model Weibulla Estymator KM + ekstrapolacja krzywą wykładniczą	alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)
Przeżycie całkowite (OS) – hazard względny zgonu (T-DM1 vs CTH)	HR = 0,43	Oszacowanie minimalne: HR = 0,28 Oszacowanie minimalne: HR = 0,65	Zakres w oparciu o granice 95% CI dla hazardu względnego zgonu dla porównania T-DM1 z CTH nie zawierającej trastuzumabu
Przeżycie całkowite (OS) i wolne od progresji (PFS) – populacja dla komparatora	CTH nie zawierająca trastuzumabu	Dowolna terapia z wyboru lekarza, z lub bez trastuzumabu (populacja ITT); krzywe OS i PFS dla T-DM1 jak w analizie podstawowej, krzywe OS i PFS dla CTH wyznaczone przy założeniu hazardu względnego T-DM1 vs TPC jak dla populacji ITT badania <i>EMILIA</i> (HR = 0,68 dla zgonu i HR = 0,528 dla PFS)	Wariant konserwatywny zakładający brak wpływu dodania trastuzumabu do CTH na przeżycie
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – model parametryczny	Model Weibulla	Model wykładniczy Model log-normalny Estymator KM + ekstrapolacja krzywą wykładniczą	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)
Czas pozostawania na leczeniu (TOT)	Model Weibulla	Zgodny z medianą czasu trwania leczenia Zgodny z czasem przeżycia bez progresji (TOT=PFS)	W publikacjach do badania <i>TH3RESA</i> podawano wyłącznie mediany czasu leczenia. W analizie podstawowej uwzględniono konserwatywnie średni czas leczenia (dłuższy od mediany o ponad 50%) wyznaczony krzywą Weibulla, natomiast w ramach AW uwzględniono mediany. Progresja choroby stanowi główne kryterium zakończenia leczenia w programie, stąd uznano za zasadne rozważenie wariantu z czasem leczenia równoważnym PFS
Dawkowanie T-DM1	Planowe: T-DM1: 3,6 mg/kg		Projekt program lekowego dopuszcza możliwość modyfikacji dawek T-DM1 w przypadku określonych działań niepożądanych, stąd zasadne było założenie dawkowania rzeczywistego

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
			z badania RCT w dodatkowym wariancie; [redacted]
Powierzchnia ciała (BSA) i masa pacjentów	[redacted]	[redacted]	Masa ciała: 95% CI z badania TH3RESA Zakres BSA obliczony na podstawie zakresu dla masy ciała (za pomocą wzoru Dubois)
Ceny jednostkowe leków	Realne wartości refundacji (z komunikatów NFZ): zob. Tabela 22	Urzędowe (limity finansowania z obwieszczenia MZ) : zob. Tabela 22	Testowanie wariantu z założeniem cen urzędowych jest uzasadnione niepewnością oszacowań cen opartych na komunikatach NFZ (wartości zmienne w czasie, stanowiące jedynie przybliżenie rzeczywistych cen)
Koszty CTH / cykl 21-dn.	506,93 zł	Oszacowanie minimalne: 206,03 zł Oszacowanie maksymalne: 2 203,48 zł	Na poziomie kosztu najtańszej CTH spośród uwzględnionych schematów (monoterapia winorelbiną i.v.; zob. Tabela 27) Na poziomie kosztu najtańszej CTH spośród uwzględnionych schematów (monoterapia winorelbiną p.o.; zob. Tabela 27)
Koszty leczenia po progresji choroby	474,01 zł / cykl tyg. modelu	Oszacowanie minimalne: 195,93 zł Oszacowanie maksymalne: 728,32 zł	W oparciu o minimalne i maksymalne oszacowania zużywanych zasobów dla poszczególnych pacjentów z bazy NFZ (zob. Tabela 99)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	T-DM1: 316,76 zł CTH: 782,08 zł	Oszacowanie minimalne: T-DM1 = 187,68 zł; CTH = 752,28 zł Oszacowanie maksymalne: T-DM1 = 676,25 zł; CTH = 2 132,97 zł	W oparciu o odpowiednio dolne i górne granice 95% CI dla częstości AEs w badaniu TH3RESA
Użyteczności stanów zdrowia – stan PFS	[redacted]	[redacted]	Przy założeniu odpowiednio dolnej i górnej granicy 95% CI dla współczynnika regresji zmiennej wolnej „Intercept” w wieloczynnikowym modelu użyteczności z badania TH3RESA

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
			(zob. Tabela 15)
Użyteczności stanów zdrowia – stan po progresji choroby			Przy założeniu odpowiednio dolnej i górnej granicy 95% CI dla współczynnika regresji zmiennej „progresja” w wieloczynnikowym modelu użyteczności z badania TH3RESA (zob. Tabela 15)
Użyteczności stanów zdrowia – źródło danych	Wieloczynnikowy model regresji w oparciu o dane EQ-5D z badania TH3RESA	Sherrill 2008: PFS – 0,66; progresja – 0,41 Wieloczynnikowy model regresji (Lloyd 2006); Zob. Rozdział 3.3.2	Zakres zmienności przyjęty w oparciu o publikowaną literaturę (zob. Rozdział 3.1)
Dodatkowe naliczenie utraty użyteczności z powodu AEs	Nie	Tak (na podst. modelu Lloyd 2006)	Uzasadnienie w Rozdziale 1.3.10
Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5% koszty – 5%; wyniki – 0% koszty – 0%; wyniki – 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMIT 2016
Horyzont analizy	15 lat	10 lat 20 lat	Uznano, że jest to wystarczający zakres, aby wskazać tendencję zmiany ICUR w zależności od długości horyzontu czasowego

Dla wszystkich uwzględnionych w analizie podstawowej kluczowych danych wejściowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, zdarzenia niepożądane) uzyskano różnice istotne statystycznie w analizie klinicznej (badania *EMILIA* i *TH3RESA*), nie było konieczne przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej (*AOTMiT 2016*).

1.7.2. Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA)

W odróżnieniu od prostej deterministycznej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednoczesne uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu w całym zakresie ich wartości. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1 000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;
- obliczenie podstawowych statystyk (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
 - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
 - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
 - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC*), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, z ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty, nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. Należy mieć przy tym na uwadze, że zmienne określone rozkładem normalnym mogą przyjmować nieograniczone wartości rzeczywiste, w związku z czym zawsze istnieje niezerowe prawdopodobieństwo wylosowania wartości ujemnych, które mogą być nierealistyczne w odniesieniu do takich parametrów jak koszty, zużyte zasoby, użyteczności, prawdopodobieństwa i parametry kliniczno-demograficzne. W takich przypadkach rozkład normalny jest akceptowalny jedynie wówczas, gdy prawdopodobieństwo wylosowania nierealistycznej wartości jest bardzo niskie (nawet w 1000 i więcej próbach symulacji). Alternatywnie można przypisać parametrowi rozkład określony na żądanym, realistycznym przedziale wartości. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym [0; 1] i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (proporcją). Dla parametrów względnych skuteczności, takich jak hazard względny (HR) lub ryzyko względne (RR), obliczanych standardowo przy użyciu metod statystycznych zakładających rozkład normalny na skali logarytmicznej, racjonalnym wyborem jest rozkład logarytmiczno-normalny (*Briggs 2012*). Z kolei parametry o znacznym stopniu niepewności (np. oparte na opinii ekspertów), dla których znane są wartości najbardziej prawdopodobna, minimalna i maksymalna, mogą być opisane za pomocą szczególnej parametryzacji rozkładu beta, tzw. beta-PERT.

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższych tabelach, kolejno dla porównania T-dM1 ze schematem Lap+Kap (zob. Tabela 65) oraz z chemioterapią z wyboru lekarza (zob. Tabela 66).

Tabela 65. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA); T-DM1 vs Lap+Kap.

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
wiek [lata]	52,7	Normalny	średnia = 52,7, SE = 0,35 SE obliczone na podstawie SD (10,9) i liczebności populacji (N=978) w badaniu EMILIA
masa ciała [kg]	█	█	█

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: progresja choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: ≤14 tyg. przed śmiercią	[redacted]	[redacted]	[redacted]
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: 14-28 tyg. przed śmiercią	[redacted]	[redacted]	[redacted]
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: zajęcie narządów trzewnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: ≤3 wcześniejsze linie leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: Intercept	[redacted]	[redacted]	[redacted]
koszt po progresji choroby [zł/tydzień]	474,01 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 3,1339, \beta = 2,8661$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $195,93 + (728,32 - 195,93) \cdot B[0;1]$
koszt zdarzeń niepożądanych – T-DM1	453,73 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 2,9841, \beta = 3,0159$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $275,92 + (633,44 - 275,92) \cdot B[0;1]$
koszt zdarzeń niepożądanych – Lap+Kap	1 169,18 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 2,9669, \beta = 3,0331$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $843,21 + (1 502,43 - 843,21) \cdot B[0;1]$
koszty podania Lap+Kap	327,72 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 3,4800, \beta = 2,5200$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $108,16 + (486,72 - 108,16) \cdot B[0;1]$
Czas leczenia T-DM1	100% *	Gamma	$\alpha = 100, \lambda = 100$ Obliczone przy założeniu zmienności czasu leczenia z SE = 10%

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Czas leczenia Lap+Kap	100% *	Gamma	$\alpha = 100, \lambda = 100$ Obliczone przy założeniu zmienności czasu leczenia z SE = 10%
Współczynniki regresji modelu gamma OS – Intercept	4,7294	Normalny wielowymiarowy	średnia = 4,7294, SE = 0,0633 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 89
Współczynniki regresji modelu gamma OS – Treatment	0,2841	Normalny wielowymiarowy	średnia = 0,2841, SE = 0,0722 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 89
Współczynniki regresji modelu gamma OS – Shape	0,8730	Normalny wielowymiarowy	średnia = 0,8730, SE = 0,0404 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 89
Współczynniki regresji modelu gamma OS – Scale	0,2686	Normalny wielowymiarowy	średnia = 0,2686, SE = 0,1482 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 89
Współczynniki regresji modelu gamma PFS – Intercept	4,7294	Normalny wielowymiarowy	średnia = 3,3763, SE = 0,0686 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 90
Współczynniki regresji modelu gamma PFS – Treatment	0,2841	Normalny wielowymiarowy	średnia = 0,2879, SE = 0,0723 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 90
Współczynniki regresji modelu gamma PFS – Shape	0,8730	Normalny wielowymiarowy	średnia = 0,9903, SE = 0,0382 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 90
Współczynniki regresji modelu gamma PFS – Scale	0,2686	Normalny wielowymiarowy	średnia = 0,0510, SE = 0,1314 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 90

* Zmienna stanowiąca mnożnik podstawowego kosztu leczenia w modelu

Tabela 66. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA); T-DM1 vs CTH.

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
wiek [lata]	53,6	Normalny	średnia = 53,6, SE = 0,43 SE obliczone na podstawie SD (10,5) i liczebności populacji (N=602) w badaniu EMILIA
masa ciała [kg]	████	████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: progresja choroby	████	████████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych	████	████████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: ...	████	████████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
na: ≤14 tyg. przed śmiercią			
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: 14-28 tyg. przed śmiercią	[redacted]	[redacted]	[redacted]
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: zajęcie narządów trzewnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: ≤3 wcześniejsze linie leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
współczynniki regresji modelu użyteczności TH3RESA, zmienna: Intercept	[redacted]	[redacted]	[redacted]
koszt po progresji choroby [zł/tydzień]	474,01 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 3,1339, \beta = 2,8661$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $195,93 + (728,32 - 195,93) \cdot B[0;1]$
koszt zdarzeń niepożądanych – T-DM1	316,76 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 2,7987, \beta = 3,2013$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $129,71 + (530,72 - 129,71) \cdot B[0;1]$
koszt zdarzeń niepożądanych – CTH	782,08 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 2,9681, \beta = 3,0319$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $227,08 + (1\ 349,01 - 227,08) \cdot B[0;1]$
koszty podania CTH	547,56 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 4,0625, \beta = 1,9375$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $108,16 + (757,12 - 108,16) \cdot B[0;1]$
Koszt cyklu CTH	506,93 zł	Beta-PERT	Rozkład B[0;1] na przedziale jednostkowym: $\alpha = 0,9039, \beta = 5,0961$ Przekształcenie na przedział [min; max]: $206,03 + (2\ 203,48 - 206,03) \cdot B[0;1]$
Czas leczenia T-DM1	100% *	Gamma	$\alpha = 16, \lambda = 16$ Obliczone przy założeniu zmienności czasu leczenia z SE = 25%
Czas leczenia CTH	100% *	Gamma	$\alpha = 16, \lambda = 16$ Obliczone przy założeniu zmienności czasu leczenia z SE = 25%

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Współczynniki regresji modelu log-normalnego OS (T-DM1) – Intercept	3,1608	Normalny wielowymiarowy	średnia = 3,1608, SE = 0,0633 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 91
Współczynniki regresji modelu log-normalnego OS (T-DM1) – Log(Scale)	0,0714	Normalny wielowymiarowy	średnia = 0,0714, SE = 0,0546 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 91
Logarytm hazardu względnego OS (T-DM1 vs CTH)	$\text{Ln}(0,43) = -0,844$	Normalny	średnia = -0,844, SE = 0,215 SE obliczono na podstawie 95% CI dla HR (95% CI: 0,28; 0,65)
Współczynniki regresji modelu Weibulla PFS (T-DM1) – Intercept	2,1266	Normalny wielowymiarowy	średnia = 2,1266, SE = 0,0559 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 92
Współczynniki regresji modelu Weibulla PFS (T-DM1) – Log(Scale)	-0,2395	Normalny wielowymiarowy	średnia = -0,2395, SE = 0,0662 Macierz Choleskiego – zob. Tabela 92
Logarytm hazardu względnego PFS (T-DM1 vs CTH)	$\text{Ln}(0,428) = -0,849$	Normalny	średnia = -0,849, SE = 0,211 SE obliczono na podstawie 95% CI dla HR (95% CI: 0,283; 0,648)

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 1 000 prób symulacji Monte Carlo. Wyniki PSA przedstawiono w Rozdziale 1.7.4

1.7.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności

Wyniki AW przedstawiono oddzielnie dla porównania trastuzumabu emtanzyny z Lap+Kap (Rozdział 1.7.3.1.) oraz z CTH z wyboru lekarza (Rozdział 1.7.3.2.).

1.7.3.1. T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem EMILIA)

1.7.3.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii T-DM1,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii T-DM1,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii T-DM1,
- cen zbytu netto produktów Kadcyla® 100 mg i Kadcyla® 160 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (134 514 zł/QALY).

