

Verzenios[®] (abemacyklib) w leczeniu
HR-dodatniego, HER2-ujemnego
raka piersi miejscowo zaawansowanego
lub z przerzutami w skojarzeniu
z fulwestrantem

Analiza kosztów-użyteczności

Warszawa, 2019

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.
ul. Zwirki i Wigury 18A,
02-092 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	9
1.1 Cel analizy	9
1.2 Komparatory	9
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej	10
1.5 Perspektywa	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii	11
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	13
2 Metodyka analizy	14
2.1 Opis modelu	14
2.2 Parametry wejściowe modelu	16
2.2.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów	16
2.2.2 Wyniki kliniczne	16
2.2.3 Przeżycie wolne od progresji	18
2.2.4 Całkowite przeżycie	25
2.2.5 Czas leczenia	31
2.2.6 Podgrupa pacjentów o początkowej dawce ABE 150 mg	35
2.2.7 Dawkowanie leków	42
2.2.8 Częstość zdarzeń niepożądanych	43
2.2.9 Struktura leczenia pacjentów po progresji choroby	45
2.3 Użyteczności	46
2.3.1 Dekrementy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	47
2.4 Koszty	48
2.4.1 Koszty abemacyklibu	48
2.4.2 Koszty komparatorów	50
2.4.3 Koszty podania leków	50
2.4.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	51
2.4.5 Koszty monitorowania	56
2.4.6 Koszty leczenia pacjentów po progresji choroby	59
2.4.7 Koszt opieki terminalnej	59
2.4.8 Koszt hospitalizacji	61
2.4.9 Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)	62

2.5	Zestawienie parametrów	62
2.6	Zakres analizy wrażliwości	63
2.7	Walidacja modelu	63
3	Wyniki	64
3.1	ABE + FUL vs FUL	64
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej	64
3.1.2	Analiza wrażliwości – scenariusz A	64
3.1.3	Analiza wrażliwości – scenariusz B	65
3.2	ABE + FUL vs ANA	66
3.2.1	Wyniki analizy podstawowej	66
3.2.2	Analiza wrażliwości – scenariusz A	67
3.2.3	Analiza wrażliwości – scenariusz B	67
3.3	ABE + FUL vs EXE	68
3.3.1	Wyniki analizy podstawowej	68
3.3.2	Analiza wrażliwości – scenariusz A	69
3.3.3	Analiza wrażliwości – scenariusz B	70
3.4	ABE + FUL vs LTZ	70
3.4.1	Wyniki analizy podstawowej	70
3.4.2	Analiza wrażliwości – scenariusz A	71
3.4.3	Analiza wrażliwości – scenariusz B	72
4	Dyskusja i ograniczenia	73
5	Wnioski końcowe	75
6	Aneks - Zestawienie badań wykonywanych w ramach Programu Lekowego	76
7	Aneks - wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych	78
8	Aneks - przegląd użyteczności	79
8.1	Metodyka przeglądu	79
8.2	Wyniki przeglądu	80
9	Aneks - przegląd analiz ekonomicznych.....	85
9.1	Metodyka przeglądu	85
9.2	Wyniki przeglądu	87
	Spis rysunków.....	88
	Spis tabel	90
	Bibliografia	93

Wykaz skrótów i akronimów

ABE	abemacyklib
AFT	model przyspieszonej porażki (ang. <i>accelerated failure time</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSA	masa i powierzchnia ciała (ang. <i>body weight and body surface area</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
FUL	fulwestrant
GGTP	gamma-glutamylotransferaza (ang. <i>gamma-glutamyltransferase</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	receptor hormonalny (ang. <i>hormone receptor</i>) lub iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>) – w zależności od kontekstu zdania
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INV	badacz (ang. <i>investigator</i>)
IRC	niezależny komitet oceniający (ang. <i>independent review committee</i>)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intent-to-treat</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
KM	estymator Kaplana-Meiera
LP	liczba porządkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
Obw. MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)

PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku (ang. <i>prescribed daily dose</i> , PDD)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
PPS	przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TMX	tamoksyfen
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne, leku Verzenio® (substancja czynna abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, po przebytych wcześniejszym leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi,

Wniosek refundacyjny, złożony przez wnioskodawcę, obejmuje trzy prezentacje preparatu:

- 150 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500993,
- 100 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500986,
- 50 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500979.

Wnioskodawca wnosi o refundację abemacyklibu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy.

Jako komparatory wybrano anastrozol, eksemestan, fulwestrant i letrozol. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego.