Wyniki zobrazowano ponadto na wykresie, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 67. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs Lap+Kap (z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – T-DM1 [zł]	Koszty – Lap+Kap [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – T-DM1 [QALY]	Efekty – Lap+Kap [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Kadcyla® 100 mg [zł] *	Cena progowa Kadcyla® 160 mg [zł] *
Wariant podstawowy										
OS - model log-logistyczny										
OS - model Weibulla										
OS – KM + ekstrapolacja parametryczna										
OS - bez uwzględnienia crossover										
PFS -model log-logistyczny										
PFS - model log-normalny										
PFS – KM + ekstrapolacja parametryczna										
czas leczenia na poziomie mediany TOT										
czas leczenia zgodny z PFS										
dawki rzeczywiste leków z badania RCT										
min. powierzchnia/masa ciała										
max. powierzchnia/masa ciała										
min. koszt podania Lap+Kap										
max. koszt podania Lap+Kap										
ceny leków z obwieszczenia MZ (urzędowe)										
min. koszty po progresji										
max. koszty po progresji										
min. koszty AE										
max. koszty AE										

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – T-DM1 [zł]	Koszty – Lap+Kap [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – T-DM1 [QALY]	Efekty – Lap+Kap [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Kadcyla® 100 mg [zł] *	Cena progowa Kadcyla® 160 mg [zł] *
min. użyteczności w stanie PFS	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
max. użyteczności w PFS	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
min. użyteczności po progresji	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
max. użyteczności po progresji	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
użyteczności: <i>Sherrill 2008</i>	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
użyteczności: <i>Lloyd 2006</i>	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
Dyskontowanie: 5 i 5%	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
Dyskontowanie: 5 i 0%	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
Horyzont 10 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
Horyzont 20 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Kadcyla®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości proggu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)



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

1.7.3.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii T-DM1,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii T-DM1,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii T-DM1,
- cen zbytu netto produktów Kadcyla® 100 mg i Kadcyla® 160 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (134 514 zł/QALY).

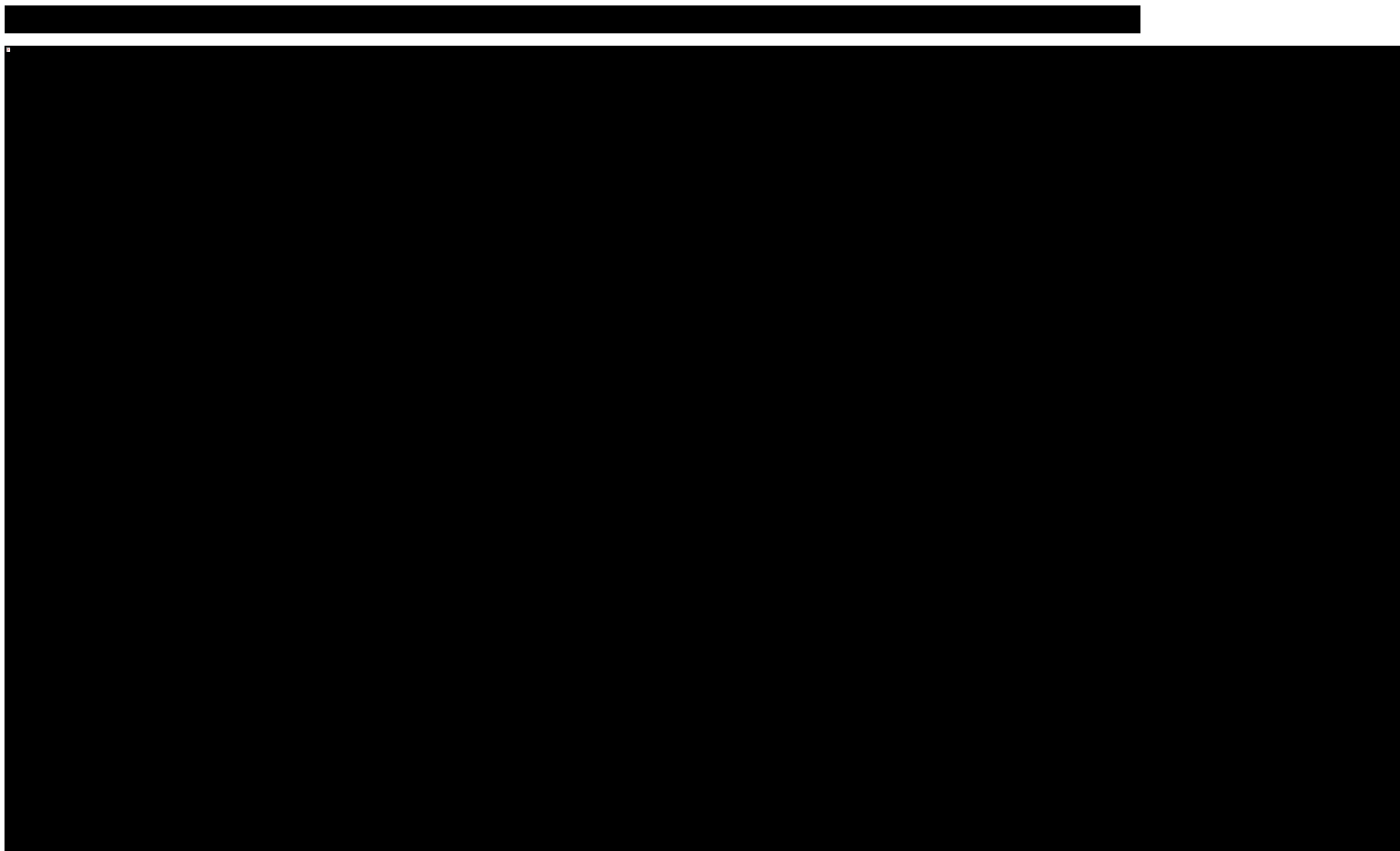
Wyniki zobrazowano ponadto na wykresie, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 68. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs Lap+Kap (bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – T-DM1 [zł]	Koszty – Lap+Kap [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – T-DM1 [QALY]	Efekty – Lap+Kap [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Kadcyla® 100 mg [zł] *	Cena progowa Kadcyla® 160 mg [zł] *
Wariant podstawowy										
OS - model log-logistyczny										
OS - model Weibulla										
OS – KM + ekstrapolacja parametryczna										
OS - bez uwzględnienia crossover										
PFS -model log-logistyczny										
PFS - model log-normalny										
PFS – KM + ekstrapolacja parametryczna										
czas leczenia na poziomie mediany TOT										
czas leczenia zgodny z PFS										
dawki rzeczywiste leków z badania RCT										
min. powierzchnia/masa ciała										
max. powierzchnia/masa ciała										
min. koszt podania Lap+Kap										
max. koszt podania Lap+Kap										
ceny leków z obwieszczenia MZ (urzędowe)										
min. koszty po progresji										
max. koszty po progresji										
min. koszty AE										
max. koszty AE										

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – T-DM1 [zł]	Koszty – Lap+Kap [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – T-DM1 [QALY]	Efekty – Lap+Kap [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Kadcyla® 100 mg [zł] *	Cena progowa Kadcyla® 160 mg [zł] *
min. użyteczności w stanie PFS	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
max. użyteczności w PFS	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
min. użyteczności po progresji	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
max. użyteczności po progresji	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
użyteczności: <i>Sherrill 2008</i>	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
użyteczności: <i>Lloyd 2006</i>	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
Dyskontowanie: 5 i 5%	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
Dyskontowanie: 5 i 0%	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
Horyzont 10 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████
Horyzont 20 lat	████	████	████	████	████	████	████	██	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Kadcyla®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości proggu kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)



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

1.7.3.2. T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po poprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA)

1.7.3.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii T-DM1,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii T-DM1,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii T-DM1,
- cen zbytu netto produktów Kadcyla® 100 mg i Kadcyla® 160 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (134 514 zł/QALY).

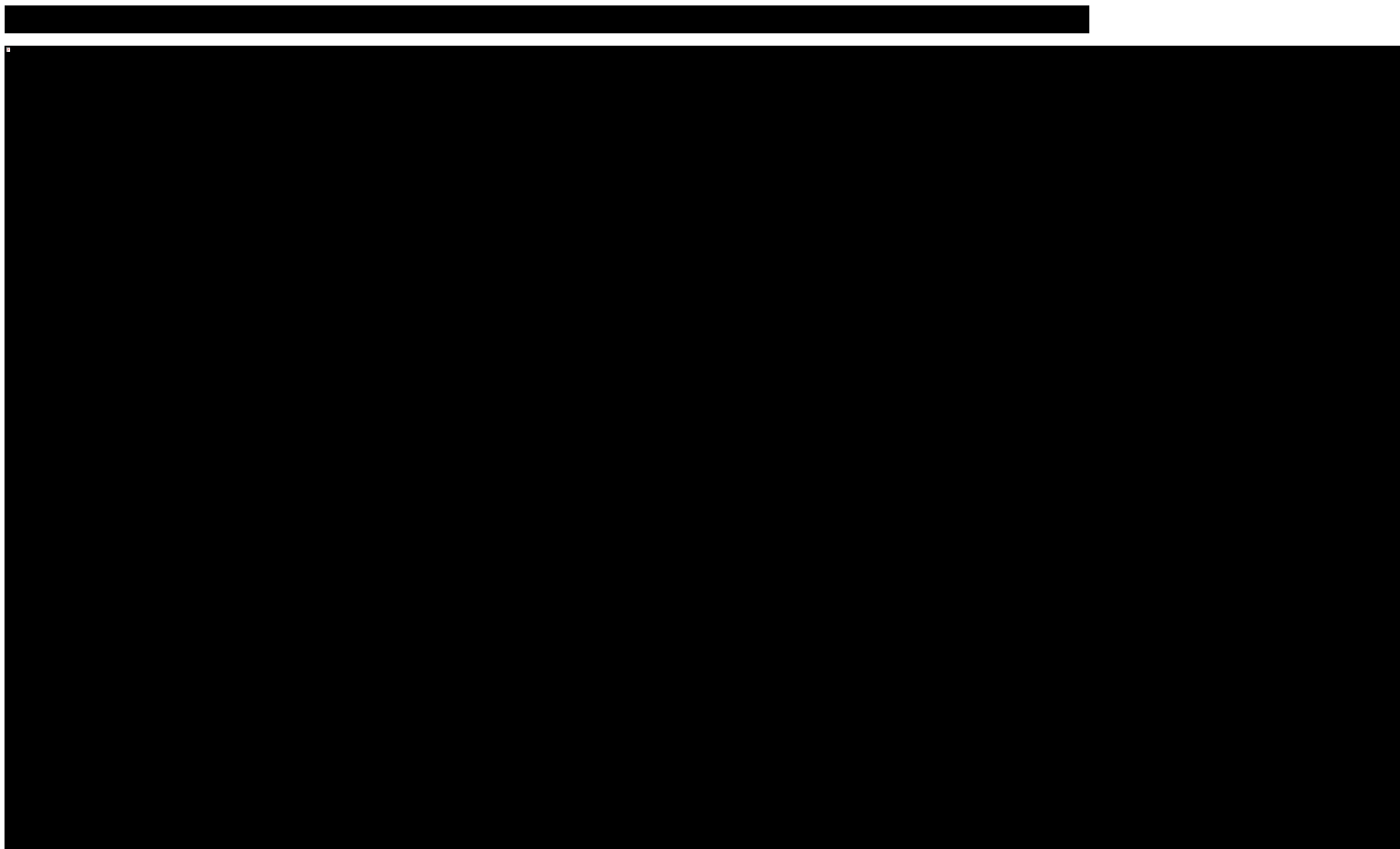
Wyniki zobrazowano ponadto na wykresie, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 69. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs CTH (z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – T-DM1 [zł]	Koszty – CTH [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – T-DM1 [QALY]	Efekty – CTH [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Kadcyla® 100 mg [zł] *	Cena progowa Kadcyla® 160 mg [zł] *
Wariant podstawowy										
OS - model log-logistyczny										
OS - model Weibulla										
OS – KM + ekstrapolacja parametryczna										
OS - min. hazard względny zgonu										
OS - max. hazard względny zgonu										
OS/PFS - populacja ITT										
PFS -model wykładniczy										
PFS - model log-normalny										
PFS – KM + ekstrapolacja parametryczna										
czas leczenia na poziomie mediany TOT										
czas leczenia zgodny z PFS										
dawki rzeczywiste leków z badania RCT										
min. powierzchnia/masa ciała										
max. powierzchnia/masa ciała										
ceny leków z obwieszczenia MZ (urzędowe)										
min. koszty CTH										
max. koszty CTH										
min. koszty po progresji										
max. koszty po progresji										

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – T-DM1 [zł]	Koszty – CTH [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – T-DM1 [QALY]	Efekty – CTH [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Kadcyła® 100 mg [zł] *	Cena progowa Kadcyła® 160 mg [zł] *
min. koszty AE										
max. koszty AE										
min. użyteczności w stanie PFS										
max. użyteczności w PFS										
min. użyteczności po progresji										
max. użyteczności po progresji										
użyteczności: <i>Sherrill 2008</i>										
użyteczności: <i>Lloyd 2006</i>										
uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs										
Dyskontowanie: 5 i 5%										
Dyskontowanie: 5 i 0%										
Brak dyskontowania										
Horyzont 10 lat										
Horyzont 20 lat										

* Cena zbytu netto za opakowanie Kadcyła®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progę kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.7.3.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii T-DM1,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii T-DM1,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii T-DM1,
- cen zbytu netto produktów Kadcyla® 100 mg i Kadcyla® 160 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (134 514 zł/QALY).

Wyniki zobrazowano ponadto na wykresie, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 70. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs CTH (bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – T-DM1 [zł]	Koszty – CTH [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – T-DM1 [QALY]	Efekty – CTH [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Kadcyła® 100 mg [zł] *	Cena progowa Kadcyła® 160 mg [zł] *
Wariant podstawowy										
OS - model log-logistyczny										
OS - model Weibulla										
OS – KM + ekstrapolacja parametryczna										
OS - min. hazard względny zgonu										
OS - max. hazard względny zgonu										
OS/PFS - populacja ITT										
PFS -model wykładniczy										
PFS - model log-normalny										
PFS – KM + ekstrapolacja parametryczna										
czas leczenia na poziomie mediany TOT										
czas leczenia zgodny z PFS										
dawki rzeczywiste leków z badania RCT										
min. powierzchnia/masa ciała										
max. powierzchnia/masa ciała										
ceny leków z obwieszczenia MZ (urzędowe)										
min. koszty CTH										
max. koszty CTH										
min. koszty po progresji										
max. koszty po progresji										

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – T-DM1 [zł]	Koszty – CTH [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – T-DM1 [QALY]	Efekty – CTH [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Kadcyła® 100 mg [zł] *	Cena progowa Kadcyła® 160 mg [zł] *
min. koszty AE	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
max. koszty AE	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
min. użyteczności w stanie PFS	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
max. użyteczności w PFS	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
min. użyteczności po progresji	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
max. użyteczności po progresji	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
użyteczności: <i>Sherrill 2008</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
użyteczności: <i>Lloyd 2006</i>	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
uwzględnienie utraty użyteczności z powodu AEs	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5 i 5%	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dyskontowanie: 5 i 0%	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont 10 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Horyzont 20 lat	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Kadcyła®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progę kosztowej efektywności (134 514 zł/QALY)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.7.4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono zakres zmienności dla poszczególnych składowych kosztu całkowitego oraz dla wyników zdrowotnych (QALY, LY, PFLY), uzyskany w rozważanych wariantach analizy wrażliwości kosztów użyteczności (zob. Tabela 63, Tabela 64).

1.7.4.1. T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem EMILIA)

1.7.4.1.1. Zestawienie kosztów

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztów w wariantach analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71. Zakres wartości składowych kosztów w wariantach analizy wrażliwości (T-DM1 vs Lap+Kap).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	zakres	wariant z RSS		wariant bez RSS	
		T-DM1	Lap+Kap	T-DM1	Lap+Kap
Leki (T-DM1; Lap+Kap)	min	████	████	████	████
	max	████	████	████	████
Podanie / przepisanie leków	min	██	██	██	██
	max	██	██	██	██
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	min	██	██	██	██
	max	██	██	██	██
Leczenie działań niepożądanych	min	█	█	█	█
	max	█	██	█	██
Koszty po progresji choroby	min	████	████	████	████
	max	████	████	████	████

1.7.4.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

Zakres zmienności wyników zdrowotnych w rozważanych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72. Zakres wyników zdrowotnych w wariantach analizy wrażliwości (T-DM1 vs Lap+Kap).

Wyniki zdrowotne	zakres	T-DM1	Lap+Kap
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	min	1,641	1,237

	max	2,470	1,894
Czas przeżycia całkowitego [lata]	min	3,069	2,329
	max	3,616	2,794
Czas wolny od progresji choroby [lata]	min	1,125	0,825
	max	1,210	0,918

1.7.4.2. T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA)

1.7.4.2.1. Zestawienie kosztów

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztów w wariantach analizy wrażliwości z perspektywy płatnika przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73. Zakres wartości składowych kosztów w wariantach analizy wrażliwości (T-DM1 vs CTH).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	zakres	wariant z RSS		wariant bez RSS	
		T-DM1	CTH	T-DM1	CTH
Leki (T-DM1; CTH)	min	■	■	■	■
	max	■	■	■	■
Podanie / przepisanie leków	min	■	■	■	■
	max	■	■	■	■
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	min	■	■	■	■
	max	■	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych	min	■	■	■	■
	max	■	■	■	■
Koszty po progresji choroby	min	■	■	■	■
	max	■	■	■	■

1.7.4.2.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

Zakres zmienności wyników zdrowotnych w rozważanych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Zakres wyników zdrowotnych w wariantach analizy wrażliwości (T-DM1 vs CTH).

Wyniki zdrowotne	zakres	T-DM1	CTH
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	min	1,355	0,552

	max	2,161	1,319
Czas przeżycia całkowitego [lata]	min	2,359	0,919
	max	3,214	2,016
Czas wolny od progresji choroby [lata]	min	0,644	0,323
	max	0,838	0,392

1.7.5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

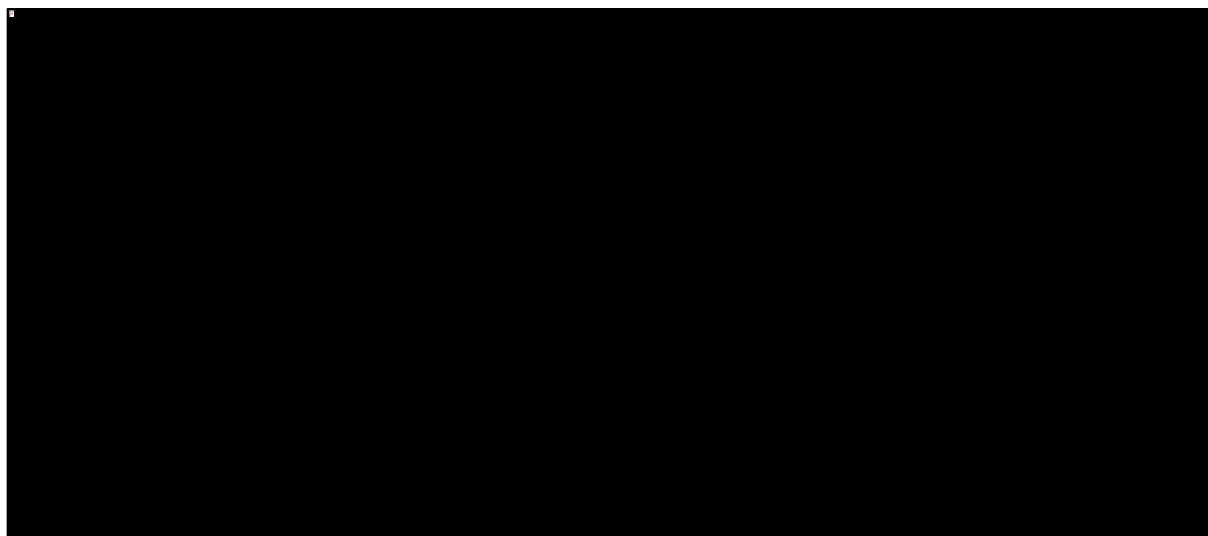
1.7.5.1. T-DM1 vs Lap+Kap (pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem: populacja zgodna z badaniem EMILIA)

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 1 000 prób PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

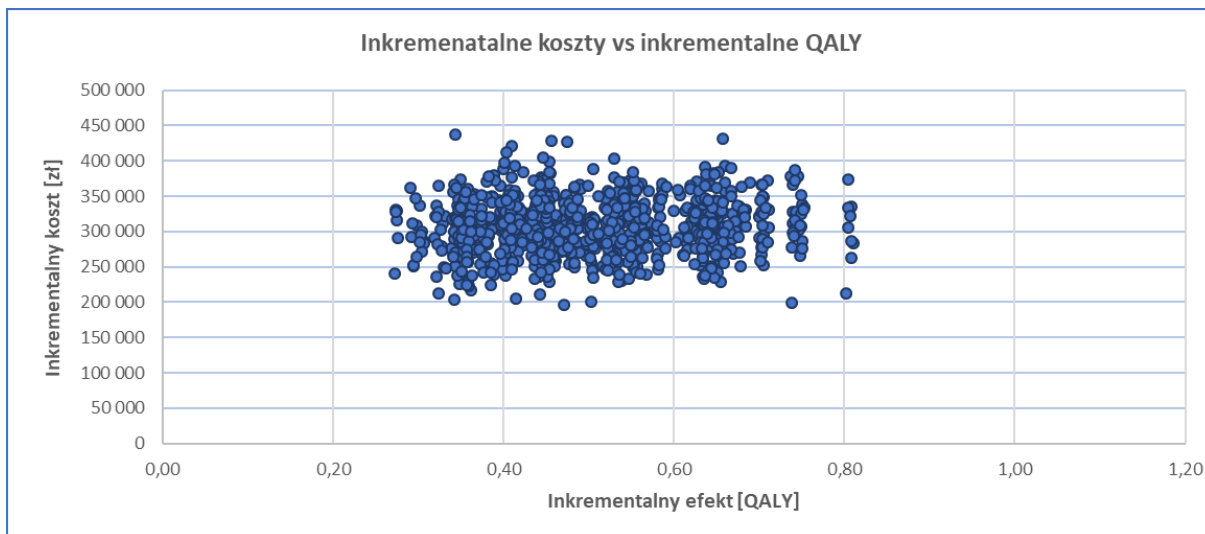
Tabela 75. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs Lap+Kap.

Wariant analizy	Wynik (T-DM1 vs Lap+Kap)	średnia	2,5 percentyl	97,5 percentyl
Z uwzględnieniem RSS	Inkrementalny koszt [zł]	██████	██████	██████
	Inkrementalny efekt [QALY]	0,501	0,305	0,743
	ICUR [zł/QALY]	██████	██████	██████
Bez uwzględnienia RSS	Inkrementalny koszt [zł]	██████	██████	██████
	Inkrementalny efekt [QALY]	0,506	0,321	0,742
	ICUR [zł/QALY]	639 175	395 239	994 816

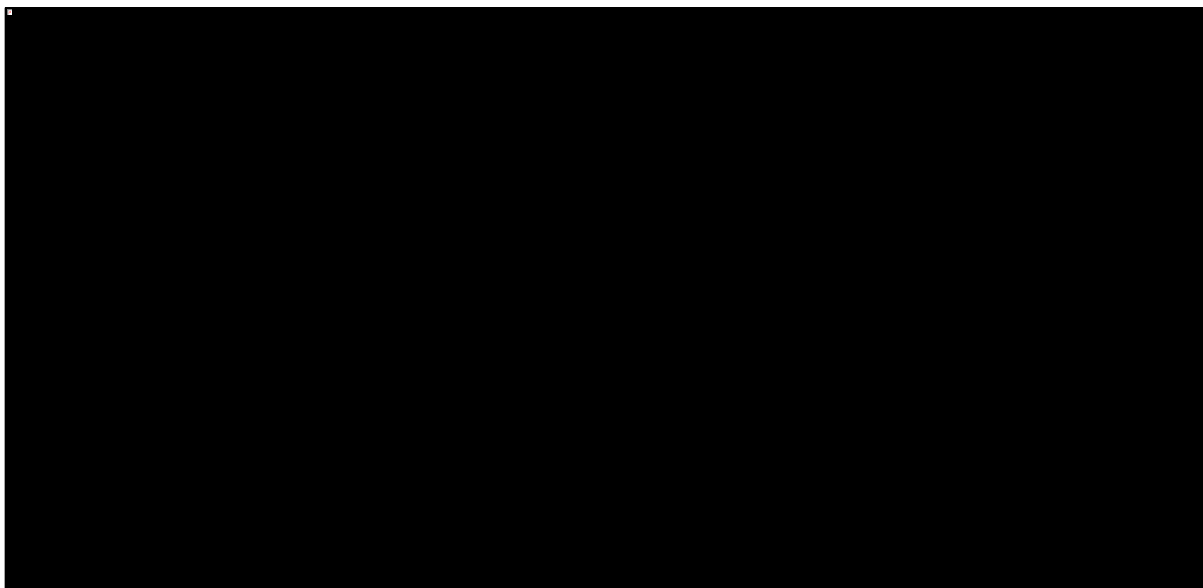
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między T-DM1 a komparatorem, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Kadcyla®.



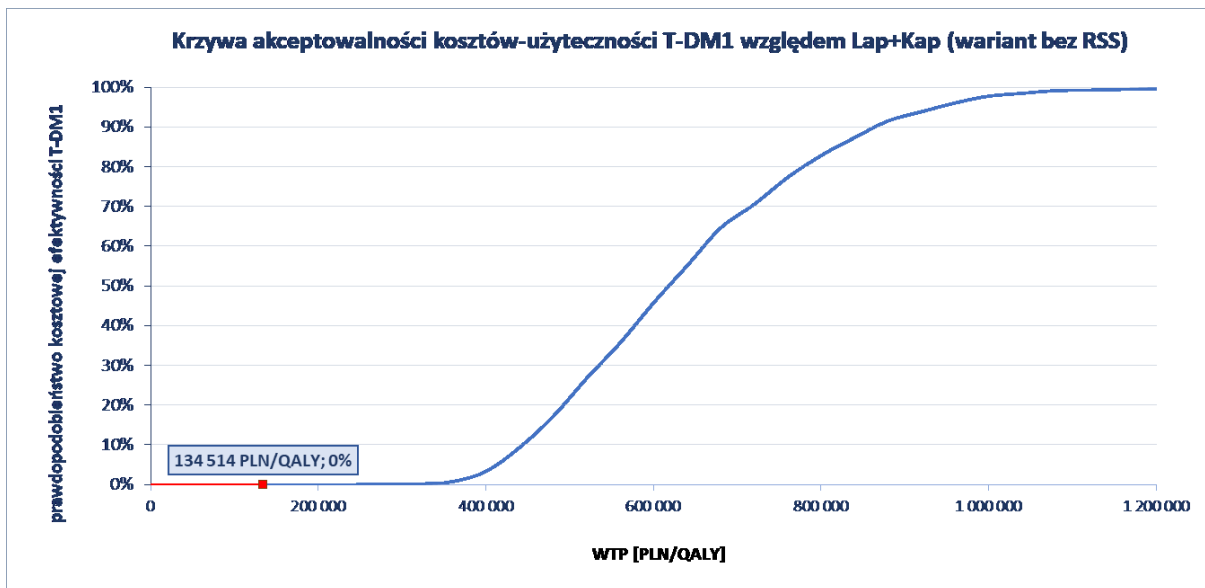
Wykres 19. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; T-DM1 vs Lap+Kap (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)).



Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii T-DM1 względem komparatora (Lap+Kap) jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).



Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności T-DM1 względem Lap+Kap (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (134 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Kadcyla® jest efektywne kosztowo względem Lap+Kap z prawdopodobieństwem [REDACTED]

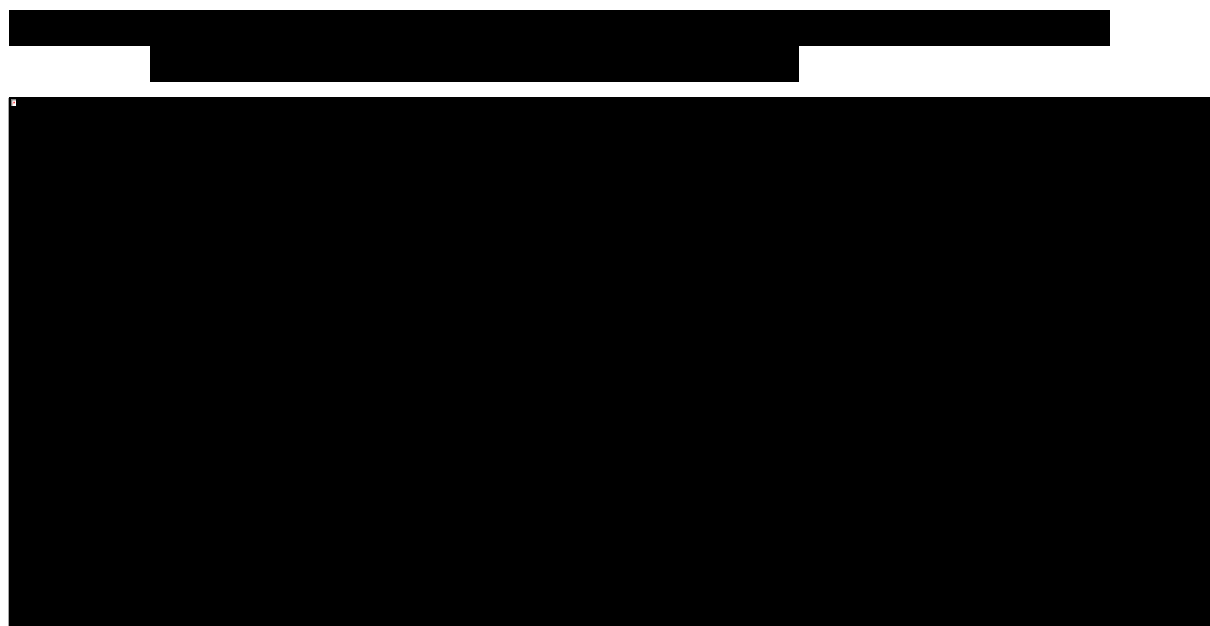
1.7.5.2. T-DM1 vs chemioterapia z wyboru lekarza (pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem: populacja zgodna z badaniem TH3RESA)

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 1 000 prób PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

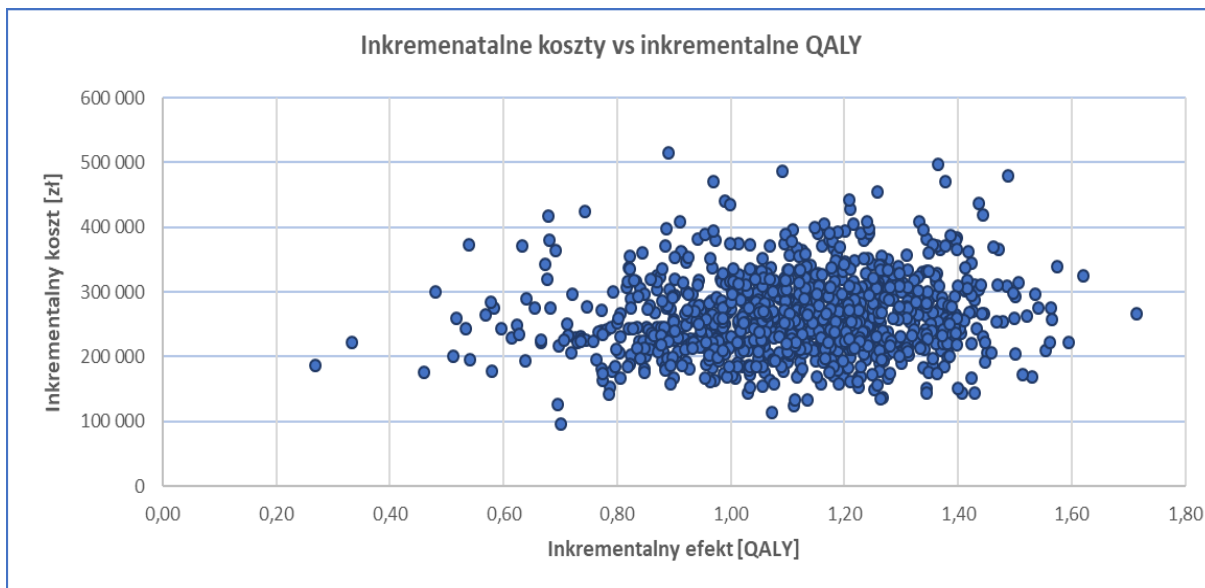
Tabela 76. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs CTH.

Wariant analizy	Wynik (T-DM1 vs CTH)	średnia	2,5 percentyl	97,5 percentyl
Z uwzględnieniem RSS	Inkrementalny koszt [zł]	████████	████████	████████
	Inkrementalny efekt [QALY]	1,120	0,684	1,475
	ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS	Inkrementalny koszt [zł]	████████	████████	████████
	Inkrementalny efekt [QALY]	1,114	0,677	1,463
	ICUR [zł/QALY]	244 612	135 047	426 887

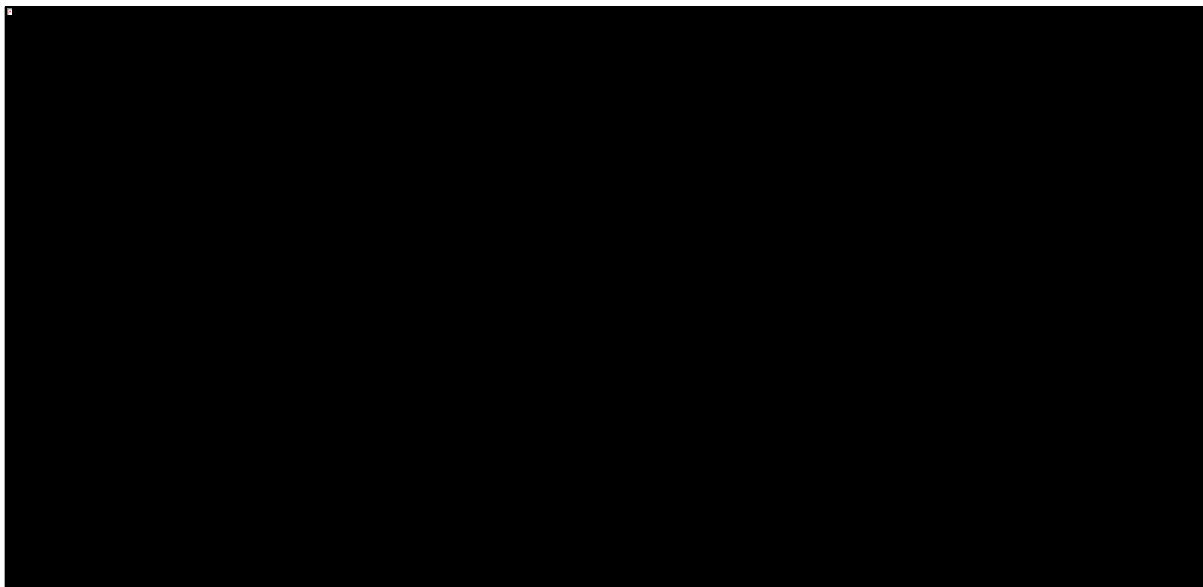
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między T-DM1 a komparatorem, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Kadcyla®.



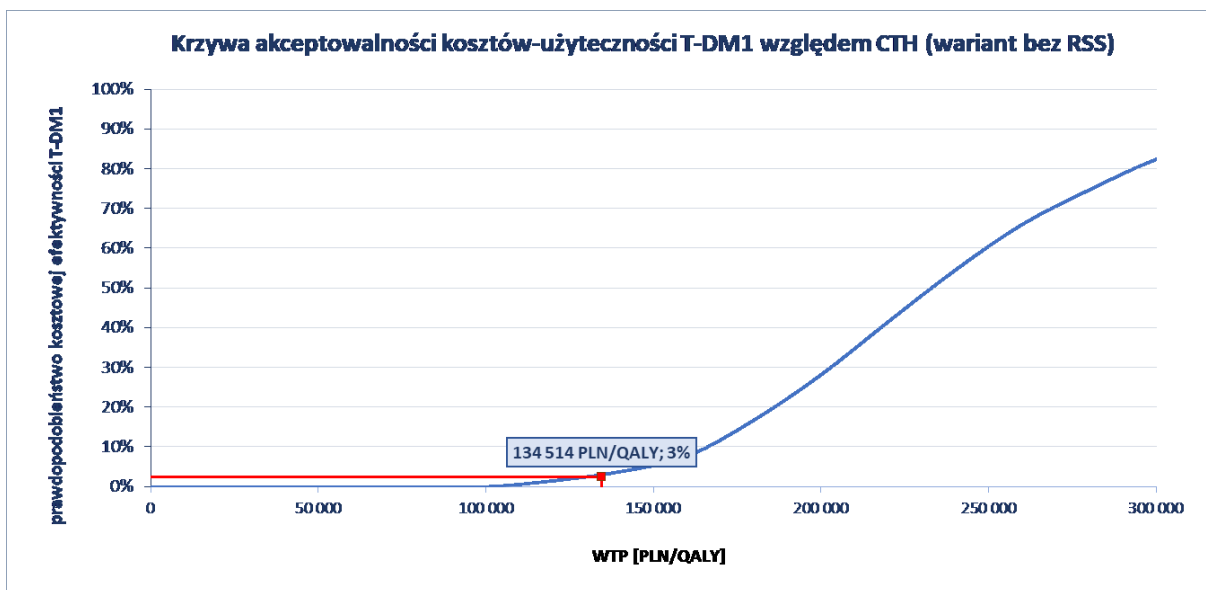
Wykres 21. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; T-DM1 vs CTH (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)).



Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii T-DM1 względem komparatora (CTH) jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).



Wykres 22. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności T-DM1 względem CTH (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (134 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Kadcyla® jest efektywne kosztowo względem CTH z prawdopodobieństwem [REDACTED] oraz z prawdopodobieństwem 3% bez uwzględnienia RSS.

1.8. Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Kadcyla® w monoterapii dorosłych pacjentów z rozpoznaniem HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie, w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu płatnika publicznego w warunkach polskich.

Kluczowe źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej trastuzumabu emtanzyny w modelu ekonomicznej stanowiły dwa duże, randomizowane badania III fazy

- *EMILIA (TDM4370g/BO21977)* z udziałem pacjentów z HER2 dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (LABC) lub przerzutowym rakiem piersi (MBC). Do badania włączono pacjentów nie leczonych uprzednio lapatynibem, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w tym chorych u których leki te stosowano w ramach leczenia uzupełniającego, u których nawrót nowotworu wystąpił w trakcie terapii uzupełniającej lub do 6 miesięcy od jej zakończenia. W badaniu porównano bezpieczeństwo i skuteczność trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) z terapią lapatynibem w połączeniu z kapecytabiną (Lap+Kap).
- *TH3RESA (TDM4997g/BO25734)* z udziałem pacjentów z HER2 dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (LABC) lub przerzutowym rakiem piersi (MBC). Do badania włączono pacjentów poddanych wcześniej terapii lapatynibem i trastuzumabem (w ramach leczenia choroby zaawansowanej) oraz taksanem (na dowolnym etapie leczenia). W badaniu porównano bezpieczeństwo i skuteczność trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) z innym leczeniem systemowym zgodnie z wyborem lekarza (TPC).

Populacja docelowa wnioskowanego programu obejmuje pacjentów o zróżnicowanej liczbie wcześniejszych terapii – w uproszczeniu, badanie kliniczne *EMILIA* dotyczyło głównie 2. linii leczenia choroby zaawansowanej, podczas gdy w badaniu *TH3RESA* trastuzumab emtanzynę stosowano w 3. lub dalszej linii leczenia. Kryteria włączenia do obu badań były rozłączne – do badania *EMILIA* nie włączano chorych leczonych uprzednio lapatynibem, co stanowiło jedno z kryteriów wymaganych w badaniu *TH3RESA*. W związku z faktem, że zarówno wyniki kliniczne, jak i komparator ściśle zależał od statusu uprzedniego leczenia lapatynibem, uzasadnione było przeprowadzenie oddzielnych analiz dla populacji chorych uprzednio nie leczonych (populacja zgodna z *EMILIA* – gł. 2. linia leczenia mBC) i leczonych (populacja zgodna z *TH3RESA* – 3+ linia leczenia mBC). W konsekwencji, analiza podstawowa obejmowała dwa niezależne porównania trastuzumabu emtanzyny: 1) ze schematem Lap+Kap w populacji nie leczonej uprzednio lapatynibem, oraz 2) z chemioterapią z wyboru lekarza w popula-

cji pacjentów z progresją po wcześniejszej terapii lapatynibem, przeprowadzone w oparciu o wyniki odpowiednio badań *EMILIA* i *TH3RESA*.

Ze względu na fakt, że w warunkach polskich nie stosuje się trastuzumabu w sekwencji kolejnych linii leczenia choroby zaawansowanej (zgodnie z zapisami programu, trastuzumab podawany jest do progresji choroby), właściwym komparatorem dla T-DM1 w 3+ linii leczenia mBC (tj. w populacji chorych z progresją po leczeniu trastuzumabem i lapatynibem, zgodnej z badaniem *TH3RESA*) jest chemioterapia z wyboru lekarza nie zawierająca trastuzumabu. W związku z tym, w analizie podstawowej w ramieniu komparatora uwzględniono wyniki przeżycia z badania *TH3RESA* uzyskane w podgrupie pacjentów stosujących terapię z wyboru lekarza (TPC) nie zawierającą TRAS. Podejście to, choć obarczone niepewnością ze względu na niewielką liczebność tej grupy chorych (n=49), wydaje się jednak zasadne ze względu na możliwy wpływ dalszego leczenia trastuzumabem na przeżycie całkowite – istotnie, w analizie w podgrupach badania *EMILIA*, redukcja ryzyka zgonu w ramieniu T-DM1 była znacznie wyższa względem TPC nie zawierającej TRAS (HR = 0,43, różnica median OS = 10,4 mies.) niż w porównaniu z leczeniem z udziałem trastuzumabu (HR = 0,76, różnica median OS = 5,0 mies.; *Krop 2017*).

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W wykorzystanym modelu farmakoekonomicznym wyróżniono standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby - PFS, okres po progresji choroby - PPS, zgon). Zastosowany model, określany w literaturze jako *partitioned survival model* lub model AUC (od *area under the curve* – pole pod krzywą przeżycia), jest bardzo zbliżony do modelu Markowa pod względem struktury wielostanowej. Podejście to nie wymaga jednak – w odróżnieniu od modeli Markowa – obliczania prawdopodobieństw przejść między stanami, gdyż rozkład kohorty w poszczególnych stanach w każdym cyklu jest wyznaczany bezpośrednio w oparciu o przebieg funkcji przeżycia. Przykładowo, wyznaczenie odsetka chorych przebywającego w stanie „zgon” w danym cyklu modelu AUC wymaga jedynie znajomości krzywych OS (odsetek ten stanowi dopełnienie do jedności prawdopodobieństwa przeżycia do określonego cyklu), natomiast w przypadku klasycznego modelu Markowa wymagane jest wprowadzenie prawdopodobieństw zgonu oddzielnie dla stanów przed i po progresji choroby. W niniejszym przypadku, gdzie dostępne były krzywe przeżycia w łącznej grupie, wybór typu modelu nie ma w praktyce żadnego znaczenia dla wyników, dlatego użycie prostszego i intuicyjnego modelu AUC jest w pełni uzasadnione.