Metoda

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu, dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony przez firmę ICON na zlecenie wnioskodawcy i zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel. W związku z faktem, że w analizie klinicznej dołączonej do wniosku wykazano, że abemacyklib wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorami w zakresie punktów końcowych związanych z efektywnością kliniczną, a przedmiotowa choroba wpływa na długość i jakość życia, wykonano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych, dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach. Traktując parametryzację

prawdopodobieństwa zdarzeń klinicznych jako integralną część modelu, nie zmieniano wartości tych parametrów w polonizowanym modelu.

[REDAKTOWANE]

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Z uwagi na charakter choroby, w analizie przyjęto horyzont dożywności, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta (z technicznych powodów ograniczono zliczanie do 20 lat, co nie zmienia interpretacji samego horyzontu - odsetek pacjentów przeżywających 20 lat wynosi w modelu <0,1%).

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy 0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki

W grupie pacjentów stosujących abemacyklid w skojarzeniu z fulwestrantem otrzymano zdyskontowany koszt leczenia równy:

[REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Podsumowanie

Badanie MONARCH 2 oraz metaanaliza sieciowa wskazują że czas przeżycia bez progresji jest dłuższy wśród pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu do komparatorów, tj. pacjenci byli leczeni wnioskowaną interwencją dłużej niż w przypadku komparatorów, co w modelu ekonomicznym przekłada się szacowany wzrost QALY. Wyższe koszty dla abemacyklibu związane są głównie z kosztem leku oraz dłuższym okresem jego stosowania w porównaniu do komparatorów ze względu na dłuższy czas PFS.

W ostatnich latach powstało wiele leków onkologicznych, które przedłużają pacjentom życie i poprawiają ich jakość życia. Jednocześnie wiąże się to często z ich większą ceną powodującą wzrost wydatków w sektorze ochrony zdrowia. Przegląd systematyczny przeprowadzony na podstawie 54 artykułów odnalezionych w bazie PubMed w zakresie lat 2003-2013 wykazał, że w większości przypadków średni ICUR dla leków onkologicznych był dwukrotnie większy od przeciętnego współczynnika ICUR dla leków nieonkologicznych.

██████████, objęcie produktu leczniczego Verzenio® refundacją jest uzasadnione ze względu na jego udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia bez progresji przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i nie gorszą ogólną jakością życia pacjentek w stadium zaawansowanym raka piersi. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek z rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2, które obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka piersi (leki dostępne w zakresie istniejących programów lekowych dedykowane są pacjentkom wykazującym ekspresję HER2). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezaadresowanej obecnie potrzeby medycznej.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne leku Verzenios® (substancja czynna abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego¹, po przebytych wcześniejszym leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi, [REDACTED]

Wniosek refundacyjny, złożony przez wnioskodawcę, obejmuje trzy prezentacje preparatu:

- 150 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500993,
- 100 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500986,
- 50 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500979.

1.2 Komparatory

Zgodnie z argumentacją zawartą w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Verzenios 2019] jako komparatory wybrano:

- anastrozol (ANA),
- letrozol (LTZ),
- eksemestan (EXE),
- fulwestrant (FUL),

Wszystkie wymienione komparatory są obecnie refundowane we wnioskowanej populacji.

1.3 Populacja

Populacja w niniejszej analizie obejmuje pacjentki chore na raka wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji receptora HER2, miejscowo zaawansowanego lub lokalnie

¹W przypadku kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym wymagane jest skojarzenie hormonoterapii z farmakologiczną ablacją jajników z zastosowaniem agonisty hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (aLHRH).

nawrotowego, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego², po przebytych wcześniejszym leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi, ██████████

██████████
██████████
██████████.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel przez firmę ICON na zlecenie wnioskodawcy i dostosowanego do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych, dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach. Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, abemacyklib wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorami w zakresie punktów końcowych związanych z efektywnością kliniczną, a przedmiotowa choroba wpływa na długość i jakość życia pacjentów, w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, w analizie przyjęto horyzont dożywotni, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta (z technicznych powodów ograniczono zliczanie do 20 lat, co nie zmienia interpretacji samego horyzontu - odsetek pacjentów przeżywających 20 lat wynosi w modelu <0,1%).

Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy 0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych [AOTMiT 2016].

²W przypadku kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym wymagane jest skojarzenie hormonoterapii z farmakologiczną ablacją jajników z zastosowaniem agonisty hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (aLHRH).