Mocną stroną analizy ekonomicznej jest wykorzystanie dużych, randomizowanych badań III fazy: *EMILIA* i *TH3RESA* jako źródła oszacowań najważniejszych parametrów skuteczności i zużycia zasobów w modelu – krzywych przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu trwania leczenia (TOT), częstości zdarzeń niepożądanych oraz charakterystyki demograficznej pacjentów. Badania *EMILIA* i *TH3RESA* charakteryzują się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, a możliwość odniesienia wyników do populacji polskiej jest wzmocniona udziałem ośrodków polskich w obu badaniach – przykładowo w badaniu *EMILIA* uczestniczyło 49 pacjentów polskich, w tym 29 otrzymujących produkt Kadcyla® w sześciu ośrodkach (*CSR EMILIA*).

Głównym ograniczeniem badania *EMILIA* jako źródła danych modelu ekonomicznego był brak pomiaru użyteczności. W związku z powyższym, użyteczności w niniejszej analizie zaczerpnięto z modelu wieloczynnikowego opracowanego w oparciu o dane EQ-5D z badania *TH3RESA*. Należy podkreślić, że pomimo większego zaawansowania choroby przerzutowej u pacjentek w badaniu *TH3RESA* (mediana liczby wcześniejszych terapii choroby zaawansowanej = 4 vs 1 w *EMILIA*), oszacowania użyteczności pochodzące z modelu *TH3RESA* można uznać za reprezentatywne również dla populacji pacjentów nie leczonych uprzednio lapatynibem, gdyż obecność w modelu czynników określających wyjściową charakterystykę kliniczną pacjentów (liczba wcześniejszych terapii, zajęcie narządów trzewnych) umożliwiła dostosowanie oszacowań użyteczności do zaawansowania choroby w żądanej populacji.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych oraz przegląd zagranicznych rekomendacji (zob. Rozdział 1.4).

W pięciu spośród siedmiu publikacji dotyczących zastosowania trastuzumabu emtanzyny w leczeniu zaawansowanego raka piersi, zidentyfikowanych w ramach przeglądu baz medycznych, komparatorem dla T-DM1 była terapia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (*Gor 2015, Kolbin 2017, Le 2015, Le 2016, Romero 2015*); w dwóch badaniach jako dodatkowy komparator przyjęto monoterapię kapecytabiną (*Le 2015, Le 2016*). W dwóch analizach porównywano całe sekwencje leczenia mBC począwszy od 1. linii (T-DM1 uwzględniono jako strategię 2. linii leczenia w ramach dwóch z porównywanych sekwencji), a nie poszczególne schematy (*Diaby 2016* oraz *Diaby 2017*). Ponadto, analizę *Kolbin 2017* przeprowadzono dla szczególnej populacji pacjentek z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Nie zidentyfikowano publikowanych analiz porównujących T-DM1 z chemioterapią w populacji uprzednio leczonej lapatynibem (zgodnej z badaniem *TH3RESA*). Z wyjątkiem analizy kosztów-efektywności *Kolbin 2017*, wszystkie badania były analizami typu kosztów-użyteczności. Badania *Diaby 2016, Gor 2015, Lee 2015* oraz *Le 2016* zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, dodatkowo w *Le 2015* oraz *Le 2016* przedstawiono wyniki uwzględniające perspektywę społeczną. Wyniki zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak z perspektywy społecznej dla Rosji przedstawiono w pracy *Kolbin 2017*. Z kolei w badaniu *Romero 2015* przyjęto perspektywę płatnika publicznego w Hiszpanii, a w badaniu *Diaby 2017* wyniki zostały przedstawione z perspektywy zarówno płatnika publicznego jak i prywatnego w Meksyku.

W analizach porównujących T-DM1 z Lap+Kap, jako główne źródło danych klinicznych wykorzystywano – podobnie jak w niniejszej analizie – badanie rejestracyjne *EMILIA*. Efektywność kosztową trastuzumabu emtanzyny wykazano jedynie w badaniu rosyjskim przeprowadzonym dla szczególnej grupy pacjentów z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (*Kolbin 2017*) – w pozostałych analizach wartość ICUR dla T-DM1 względem Lap+Kap przekraczała ustalony próg opłacalności. Wynik ten jest spójny z niniejszą analizą, choć należy mieć na uwadze, że ze względu na potencjalne różnice cenowe między krajami, porównywanie wyników analiz w różnych systemach ochrony zdrowia jest trudne. Inkrementalny efekt zdrowotny T-DM1 względem Lap+Kap w odnalezionych analizach wynosił 0,3-0,4 QALY i był nieco niższy niż w niniejszej analizie (0,5 QALY).

Ze względu na brak analiz dotyczących oceny opłacalności T-DM1 w 3. i kolejnych liniach leczenia, porównanie wyników niniejszej analizy dla populacji badania *TH3RESA* z innymi opracowaniami nie było możliwe.

1.9. Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Dane przeżycia całkowitego w badaniu *TH3RESA* dla podgrupy TPC nie zawierającej trastuzumabu, wykorzystane w analizie podstawowej dla porównania T-DM1 vs CTH, pochodziły z próby o niewielkiej liczebności ($n = 49$), co zwiększa niepewność oszacowań i oceny rzeczywistego efektu T-DM1 względem tej grupy chorych.
- W modelu ekonomicznym przyjęto stały cykliczny koszt leczenia po wystąpieniu progresji choroby, obliczony na podstawie danych dotyczących rzeczywistego zużycia zasobów opieki zdrowotnej pochodzących z bazy NFZ dostarczonej na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem publikacji dr Adamem Koziarkiewiczem, zawierającej zestawienie kosztów świadczeń dla grupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012. Założenie stałego w czasie kosztu należy uznać za upraszczające, gdyż struktura zużycia poszczególnych rodzajów zasobów zmienia się wraz z postępem choroby (np. w pierwszych miesiącach po progresji większość chorych otrzyma dalsze aktywne leczenie, a w schyłkowym okresie życia zwiększy się udział leczenia paliatywnego i hospicyjnego). Biorąc pod uwagę, że dalsze postępowanie po progresji nie różni się w porównywanych ramionach leczenia, zastosowane podejście uznano za akceptowalne. Ponadto, analiza wrażliwości z założeniem szerokiego zakresu cyklicznego kosztu po progresji nie wykazała jednak znaczącego wpływu tego parametru na wyniki inkrementalne.
- Nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w populacji polskich chorych z zaawansowanym rakiem piersi.

1.10. Wnioski końcowe

Wnioskowany program adresowany jest do ściśle określonej grupy chorych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym HER2-dodatnim rakiem piersi, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia z zastosowaniem trastuzumabu. Populacja docelowa wnioskowanego programu lekowego obejmuje pacjentki o niekorzystnym rokowaniu, ze względu na podtyp, jak i stadium zaawansowania nowotworu, a aktualnie refundowana terapia nie jest skuteczna w wydłużaniu ich życia. W warunkach polskich w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” refundacją ze środków publicznych w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po udokumentowanej progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem objęte są schematy uwzględniające skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (MZ 26/02/2018). Lapatynib z kapecytabiną są zatem jedyną refundowaną opcją terapeutyczną umożliwiającą kontynuację blokady szlaku sygnałowego HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Sytuacja ta generuje silnie niezaspokojone potrzeby pacjentów, biorąc pod uwagę charakter leczenia zaawansowanego raka piersi, zalecenia kliniczne jednoznacznie wskazujące na konieczność kontynuacji blokady HER2 i możliwość w polskich warunkach zastosowania w tym celu jedynie lapatynibu jako jedynej opcji terapeutycznej, po której wyczerpują się dalsze możliwości leczenia anty-HER2. Ponadto ponownie należy podkreślić, że wytyczne jednoznacznie wskazują na trastuzumab emtanzynę jako optymalną opcję po nieskuteczności trastuzumabu w kolejnej, jak i dalszych liniach leczenia (jeżeli wcześniej nie zastosowano).

Poprzedzający ocenę ekonomiczną przegląd systematyczny wykazał, że zastosowanie leku Kadcyla® w rozpatrywanym wskazaniu prowadzi do uzyskania klinicznie istotnych korzyści - w tym wydłużenia przeżycia - przy niższej toksyczności, co potwierdziło wyniki wcześniejszej oceny rejestracyjnej EMA oraz zagranicznych agencji HTA, takich jak HAS, CADTH i SMC. W odniesieniu do ekonomicznej oceny wnioskowanej terapii istotny jest też fakt (podnoszony m.in. przez ekspertów SMC), że przerzutowy rak piersi jest agresywnym podtypem nowotworu, dotyczącym w dużej części kobiet młodych. Zmniejszona toksyczność leczenia umożliwia tej grupie pacjentek, pomimo ciężkiej choroby, powrót do opieki nad dziećmi oraz aktywności zawodowej – co przekłada się na obniżony koszt choroby dla społeczeństwa.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Kadcyla® u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i udokumentowaną progresją po terapii trastuzumabem oraz taksanem stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię terapeutyczną zarówno względem alternatywnej terapii anty-HER2 (Lap+Kap), jak i chemioterapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Finansowanie trastuzumabu emtanzyny u pacjentów z zaawansowanym HER-2 dodatnim rakiem piersi w ramach wnioskowanego programu lekowego pozwoli na wprowadzenie nowego standardu postępowania terapeutycznego – zgodnego z aktualnymi wytycznymi postępowania klinicznego - w grupie chorych o bardzo poważnym rokowaniu, w dużej części młodych kobiet, którym system ochrony zdrowia w Polsce nie oferuje obecnie odpowiednio skutecznego leczenia. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Kadcyla® pozwoli na wydłużenie przeżycia - zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość - chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r., zmniejszy również koszty ponoszone z powodu zaawansowanego raka piersi przez społeczeństwo.

2. Piśmiennictwo

- AGO 2017** Guidelines of the AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. 2017 Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/april-2017/>
Data ostatniego dostępu: 23 styczeń 2018 r.
- AOTM-DS-4351-8/2013** Wniosek o objęcie refundacją leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: zaawansowany rak piersi. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-DS-4351-8/2013. Data ukończenia: 09.12.2013 r.
- AOTMiT 2016** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
- AOTMIT 15/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji a 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji a 160 mg, we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10:C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- AOTMiT 390/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9)
- AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014** Pogłębiona weryfikacja analizy ekonomicznej załączonej do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta pod kątem nowej, pogłębionej propozycji cenowej zaproponowanej przez Wnioskodawcę w piśmie z dnia 14 lutego 2014 r. Załącznik do pisma AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014 z dnia 31.03.2014 r.
- ASCO 2014** American Society of Clinical Oncology. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal Of clinical Oncology Volume 31, number 19, July 1 2014.
Data ostatniego dostępu: 23 styczeń 2018 r.
- Briggs 2012** Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. Value Health. 2012 Sep-Oct;15(6):835-42.
- CADTH 2014** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Trastuzumab emtansine for Metastatic Breast Cancer – Details.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.cadth.ca/trastuzumab-emtansine-metastatic-breast-cancer-details>
Data ostatniego dostępu: 18 wrzesień 2015 r.
- Chauhan 2016** Chauhan P., Yadav R., Kaushal V., Beniwal P. Evaluation of serum biochemical profile of breast cancer patients. International Journal of Medical Research & Health Sciences, 2016, 5, 7:1-7
- ChPL Kadcyla** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kadcyla z dnia 17.07.2017 r.
Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf
Data ostatniego dostępu: 1 luty 2018 r.
- CSR EMILIA** Clinical Study Report –TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab based Therapy – Report No. 1044311, July 2012. Materiał dostarczony przez Zlecającego.
- CSR TH3RESA** Final Clinical Study Report – TDM4997g/BO25734. A Phase III Randomized, Multicenter, Two Arm, Open-Label Trial to Evaluate the Efficacy of Trastuzumab Emtansine Compared with Treatment of Physician’s Choice in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer who have Received at Least Two Prior Regimens of HER2 Directed Therapy. Report

Kadcyla APD 2018	Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. Analiza problemu decyzyjnego, Kraków 2018 r.
Kolbin 2017	Kolbin A, Kurylev A, Balykina Y, Proskurin M. Pharmacoeconomic analysis of trastuzumab emtanzine in patients with metastatic breast cancer and central nervous system metastases. Value Health 2017; 20(9):A438
Kozierkiewicz 2013	Kozierkiewicz A., Baza danych NFZ zawierająca zestawienie kosztów świadczeń dla podgrupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012, materiały nieopublikowane - udostępnione bezpośrednio przez autora. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.
Krop 2014	Krop IE, Kim SB, Gonzales-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15:689-699.
Krop 2017	Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, Hoersch S, Smitt M, Wildiers H. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jun;18(6):743-754.
Le 2015	Le QA, Bae Y. Cost-effectiveness of trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 2015; 33(15)
Le 2016	Le QA, Bae YH, Kang JH. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2): positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2016; 159(3):565-573
Lidgren 2007	Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. Qual Life Res 2007; 16(6):1073-81.
Lloyd 2006	Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2006; 95(6):683-90.
MAHTA 2013	Binowski G, Kalinowska A, Rusek M, Ryczkowski A (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza ekonomiczna, Warszawa 2013.
MAHTA 2013a	Kalinowska A, Rusek M (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa 2013.
MAHTA 2013b	Kalinowska A, Łabęcka D, Orłowska G. Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 – analiza ekonomiczna, Wersja 1.0. Warszawa, 13 listopada 2013 r.
Milne 2006	Milne RJ, Heaton-Brown KH, Hansen P, Thomas D, Harvey V, Cubitt A. Quality-of-life valuations of advanced breast cancer by New Zealand women. Pharmacoeconomics 2006; 24(3):281-92.
Montero 2012	Montero AJ, Avancha K, Glück S, Lopes G. A cost-benefit analysis of bevacizumab in combination with paclitaxel in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2012 Apr;132(2):747-51.
MZ 02/04/2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
MZ 26/02/2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13).
NCCN 2017	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer version 2.2017- April 6, 2017. Data ostatniego dostępu: 23 styczeń 2018 r.
NFZ 30.03.2017	Pismo od Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Znak: DGL.123.2.2017 2017.17369.AUO z dnia 30 marca 2017 r., Warszawa.

- NFZ 114/2017** Zarządzenie NR 114/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
- NFZ 125/2017** Zarządzenie Nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ 48/2015** Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu ZDROWIA z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 54/2017** 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 chemioterapia
- NICE 2014** Breast cancer (HER2 positive, unresectable) - trastuzumab emtansine (after trastuzumab & taxane): final appraisal determination.
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag350/documents>
Data ostatniego dostępu: 18 wrzesień 2015 r.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. Technology appraisal guidance. Published: 19 July 2017.
Data ostatniego dostępu: 22 styczeń 2017 r.
- NICE STA Eribulin 2011** Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Oyee J, Trevor N, Dundar Y, Fleeman N, Davis H, O'Reilly S. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. LRIg, The University of Liverpool, 2011.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13238/55408/55408.pdf> (data dostępu 23.01.2014 r.)
- NICE STA Fulvestrant 2011** Fleeman N, Bagust A, Boland A, Blundell M, Dickson R, Dundar Y, Massey G, Proudlove C, Thorp, N. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. LRIg, The University of Liverpool, 2011.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12967/55981/55981.pdf> (data dostępu 23.01.2014 r.)
- NICE STA Pertuzumab 2013** Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Dickson R, Proudlove C, Dundar Y, O'Reilly S. Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2 positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer: A Single Technology Appraisal. LRIg, The University of Liverpool, 2013.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13815/64817/64817.pdf> (data dostępu 23.01.2014 r.)
- NICE STA Trastuzumab 2010** Fleeman N, Bagust A, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Moonan M, Oyee J, Blundell M, Davis H, Armstrong A and Thorp N. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor positive breast cancer which over-expresses HER2. Liverpool Reviews and Implementation Group, The University of Liverpool, 2010.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12337/52179/52179.pdf> (data dostępu 23.01.2014 r.)
- Parmar 1998** Parmar MK., Torri V., Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Statist. Med.* 17, 2815–2834 (1998)
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2014 PBAC Meeting. Trastuzumab emtansine.
Data ostatniego dostępu: 22 styczeń 2017 r.
- Pickard 2016** Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther.* 2016 Apr;38(4):769-77.
- PPL Kadcyla 2018** Projekt opisu program lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C 50) - trastuzumab emtanzyna.

- PTOK 2014** Jassem J, Krzekowski M, Bobek-Billewicz B, i wsp. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Rak piersi. Aktualizacja na dzień 03.12.2014.
- Rautalin 2017** Rautalin M., Färkkilä N., Sintonen H., Saarto T., Taari K., Jahkola T., Roine RP. Health-related quality of life in different states of breast cancer - comparing different instruments. *Acta Oncol.* 2017 Nov 15:1-7.
- Romero 2015** Romero MP, Marin Gil R. Trastuzumab emtansine in locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report. *Farm Hosp* 2015; 39(3):171-175
- Sherrill 2008** Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(5):711–715.
- Shiroiwa 2017** Shiroiwa T., Fukuda T., Shimozuma K., Mouri M., Hagiwara Y., Kawahara T., Ohsumi S., Hozumi Y., Sagara Y., Ohashi Y., Mukai H. Cost-effectiveness analysis of the introduction of S-1 therapy for first-line metastatic breast cancer treatment in Japan: results from the randomized phase III SELECT BC trial. *BMC Cancer.* 2017 Nov 17;17(1):773.
- Shiroiwa 2017a** Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, Akabane H, Kashiwaba M, Watanabe T, Ohashi Y, Mukai H. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. *Qual Life Res.* 2017 Feb;26(2):445-453..
- Slovacek 2009** Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P, Filip S, Kopecky J. Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative cancer care. *Neoplasma.* 2009;56(6):467-72.
- SMC 2014** Scottish Medicines Consortium. Trastuzumab emtansine (Kadcyla). Dostępne online pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/990_14_trastuzumab_emtansine_Kadcyla/trastuzumab_emtansine_Kadcyla
Data ostatniego dostępu: 22 styczeń 2017 r.
- SMC 2017** Scottish Medicines Consortium. Trastuzumab emtansine, 100 mg and 160 mg, powder for concentrate for solution for infusion (Kadcyla®), 10 march 2017. SMC No (990/14).
Data ostatniego dostępu: 23 styczeń 2018 r.
- Szkulcka-Debek 2014a** Szkulcka-Debek M., Drozd M., Jahnz-Rozyk K., Kiepuska N., Mazurek J., Janowska A., Paprzycki P., Adamczyk-Korbel M., Paluchowska B., Drozd K. An analysis of potential costs of adverse events based on Drug Programs in Poland. *Pulmonology focus. Curr. Issues Pharm. Med. Sci., Vol. 27, No. 1, Pages 32-36*
- Szkulcka-Debek 2014b** Szkulcka-Debek M., Drozd M., Kiepuska N., Janowska A., Paprzycki P., Paluchowska B. An adverse events potential costs analysis based on Drug Programs in Poland. *Dermatology focus. Curr. Issues Pharm. Med. Sci., Vol. 27, No. 3, Pages 183-186*
- The ACTION Study Group 2017** The ACTION Study Group. Health-related quality of life and psychological distress among cancer survivors in Southeast Asia: results from a longitudinal study in eight low- and middle-income countries. *The ACTION Study Group BMC Medicine* (2017) 15:10
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Verma 2012** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91.
- Welslau 2013** Welslau M, Diéras V, Sohn J-H, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, Althaus B, Guardino E, Miles D. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer.* 2013. doi:10.1002/cncr.28465.
- Williamson 2002** Williamson PR, Smith CT, Hutton JL, Marson AG. Aggregate data metaanalysis with time-to-event outcomes. *Statistics in Medicine* 2002, 21:3337-3351.

- Wood 2017** Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported pain severity, pain interference and health status in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer. ESMO Open. 2017 Aug 22;2(3)
- Yousefi 2016** Yousefi M, Najafi S, Ghaffari S, Mahboub-Ahari A, Ghaderi H. Comparison of SF-6D and EQ-5D Scores in Patients With Breast Cancer. Iran Red Crescent Med J. 2016 Jan 20;18(5):e23556.
- Zhou 2009** Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, Walker M, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. Breast Cancer Res Treat. 2009;117(3):577–589.

3. Załączniki

3.1. Przegląd systematyczny publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w *Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT*, przeprowadzono systematyczny przegląd pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych MEDLINE poprzez bazę Pubmed. Przeszukania bazy danych dokonano w dniu 16 stycznia 2018 roku.

Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów:

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

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

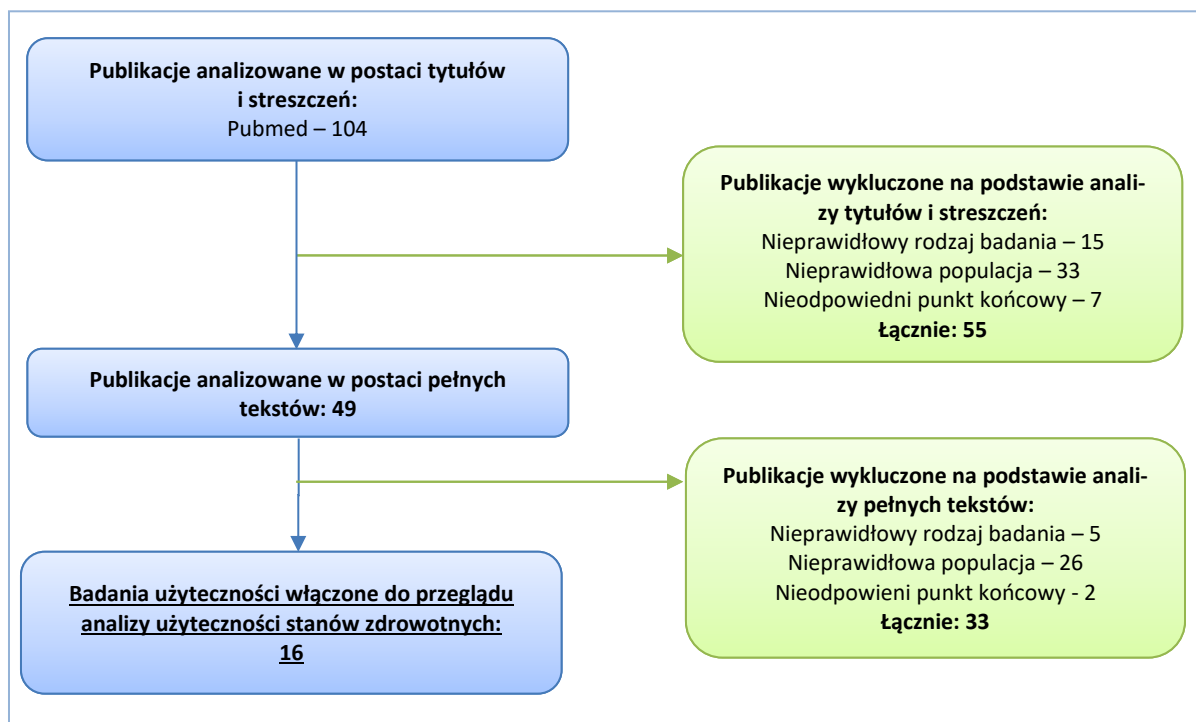
Tabela 77. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (MEDLINE poprzez Pubmed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	(malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND breast[tiab]	318 209
2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	8 549
3	#1 AND #2	104
Data przeszukania bazy danych: 16 stycznia 2018 roku		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **104 wyniki**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **45 publikacji**, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło **23 publikacji**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań

użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 23. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



Do analizy użyteczności stanów zdrowotnych włączano **16 pierwotnych badań użyteczności** spełniający przyjęte kryteria włączenia.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT w poniższej tabeli (

Tabela 78) przedstawiono zidentyfikowane badania użyteczności wraz z ich charakterystyką – metodą pomiaru użyteczności, populacją badaną, szczegółami dotyczącymi ocenianego stanu zdrowia oraz zestawieniem raportowanych użyteczności.

Do przeglądu badań użyteczności zakwalifikowano łącznie 16 publikacje spełniające uprzednio ściśle zdefiniowane kryteria włączenia. We wszystkich badaniach populację docelową, dla której określano wartości użyteczności stanowili chorzy na raka piersi, w różnych stadiach zaawansowania. W większości badań do oceny użyteczności stanów zdrowia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D (15 badań), poza tym w 1 badaniu posłużono się SF-6D.

Tabela 78. Charakterystyka pierwotnych badań użyteczności włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego w bazie medycznej Pubmed.

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
<i>Hildebrandt 2014</i> (Niemcy)	Pierwotny rak piersi (n = 312)	[0,887]			
	Przerzuty odległe (n = 80)	[0,887]	EQ-5D	Kobiety (n = 494) i mężczyźni (n = 3) z rakiem piersi	
	Nawrót (n = 21)	[0,887]			
<i>Färkkilä 2013</i> (Finlandia)	Schyłkowa faza przerzutowego raka piersi (n = 25)	0,447 (0,370)	EQ-5D	Paliatywni rak piersi (n = 27)	
<i>Slovacek 2009</i> (Czechy)	Przerzutowy rak piersi	0,55	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi (n = 41)	
<i>Zhou 2009</i>	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Lap + Kap (n = 0,64)	0,64 (0,258)	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi HER2-dodatni, terapia Lap + Kap (n = 198) lub Kap (n = 201)	
	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap (n = 163)	0,66 (0,240)			
<i>Sherrill 2008</i> (Wielka Brytania)	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap + Lap	okres bez progresji choroby i toksyczności (n = 168)	0,66	Przerzutowy rak piersi z HER2-dodatnim po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, taksanami i/lub trastuzumabem	
		progresja choroby (n = 50)	0,41		
	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap	okres bez progresji choroby i toksyczności (n = 157)	0,66		
		progresja choroby (n = 67)	0,44		
<i>Lidgren 2007</i> (Szwecja)	Przerzutowy rak piersi (n = 65)	0,685 [0,725]	EQ-5D	Rak piersi (n = 361)	
<i>Milne 2006</i> (Nowa Zelandia)	Zaawansowany rak piersi, terapia hormonalna	EQ-5D Wielka Brytania	0,60	EQ-5D Wielka Brytania EQ-5D Nowa Zelandia	Populacja zdrowych kobiet (n = 50)
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,54		
	Zaawansowany rak piersi, silny ból kości wymagający RTH	EQ-5D Wielka Brytania	0,25		
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,31		
	Zaawansowany rak piersi, średnia do ciężkiej hiperkalcemia	EQ-5D Wielka Brytania	-0,52		
		EQ-5D Nowa Zelandia	-0,05		

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
	Zaawansowany rak piersi,, terapia CTH, brak RTH	EQ-5D Wielka Brytania EQ-5D Nowa Zelandia			
		0,51 0,48			
<i>Pickard 2016</i> (Stany Zjednoczone)	Zaawansowany rak piersi	0,75 (0,17)	SF-6D	Zaawansowany rak piersi (n =52)	
<i>Yousefi 2016</i> (Iran)	Uogólniony rak piersi (n=24)	0,552 (0,227)	EQ-5D	Rak piersi (n = 158)	
<i>Shiroiwa 2017a</i> (Japonia)	Pacjentki z rakiem piersi – do 60 miesiąca	0,741 [95% CI: 0,713–0,769]	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi, pacjentki leczone taksanami (n=175)	
	Pacjentki z rakiem piersi – do 30 miesiąca	0,750 [95% CI:0,728–0,772]			
	Przed progresją choroby – do 36 miesiąca	0,781 [95% CI:0,754–0,809]			
	Przed progresją choroby – do 12miesiąca	0,772 [95% CI:0,751–0,792]			
	Po progresji choroby – do 36 miesiąca	0,721 [95% CI:0,698–0744]			
	0-6 miesiąca przed śmiercią	0,621 [95% CI:0,584–0,657]			
	6-12 miesiąca przed śmiercią	0,713 [95% CI:0,688–0,738]			
	ogółem	0,73 (0,29)			
	CTH	0,74 (0,27)			
	Terapia endokrynologiczna	0,73 (0,31)			
<i>Wood 2017</i> (Stany Zjednoczone, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania)	Przerzuty do kości	0,68 (0,34)	EQ-5D-3L	HR+/HER2- zaawansowany / przerzutowy rak piersi	
	Przerzuty wisceralne	0,78 (0,26)			
	Przerzuty do kości i wisceralne	0,62 (0,33)			
		łagodny (wg BPI)			0,81 (0,21)
	Ciężki ból	Umiarkowany (wg BPI)			0,63 (0,27)
		Ciężki (wg BPI)			0,40 (0,45)
		łagodny (wg BPI)			0,78 (0,23)
	Umiarkowany ból	Umiarkowany (wg BPI)			0,57 (0,37)

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
	Ciężki (wg BPI)	0,23 (0,41)		
	Łagodny (wg BPI)	0,81 (0,20)		
	Wpływ bólu na aktywność	Umiarkowany (wg BPI)		
	Ciężki (wg BPI)	0,19 (0,45)		
<i>Shiroiwa 2017</i> (Japonia)	Pierwsza linia leczenia	Terapia S-1 0,764 [95% CI:0,741-0,782]	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi
		Terapia taksanami 0,742 [95% CI:0,0,720-0,764]		
<i>Rautalin 2017</i> (Finlandia)	Przerzutowy rak piersi	0,74 (0,26)	EQ-5D-3L	Przerzutowy rak piersi
	Leczenie paliatywne	0,51 (0,29)		
<i>Hagiwara 2017</i> (Japonia)	Terapia taksanami	0 miesiáce 0,766 (0,156) 3 miesiáce 0,773 (0,153) 6 miesiáce 0,753 (0,160) 12 miesiáce 0,784 (0,184)	EQ-5D-3L	Przerzutowy rak piersi
	Terapia S-1	0 miesiáce 0,768 (0,166) 3 miesiáce 0,813 (0,160) 6 miesiáce 0,806 (0,166) 12 miesiáce 0,848 (0,159)		
<i>The ACTION Study Group 2017</i> (Azja Południowo-Wschodnia)	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)	0,65 (0,24)	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)
<i>Farha 2017</i> (Palestyna)	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)	0,60	EQ-5D-5L	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)