Poniżej przedstawiono wzór wykorzystany w celu uwzględnienia zjawiska dyskontowania. Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t = 0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto

$$PV = c_T \times (1 + r)^{-T}.$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny obejmuje trzy prezentacje preparatu Verzenio[®]:

- 150 mg w opakowaniu 70 tabl.,
- 100 mg w opakowaniu 70 tabl.,
- 50 mg w opakowaniu 70 tabl.

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności związane z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [Ustawa refundacyjna 2011]. Analiza kliniczna dołączona do wniosku wskazała na statystycznie istotną przewagę abemacyklibu (w rozważanym skojarzeniu) uzyskaną w badaniu randomizowanym nad refundowanym komparatorem, tj. fulwestrantem np. z uwagi na przeżycie wolne od progresji lub odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenia. Dodatkowo, w porównaniach pośrednich - jedynie możliwych ze względu na dostępność danych, wykazano statystycznie istotną przewagę nad innymi refundowanymi komparatorami: tamoksyfenem oraz eksemestanem [AKL Verzenio 2019]. Pozwala to stwierdzić niezachodzenie przesłanek art. 13.3.

Abemacyklib jest pierwszą i obecnie jedyną substancją o tej nazwie międzynarodowej, a żadna z obecnie refundowanych molekuł dla tych samych wskazań (tj. anastrozol, letrozol eksemestan, tamoksyfen i fulwestrant) nie ma podobnego działania terapeutycznego, zbliżonego mechanizmu działania ani podobnej skuteczności. Ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach analizy klinicznej wnioskowana jest refundacja abemacyklibu w ramach nowej grupy limitowej.

Wnioskodawca wnosi o objęcie preparatu Verzenio refundacją w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą o refundacji, leki objęte refundacją w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy [Ustawa refundacyjna 2011].



[REDACTED]

Tab. 1. Ceny rozważanego leku.

LP	Kategoria	Verzenios [®] 50 mg, 100 mg, 150 mg
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa NFZ, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

[REDACTED]

[REDACTED]

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

1.9 Ustalanie ceny progowej

[Redacted content]

2 Metodyka analizy

W analizie wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego niniejszą analizę i opracowany przez firmę ICON. Model dostosowano do warunków polskich w następującym zakresie:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji choroby,
- struktura leczenia po progresji,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty hospitalizacji,
- koszt najlepszego leczenia podtrzymującego.

Traktując parametryzację prawdopodobieństwa zdarzeń klinicznych jako integralną część modelu, nie zmieniano wartości tych parametrów w adaptowanym modelu.

Strukturę modelu oparto na wynikach przeglądu literatury w zakresie metod modelowania leczenia zaawansowanego raka piersi. W większości odnalezionych publikacji (17 z 20) modelowanie oparto na trzech stanach: przeżyciu wolnym od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), przeżyciu po progresji (ang. *post-progression survival*, PPS) oraz zgonie. Przeważały modele typu Markowa (11 z 20). Strukturę modelu dla abemacyklibu (ABE) oparto na tych obserwacjach. Model zaimplementowano w MS Excel.

2.1 Opis modelu

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

2.2 Parametry wejściowe modelu

2.2.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów

Masa i powierzchnia ciała (BSA, ang. *body surface area*) były potrzebne dla oszacowania dawek niektórych leków. Informacji o BSA nie zbierano w badaniu MONARCH 2. Ponieważ dostępne były informacje o wzroście i masie, wykorzystano je do obliczenia BSA zgodnie ze wzorem DuBois:

$$BSA(m^2) = 0.20247 \times \text{wzrost}(m)^{0.725} \times \text{waga}(kg)^{0.425}$$

Wyniki obliczeń przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Charakterystyka pacjentów.

Parametr	Średnia	Źródła
Wzrost (cm)	159,39	MONARCH 2 raport z badania klinicznego (populacja ITT)
Waga (kg)	66,70	MONARCH 2 raport z badania klinicznego (populacja ITT)
BSA (m ²)	1,69	Obliczenia Du Bois 1989

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*);

2.2.2 Wyniki kliniczne

Struktura modelu wymagała określenia przebiegu krzywych PFS i OS dla każdego leku. W rozdziałach poniżej omówiono źródła danych oraz metodykę oszacowania krzywych w długim horyzoncie. Podsumowanie źródeł i metod zestawiono dla ułatwienia w Tab. 4.

Tab. 4. [Redacted]

Lek	Punkt końcowy, źródła danych i metoda parametryzacji	
	PFS	OS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lek	Punkt końcowy, źródła danych i metoda parametryzacji	
	PFS	OS

[Redacted text]

Wyniki PFS i OS dla ABE-FUL oraz FUL oparto na populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT) z badania MONARCH 2. W analizie wykorzystano punkt odcięcia danych zgodny datą ostatniej analizy PFS (14 lutego 2017).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tab. 5.