^ oszacowanie własne

3.2. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi (MZ 26/02/2018, DGL 05/02/2018)

Tabela 79. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (lapatynib).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Tyverb, tabl. powl., 250 mg, 70 tabl.	1 290,14	9 486 544,07	45 154 800,00
Tyverb, tabl. powl., 250 mg, 140 tabl.	3 282,23	12 067 236,40	57 439 000,00
łącznie		21 553 780,47	102 593 800,00
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,210089	

Tabela 80. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (kapecytabina).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	4 524,38	109 418,26	40 719 461,99
Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	139,32	8 673,75	2 507 701,80
Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	13 551,68	1 895 285,02	813 100 586,67
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg	0,76	59,84	6 800,00
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg	0,10	43,50	5 800,00
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	374,38	13 515,67	3 369 380,00
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	547,27	98 402,35	32 836 137,50
Ecansya, tabl. powl., 150 mg	601,42	20 532,81	5 412 751,41
Ecansya, tabl. powl., 300 mg	0,00	0,00	0,00
Ecansya, tabl. powl., 500 mg	2 217,89	294 729,64	133 073 322,32
Symloa, tabl. powl., 150 mg	39,08	1 023,75	351 750,00
Xeloda, tabl. powl., 150 mg	1 862,09	144 937,01	16 758 800,00
Xeloda, tabl. powl., 500 mg	8 044,08	3 348 038,47	482 644 790,00
łącznie		5 934 660,07	1 530 787 281,69
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,003877	

Tabela 81. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (winorelbina i.v.).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	694,42	185 628,90	69 441,70
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	778,51	916 684,80	389 257,04
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	328,92	90 348,25	32 892,11
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	789,06	730 767,41	394 532,22
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	8 095,64	195 781,38	80 956,43
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	6 329,60	679 413,08	316 479,88
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	0,00	0,00	0,00
łącznie		2 798 623,82	1 283 559,38
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		2,180362	

Tabela 82. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (winorelbina p.o.).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	31 429,71	5 757 616,10	628 594,20
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	47 432,49	13 037 177,42	1 422 974,58
łącznie		18 794 793,52	2 051 568,78
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		9,161181	

Tabela 83. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (5-fluorouracyl).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	12 660,36	185 778,02	12 660 356,72
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	23 761,15	1 664 276,71	118 805 767,90
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	10 062,32	142 618,59	10 062 315,94

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 457,57	10 148,27	728 784,00
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	37 831,53	2 537 346,80	189 157 643,96
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	337,81	2 433,59	168 905,50
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	11 842,34	723 079,70	59 211 694,20
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5 362,25	71 310,69	5 362 248,45
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	946,82	3 185,68	236 703,75
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	583,50	17 346,89	1 458 761,20
łącznie		5 357 524,93	397 853 181,62
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,013466	

Tabela 84. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (docetaksel).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	2 146,57	47 692,86	42 931,48
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	2 535,71	168 511,38	202 856,84
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	4 124,75	400 548,02	577 465,27
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	4 780,15	559 194,01	764 824,36
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5 818,79	107 111,56	116 375,88
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	7 880,01	501 870,66	630 400,55
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	9 427,88	146 864,64	188 557,62
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	8 361,50	544 107,95	668 919,92
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5 486,62	577 255,91	877 858,93
łącznie		3 053 156,98	4 070 190,85

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,750126	

Tabela 85. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (paklitaksel).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	3 725,31	522 081,36	2 235 186,86
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	6 616,86	233 404,78	661 685,57
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	2,63	90,06	395,00
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	4 689,81	380 562,95	1 406 944,42
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	15 015,98	669 632,14	1 501 597,77
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	2 699,81	161 513,52	404 971,02
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 880,63	28 999,43	56 419,02
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	14 510,26	1 492 021,07	4 353 078,29
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	12 560,06	472 108,28	1 256 006,15
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	3 121,37	50 668,04	93 641,06
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	10 853,36	1 174 523,72	3 256 006,67
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 201,49	255 351,78	720 893,68
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	480,35	28 573,93	72 052,78
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 214,08	85 744,70	121 408,03
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	480,05	59 872,80	124 812,50
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	580,63	11 478,71	17 419,00
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 582,38	388 514,39	474 714,15

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
łącznie		6 015 141,66	16 757 231,98
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,358958	

Tabela 86. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (gemcytabina).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	8,39	463,27	8 390,00
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	7,61	944,54	15 210,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	18 248,95	869 782,65	18 248 954,19
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	944,89	60 400,36	1 417 333,95
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	8 326,22	114 129,77	1 665 243,62
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	8 760,79	749 805,72	17 521 578,31
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	15 425,37	729 759,23	15 425 373,59
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	9 063,28	130 522,86	1 812 655,41
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	14 074,65	1 381 400,96	28 149 297,38
łącznie		4 037 209,36	84 264 036,45
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,047911	

Tabela 87. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (karboplatyna).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	61,72	16 612,71	61 718,00
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	6,61	267,48	991,90
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	4 190,02	446 299,29	1 885 509,35

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	7 793,89	1 228 531,47	4 676 331,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10,00	258,50	500,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	8,73	396,14	1 310,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	103,72	11 347,82	46 674,01
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	11 032,87	404 459,91	1 654 930,38
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	17 175,75	1 705 238,85	7 729 089,15
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	6 235,32	81 143,97	311 766,06
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	8 712,73	1 100 741,11	5 227 640,47
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	3 807,36	144 356,83	571 103,77
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	8 933,53	890 894,88	4 020 090,15
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	2 336,44	34 772,05	116 822,15
łącznie		6 065 321,01	26 304 476,39
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,230581	

3.3. Parametry analizy wrażliwości

3.3.1. Parametry rozkładów wielowymiarowych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Tabela 88. Macierz Choleskiego dla współczynników regresji modelu użyteczności TH3RESA.

	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7
x_1	0,024679	0	0	0	0	0	0
x_2	0,001314	0,023583	0	0	0	0	0
x_3	-0,00098	-0,00757	0,078561	0	0	0	0
x_4	-0,00455	-0,00199	0,001558	0,043368	0	0	0
x_5	-0,00342	0,001397	-0,00022	0,00222	0,024569	0	0
x_6	-0,00056	0,000253	-0,00128	0,002027	0,001395	0,020412	0
x_7	-0,01642	-0,00705	-0,00085	-0,00482	-0,01986	-0,00817	0,010007

Oznaczenia zmiennych: x_1 - progresja choroby, x_2 - hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych, x_3 - ≤14 tyg. przed śmiercią, x_4 - 14-28 tyg. przed śmiercią, x_5 - zajęcie narządów trzewnych, x_6 - ≤3 wcześniejsze linie leczenia, x_7 – Intercept (wyraz wolny regresji).

Tabela 89. Macierz Choleskiego dla współczynników regresji modelu gamma OS (T-DM1 vs Lap+Kap).

	Intercept	Treatment	Scale	Shape
Intercept	0,0633	0,0000	0,0000	0,0000
Treatment	-0,0314	0,0649	0,0000	0,0000
Scale	-0,0144	-0,0165	0,0339	0,0000
Shape	0,0950	0,0835	-0,0487	0,0599

Związek między współczynnikami regresji modelu a parametrami modelu gamma omówiono w Rozdziale 3.6.4

Tabela 90. Macierz Choleskiego dla współczynników regresji modelu gamma PFS (T-DM1 vs Lap+Kap).

	Intercept	Treatment	Scale	Shape
Intercept	0,0686	0,0000	0,0000	0,0000
Treatment	-0,0277	0,0667	0,0000	0,0000
Scale	-0,0118	-0,0077	0,0355	0,0000
Shape	0,0884	0,0610	-0,0432	0,0620

Związek między współczynnikami regresji modelu a parametrami modelu gamma omówiono w Rozdziale 3.6.4

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

3.4. Liczba dni podania CTH w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych

Tabela 94. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (CTH).

Schemat	Dawka	Schemat podawania	Dni podania i.v. / cykl	Dni podania p.o. / cky
NF (schemat 1)	Winorelbina (VRB): 25 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	2	-
	5-fluorouracyl (FU) : 500 mg/m ²	Dzień 1. i 8.		
NF (schemat 2)	Winorelbina (VRB) : 25 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	2	-
	Kapecytabina: 950 mg/m ²	2x dziennie, dzień 1-14		
DC	Docetaksel (DXL) : 75 mg/m ²	Dzień 1.	1	-
	Kapecytabina: 950 mg/m ²	2x dziennie, dzień 1-14		
PG	Paklitaksel (PXL) : 175 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	2	-
	Gemcytabina (GEM) : 1 250 mg/m ²	Dzień 1. i 8.		
KG	Karboplatyna: AUC2 *	Dzień 1. i 8.	2	-
	Gemcytabina (GEM) : 1 250 mg/m ²	Dzień 1. i 8.		
Kapecytabina	Kapecytabina: 2 500 mg/m ²	2 dawki x 1 250 mg/m ² , dzień 1-14	-	1
VRB (i.v.)	Winorelbina (VRB) : 25-30 mg/m ²	W dniach 1-14	2	-
VRB (p.o.)	Winorelbina (VRB) : 60-80 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	-	1
Średnia			1,38	0,25

3.5. Współczynniki regresji modeli przeżycia z badania *EMILIA*

Tabela 95. Współczynniki regresji w analizie przeżycia (OS, PFS) dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap.

Rozkład	INTERCEPT	TREAT	SCALE	SHAPE
OS (model z uwzględnieniem crossover w ramieniu Lap+Kap) – analiza podstawowa				
Weibulla	4,9425	0,2967	0,6884	-
Wykładniczy	5,0181	0,3001	1,0000	-
Log-logistyczny	4,6545	0,2565	0,5353	-
Log-normalny	4,6372	0,2897	0,9383	-
Uogólniony gamma	4,7294	0,2841	0,8730	0,2686
OS (model bez uwzględnienia crossover w ramieniu Lap+Kap) – analiza wrażliwości				
Weibulla	5,0443	0,2007	0,7284	-
Wykładniczy	5,0722	0,2430	1,0000	-
Log-logistyczny	4,6974	0,2153	0,5504	-
Log-normalny	4,6811	0,2504	0,9588	-
Uogólniony gamma	4,7512	0,2384	0,9231	0,1748
PFS				
Weibulla	3,7040	0,3607	0,7893	-
Wykładniczy	3,7298	0,3919	1,0000	-
Log-logistyczny	3,3472	0,3029	0,5782	-
Log-normalny	3,3583	0,2831	0,9992	-
Uogólniony gamma	3,3763	0,2879	0,9903	0,0510

* krzywe PFS dopasowano łącznie, stąd wartości parametru kształtu (gamma) oraz przesunięcia (delta) są jednakowe dla obu ramion leczenia

** krzywe PFS dopasowano łącznie, stąd wartości AIC i BIC odnoszą się do obu grup (wspólny model, gdzie interwencja stanowiła jedną ze zmiennych towarzyszących)

3.6. Parametryzacja modeli przeżycia (OS i PFS; T-DM1 vs Lap+Kap)

3.6.1. Rozkład Weibulla

Ogólna postać funkcji przeżycia Weibulla, opisywanej przez parametr kształtu γ i parametr skali λ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = e^{-\lambda t^\gamma},$$

gdzie $S(t)$ oznacza skumulowaną proporcję chorych dożywających czasu t .

Jako że w programie statystycznym dopasowywano modele AFT (z ang. *accelerated failure time*) z inną parametryzacją niż przedstawiona powyżej (wyraz wolny *INTERCEPT*, nachylenie *SCALE* regresji oraz efekt badanej interwencji *TREAT*), parametry γ i λ dla każdej z porównywanych interwencji (T-DM1, Lap+Kap) wyznaczano ze współczynników regresji przy użyciu przekształceń

$$\lambda_{LapKap} = e^{-\frac{INTERCEPT}{SCALE}}, \lambda_{TDM1} = e^{-\frac{INTERCEPT+TREAT}{SCALE}} \text{ oraz } \gamma_{LapKap} = \gamma_{TDM1} = \frac{1}{SCALE}.$$

Modelowanie przeżycia w obu ramionach badania *EMILIA* przeprowadzono łącznie (tj. parametry dopasowanych krzywych estymowano jednocześnie dla połączonego zbioru danych przeżycia z obu ramion, przyjmując rodzaj leczenia jako zmienną objaśniającą modelu, kodowaną jako $TREAT = 0$ dla Lap+Kap i 1 dla T-DM1). W konsekwencji, wartości parametrów kształtu γ są jednakowe w obu grupach.

3.6.2. Rozkład logarytmiczno-normalny

Ogólna postać logarytmiczno-normalnej funkcji przeżycia z parametrami γ i λ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \lambda}{\gamma}\right),$$

gdzie $S(t)$ oznacza skumulowaną proporcję chorych dożywających czasu t , a Φ – dystrybuantę standardowego rozkładu normalnego.

Jako że w programie statystycznym dopasowywano modele AFT (z ang. *accelerated failure time*) z inną parametryzacją niż przedstawiona powyżej (wyraz wolny *INTERCEPT*, nachylenie *SCALE* regresji oraz efekt badanej interwencji *TREAT*), parametry γ i λ dla każdej z porównywanych interwencji (T-DM1, Lap+Kap) wyznaczano ze współczynników regresji przy użyciu przekształceń

$$\lambda_{LapKap} = INTERCEPT, \lambda_{TDM1} = INTERCEPT + TREAT \text{ oraz } \gamma_{LapKap} = \gamma_{TDM1} = SCALE.$$

Modelowanie przeżycia w obu ramionach badania *EMILIA* przeprowadzono łącznie (tj. parametry dopasowanych krzywych estymowano jednocześnie dla połączonego zbioru danych przeżycia z obu ramion, przyjmując rodzaj leczenia jako zmienną objaśniającą modelu, kodowaną jako $TREAT = 0$ dla Lap+Kap i 1 dla T-DM1). W konsekwencji, wartości parametrów kształtu γ są jednakowe w obu grupach.