	OS	PFS/TTP	Źródło

2.2.3 Przeżycie wolne od progresji

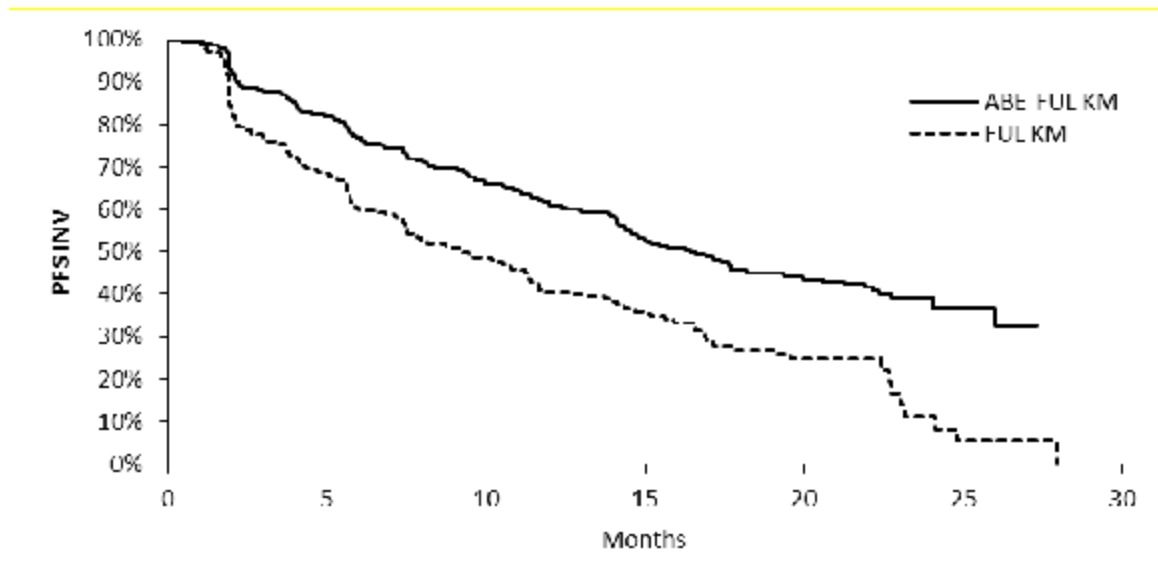
Krzywe PFS dla ABE+FUL oraz FUL oszacowano na podstawie populacji ITT badania MONARCH 2. W badaniu tym przeprowadzono dwa typy oceny progresji choroby: przez badacza (ang. *investigator*, INV) oraz przez niezależny komitet oceniający (ang. *independent review Committee*, IRC).

Metody szacowania krzywych PFS dla komparatorów przedstawiono poniżej.

2.2.3.1 Abemacyklib i abemacyklib+fulwestrant

Na Rys. 3. poniżej pokazano krzywe KM (oceniane przez INV) dla badania MONARCH 2.

Rys. 3. Krzywe KM dla PFS z badania MONARCH 2 (oceniane przez INV).



Informację o PFS zbierano w ramach badania MONARCH 2 w określonych interwałach czasu (co 8 tygodni po 3. cyklu), co oczywiście nie musi odpowiadać faktycznemu czasowi do progresji u pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.2.3.2 Komparatory

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

2.2.3.3 Ekstrapolacje

[Redacted]



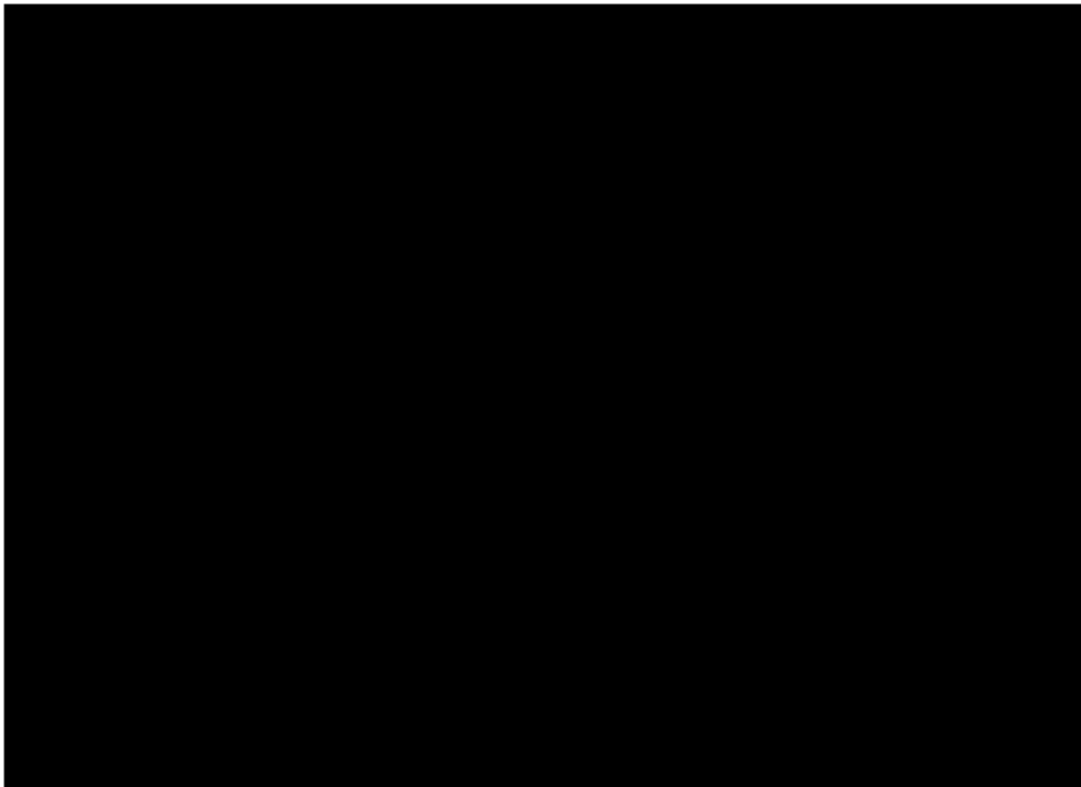
2.2.4 Całkowite przeżycie

Krzywe OS dla ABE+FUL oraz FUL oszacowano w oparciu o populację ITT badania MONARCH 2 oraz dodatkowe, zewnętrzne dane, aby zweryfikować długoterminowe ekstrapolacje.

2.2.4.1 ABE i ABE+FUL

Krzywe KM dla OS z badania MONARCH 2 zaprezentowano na Rys. 9.

Rys. 9. Krzywe KM dla OS dla ABE+FUL oraz FUL.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Model						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.2.4.2 Komparatory

[Redacted]

Tab. 11. [Redacted]

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

2.2.4.3 Ekstrapolacje

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.2.5 Czas leczenia

Przeprowadzono analizę czasu leczenia aby określić ryzyko zaprzestania leczenia i lepiej oszacować koszty podania leków dla ABE+FUL i komparatorów.

2.2.5.1 Abemacyklib i abemacyklib+fulwestrant

Czas leczenia ABE+FUL i FUL oszacowano w oparciu o dane MONARCH 2. Krzywe KM dla czasu do zaprzestania leczenia przedstawiono na Rys. 16.

Rys. 16. Krzywe KM dla zaprzestania leczenia dla ABE+FUL i FUL wg badania MONARCH 2.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text line]

2.2.5.2 Komparatory

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.2.5.3 Ekstrapolacje

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

**2.2.6 Podgrupa pacjentów o początkowej dawce ABE
150 mg**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.2.6.1 Podejście do analizy podgrupy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

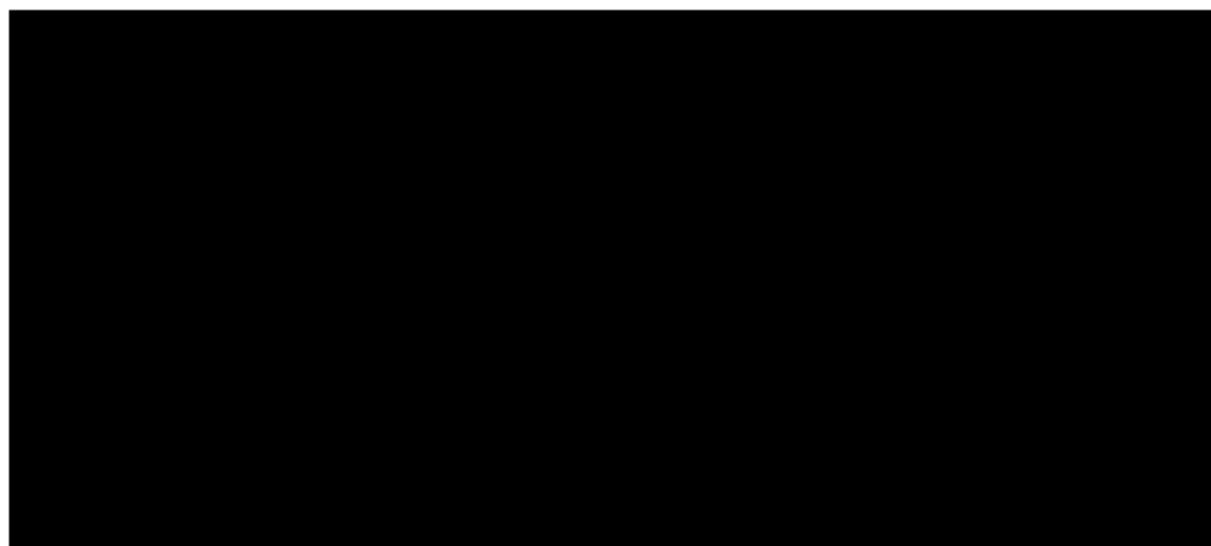
[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.6.2 Przeżycie wolne od progresji