3.6.3. Rozkład log-logistyczny

Ogólna postać log-logistycznej funkcji przeżycia z parametrami γ i λ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = \frac{1}{1 + \lambda t^\gamma},$$

gdzie $S(t)$ oznacza skumulowaną proporcję chorych dożywających czasu t .

Jako że w programie statystycznym dopasowywano modele AFT (z ang. *accelerated failure time*) z inną parametryzacją niż przedstawiona powyżej (wyraz wolny *INTERCEPT*, nachylenie *SCALE* regresji oraz efekt badanej interwencji *TREAT*), parametry γ i λ dla każdej z porównywanych interwencji (T-DM1, Lap+Kap) wyznaczano ze współczynników regresji przy użyciu przekształceń

$$\lambda_{LapKap} = e^{-\frac{INTERCEPT}{SCALE}}, \lambda_{TDM1} = e^{-\frac{INTERCEPT+TREAT}{SCALE}} \text{ oraz } \gamma_{LapKap} = \gamma_{TDM1} = \frac{1}{SCALE}.$$

Modelowanie przeżycia w obu ramionach badania *EMILIA* przeprowadzono łącznie (tj. parametry dopasowanych krzywych estymowano jednocześnie dla połączonego zbioru danych przeżycia z obu ramion, przyjmując rodzaj leczenia jako zmienną objaśniającą modelu, kodowaną jako $TREAT = 0$ dla Lap+Kap i 1 dla T-DM1). W konsekwencji, wartości parametrów kształtu γ są jednakowe w obu grupach.

3.6.4. Rozkład uogólniony gamma

Ogólna postać uogólnionej funkcji przeżycia gamma z parametrami γ , λ i δ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = \begin{cases} 1 - \Gamma(\lambda t^\delta; \gamma; 1) & \text{dla } \delta > 0 \\ \Gamma(\lambda t^\delta; \gamma; 1) & \text{dla } \delta \leq 0 \end{cases},$$

gdzie $S(t)$ oznacza skumulowaną proporcję chorych dożywających czasu t , a $\Gamma(x; a; b)$ - dystrybuantę rozkładu gamma o parametrach a i b w punkcie x .

Jako że w programie statystycznym dopasowywano modele AFT (z ang. *accelerated failure time*) z inną parametryzacją niż przedstawiona powyżej (wyraz wolny *INTERCEPT*, nachylenie *SCALE*, kształt *SHAPE* oraz efekt badanej interwencji *TREAT*), parametry γ , λ i δ dla każdej z porównywanych interwencji (T-DM1, Lap+Kap) wyznaczano ze współczynników regresji przy użyciu przekształceń

$$\lambda_{LapKap} = \frac{1}{(SHAPE)^2} \cdot e^{-INTERCEPT \left(\frac{SHAPE}{SCALE}\right)}, \lambda_{TDM1} = \frac{1}{(SHAPE)^2} \cdot e^{-(INTERCEPT+TREAT) \left(\frac{SHAPE}{SCALE}\right)},$$

$$\gamma_{LapKap} = \gamma_{TDM1} = \frac{1}{(SHAPE)^2} \text{ oraz } \delta_{LapKap} = \delta_{TDM1} = \frac{SHAPE}{SCALE}.$$

Modelowanie przeżycia w obu ramionach badania *EMILIA* przeprowadzono łącznie (tj. parametry dopasowanych krzywych estymowano jednocześnie dla połączonego zbioru danych przeżycia z obu ramion, przyjmując rodzaj leczenia jako zmienną objaśniającą modelu, kodowaną jako *TREAT* = 0 dla Lap+Kap i 1 dla T-DM1). W konsekwencji, wartości parametrów kształtu γ i δ są jednakowe w obu grupach.

3.6.5. Rozkład wykładniczy

Ogólna postać wykładniczej funkcji przeżycia z parametrem λ , przedstawia się wzorem

$$S(t) = e^{-\lambda t},$$

gdzie $S(t)$ oznacza skumulowaną proporcję chorych dożywających czasu t .

Jako że w programie statystycznym dopasowywano modele AFT (z ang. *accelerated failure time*) z inną parametryzacją niż przedstawiona powyżej (wyraz wolny *INTERCEPT* oraz efekt badanej interwencji *TREAT*), parametr λ dla każdej z porównywanych interwencji (T-DM1, Lap+Kap) wyznaczano ze współczynników regresji przy użyciu przekształceń

$$\lambda_{LapKap} = e^{-INTERCEPT}, \lambda_{TDM1} = e^{-INTERCEPT+TREAT}.$$

3.7. Szybki przegląd kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

W celu identyfikacji opublikowanych analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przeprowadzony został szybki przegląd w bazie *Pubmed* oraz wyszukiwanie z wykorzystaniem przeglądarki internetowej *Google*. Wytyczne AOTMiT wskazują, że wymagany jest przegląd systematyczny dla identyfikacji kluczowych wartości oraz założeń modelu, do których wytyczne zaliczają następujące trzy kategorie: (1) dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa, (2) użyteczności stanów zdrowia oraz (3) zmienne, których nawet niewielka zmiana wartości skutkuje istotną zmianą wyniku analizy (AOTMiT 2016). Zmiana kosztów zdarzeń niepożądanych w niewielkim stopniu wpływa na wynik końcowy wyrażony jako koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (co zostało przetestowane przed rozpoczęciem prac nad analizą oraz co zostało potwierdzone w ramach analizy wrażliwości w niniejszej analizie), wobec czego przegląd systematyczny w tym przypadku nie był wymagany. Tabela 96 przedstawia strategię wyszukiwania w ramach szybkiego przeglądu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. W ramach wyszukiwania nie wprowadzono zawężenia do jednostki chorobowej ani daty opublikowania danych; wyszukiwano dane kosztowe dotyczące zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 96. Strategia wyszukiwania w ramach szybkiego przeglądu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

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

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 10.01.2017r.

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

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

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

Publikacja Ługowska 2012 przedstawiała dane epidemiologiczne oraz analizę kosztów leczenia dotyczące czerniaka skóry w stadium zaawansowania III/IV. Analiza kosztów została przeprowadzona w oparciu o badanie ankietowe, w którym udział wzięły cztery ośrodki kliniczne specjalizujące się w leczeniu czerniaka. W publikacji Ługowska 2012 przedstawiono koszty leczenia następujących zda-

rzeń niepożądanych: ból stawów, zmęczenie, nudności, biegunka, ból głowy, wymioty, neutropenia. Koszty przedstawiają stan na 2012 rok.

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

3.8. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie”

Tabela 97. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2017.

Rok	Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” za okres I-XII dane roku (I-XII poprzedniego roku = 100)	Źródło danych
2007	102,1	http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/3/1/inflacja_01-12_2007.zip
2008	103,4	http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/4/1/inflacja_cpi_01-12_2008.zip
2009	103,2	http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/inflacja_cpi_01-12_2009.zip
2010	102,9	http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/chu_inflacja_cpi_01-12_2010.zip
2011	104,5	http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/chu_inflacja_cpi_01-12_2011.zip
2012	103,2	http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/8/2/chu_inflacja_cpi_01-12_2012.zip
2013	101,8	http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip
2014	100,2	http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-,2,33.html
2015	101,9	http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html
2016	99,2	http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html
2017	101,2	http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2017-roku,2,74.html
2007	102,1	http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/3/1/inflacja_01-12_2007.zip

3.9. Struktura sprzedaży poszczególnych wielkości fiolek Kadcyla®

Tabela 98. Udział fiolek 100 i 160 mg w łącznej sprzedaży T-DM1.

Produkt leczniczy	Liczba sprzedanych fiolek *	Udział w liczbie fiolek T-DM1 [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

* obliczony jako iloraz kwoty refundacji i czasu w stanie po progresji.

3.11. Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 100. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy (na przykładzie porównania T-DM1 vs Lap+Kap).

Scenariusz	Wzrost	Wiek	Wartość
Scenariusz 1			
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Scenariusz 2			
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Scenariusz 3			
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Scenariusz 4			
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Scenariusz 5			
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Scenariusz 6			
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

3.12. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 25. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (CTH).	71
Tabela 26. Średnia podana dawka substancji czynnych w badaniach RCT.	72
Tabela 27. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia zaawansowanego raka piersi – analiza podstawowa (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap).	73
Tabela 28. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia zaawansowanego raka piersi – analiza podstawowa (porównanie T-DM1 vs CTH).	73
Tabela 29. Parametry krzywych Weibulla czasu pozostawania na leczeniu (TOT).	76
Tabela 30. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem (i/lub) przepisaniem leków stosowanych w zaawansowanym raku piersi.	78
Tabela 31. Koszt podania leków w 21-dniowym cyklu.	79
Tabela 32. Wycena rocznego ryczaftu za diagnostykę w programie leczenia zaawansowanego raka piersi (NFZ 125/2017).	80
Tabela 33. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (NFZ 54/2017).	80
Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , w przypadku których wystąpiły istotne różnice dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap (Diéras 2017).	81
Tabela 35. Koszty leczenia jednostkowego epizodu zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia. .	82
Tabela 36. Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap).	83
Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , w przypadku których wystąpiły istotne różnice dla porównania T-DM1 vs TPC (Krop 2017).	83
Tabela 38. Koszty leczenia jednostkowego epizodu zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia. .	84
Tabela 39. Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta (porównanie T-DM1 vs CTH).	85
Tabela 40. Średni koszt miesięczny świadczeń występujących w historii pacjenta w okresie po progresji choroby (na podstawie Kozierekiewicz 2013).	86
<i>Tabela 41. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap; populacja badania EMILIA).</i>	<i>87</i>
<i>Tabela 42. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (porównanie T-DM1 vs CTH; populacja badania TH3RESA).</i>	<i>89</i>
<i>Tabela 43. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badań RCT.</i>	<i>92</i>
<i>Tabela 44. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs długookresowe wyniki z rejestru Tumorregister München.</i>	<i>94</i>
<i>Tabela 45. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Kadcyla – Embase.</i>	<i>95</i>
<i>Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Kadcyla – Pubmed.</i>	<i>95</i>

<i>Tabela 47. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.</i>	98
Tabela 48. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs Lap+Kap.	107
Tabela 49. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)); T-DM1 vs Lap+Kap.	107
Tabela 50. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia zaawansowanego raka piersi; T-DM1 vs Lap+Kap.	108
<i>Tabela 51. Podsumowanie wyników analizy klinicznej (badanie EMILIA).</i>	109
Tabela 52. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs Lap+Kap.....	110
Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)); T-DM1 vs Lap+Kap.	111
Tabela 54. Oszacowanie progowej ceny produktu Kadcyla® (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs Lap+Kap.....	113
Tabela 55. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs CTH.	114
Tabela 56. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)); T-DM1 vs CTH.	114
Tabela 57. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia zaawansowanego raka piersi; T-DM1 vs CTH.	115
<i>Tabela 58. Podsumowanie wyników analizy klinicznej (badanie TH3RESA).</i>	116
Tabela 59. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs CTH.....	117
Tabela 60. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)); T-DM1 vs CTH.....	118
Tabela 61. Oszacowanie progowej ceny produktu Kadcyla® (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)); T-DM1 vs CTH.	120
Tabela 62. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia; T-DM1 vs Lap+Kap.....	121
Tabela 63. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia; T-DM1 vs CTH.....	121
<i>Tabela 64. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości i ich uzasadnienie; porównanie T-DM1 vs Lap+Kap.</i>	123
<i>Tabela 65. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości i ich uzasadnienie; porównanie T-DM1 vs CTH.</i>	125

Tabela 66. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA); T-DM1 vs Lap+Kap.	130
Tabela 67. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA); T-DM1 vs CTH.	132
Tabela 68. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs Lap+Kap (z uwzględnieniem RSS).	136
Tabela 69. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs Lap+Kap (bez uwzględnienia RSS).	141
Tabela 70. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs CTH (z uwzględnieniem RSS).	146
Tabela 71. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs CTH (bez uwzględnienia RSS).	151
Tabela 72. Zakres wartości składowych kosztów w wariantach analizy wrażliwości (T-DM1 vs Lap+Kap).	155
Tabela 73. Zakres wyników zdrowotnych w wariantach analizy wrażliwości (T-DM1 vs Lap+Kap). ...	155
Tabela 74. Zakres wartości składowych kosztów w wariantach analizy wrażliwości (T-DM1 vs CTH).	156
Tabela 75. Zakres wyników zdrowotnych w wariantach analizy wrażliwości (T-DM1 vs CTH).	156
Tabela 76. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs Lap+Kap.	158
Tabela 77. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: T-DM1 vs CTH.	161
Tabela 78. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (MEDLINE poprzez Pubmed).	179
Tabela 79. Charakterystyka pierwotnych badań użyteczności włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego w bazie medycznej Pubmed.	181
Tabela 80. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (lapatynib).	184
Tabela 81. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (kapecytabina).	184
Tabela 82. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (winorelbina i.v.).	185
Tabela 83. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (winorelbina p.o.).	185
Tabela 84. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (5-fluorouracyl).	185
Tabela 85. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (docetaksel).	186
Tabela 86. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (paklitaksel).	187
Tabela 87. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (gemcytabina).	188
Tabela 88. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (karboplatyna).	188
Tabela 89. Macierz Choleskiego dla współczynników regresji modelu użyteczności TH3RESA.	190
Tabela 90. Macierz Choleskiego dla współczynników regresji modelu gamma OS (T-DM1 vs Lap+Kap).	190

Tabela 91. Macierz Choleskiego dla współczynników regresji modelu gamma PFS (T-DM1 vs Lap+Kap).	190
Tabela 92. Macierz Choleskiego dla współczynników regresji modelu log-normalnego OS (T-DM1; populacja badania TH3RESA).	191
Tabela 93. Macierz Choleskiego dla współczynników regresji modelu Weibulla PFS (T-DM1; populacja badania TH3RESA).	191
Tabela 94. Użyteczności stanów zdrowia w wariantach AW.	191
Tabela 95. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (CTH).	192
<i>Tabela 96. Współczynniki regresji w analizie przeżycia (OS, PFS) dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap.</i>	193
Tabela 97. Strategia wyszukiwania w ramach szybkiego przeglądu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.....	197
Tabela 98. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2017.....	199
Tabela 99. Udział fiolek 100 i 160 mg w łącznej sprzedaży T-DM1.	200
Tabela 100. Czas w stanie po progresji choroby oraz koszty tego stanu (na podst. Kozierkiewicz 2013).	201
Tabela 101. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.....	203

..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Wykres 28. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; T-DM1 vs Lap+Kap (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). 159

..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Wykres 30. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności T-DM1 względem Lap+Kap (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). 160

..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Wykres 32. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; T-DM1 vs CTH (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). 162

..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Wykres 34. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności T-DM1 względem CTH (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). 163

Wykres 35. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji. 180