Krzywe KM dla MONARCH 2 ([REDACTED]) w podziale na dawkę przedstawiono na Rys. 20.

Rys. 20. Krzywe KM dla PFS [REDACTED] dla ABE+FUL (w podziale na dawkę) i FUL.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

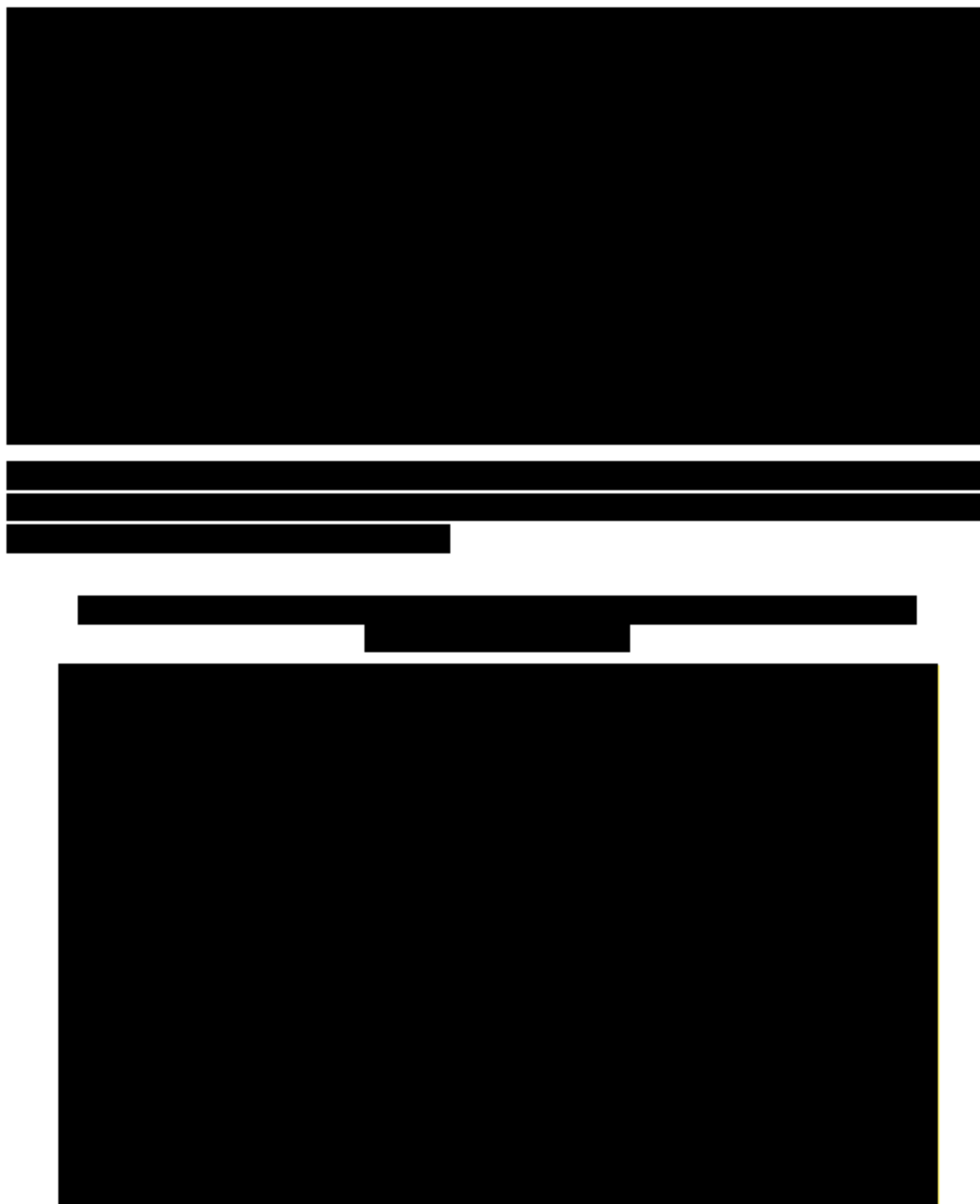
[REDACTED]

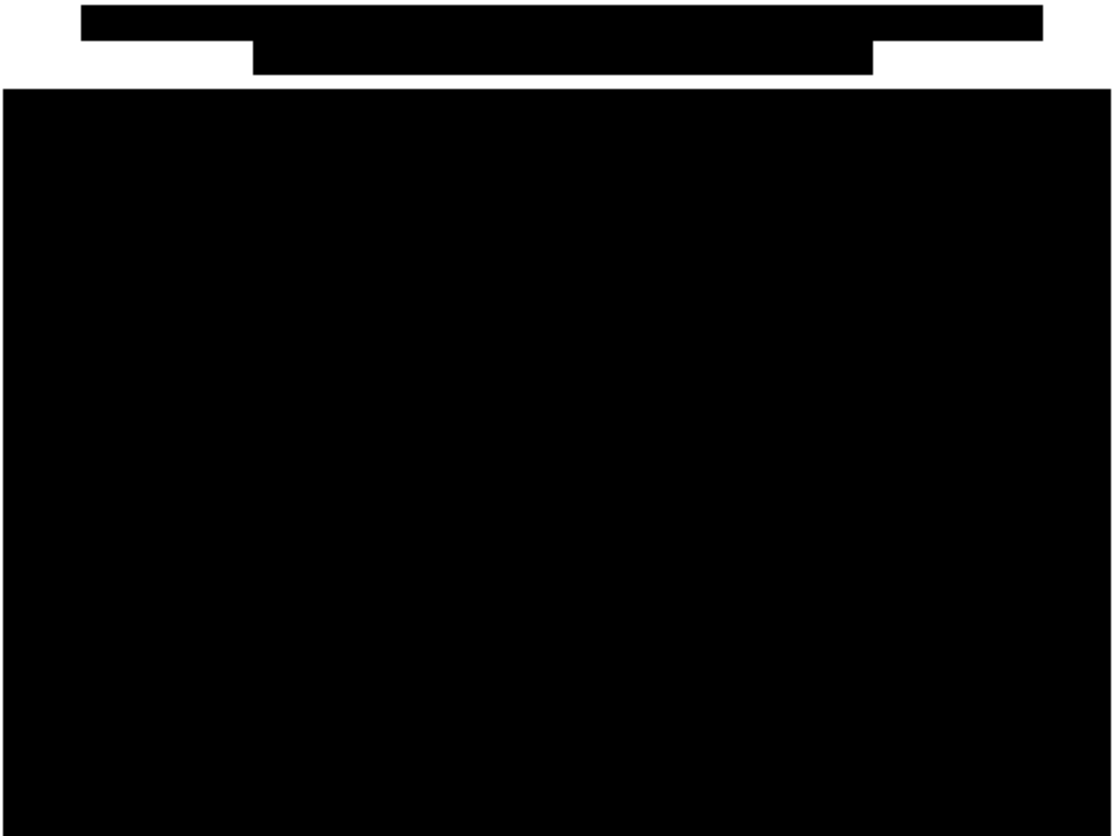
[REDACTED]

2.2.6.3 Całkowite przeżycie

Na Rys. 24. pokazano krzywe KM dla MONARCH 2 w podziale na stosowaną dawkę początkową ABE.

Rys. 24. Krzywe KM dla OS dla ABE-FUL (w podziale na dawkę początkową) i FUL w MONARCH 2.





[Redacted Section Header]

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

[Redacted text block]

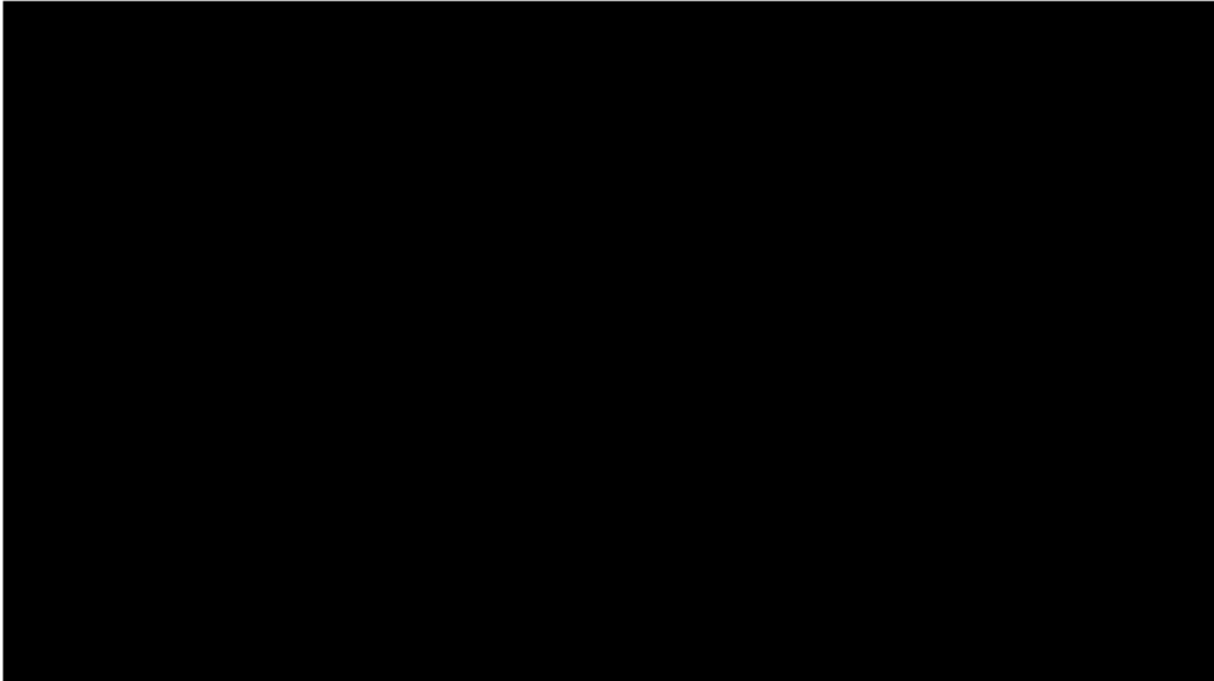
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

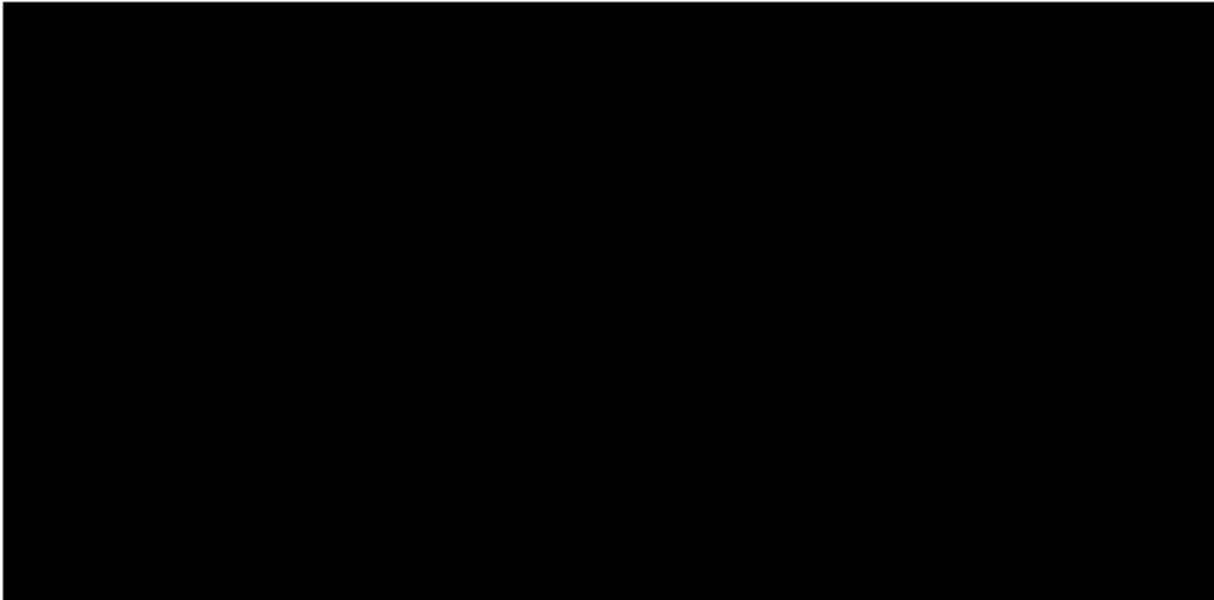
[REDACTED]



2.2.6.4 Czas leczenia

Na Rys. 28. przedstawiono krzywe KM dla badania MONARCH 2 w podziale na dawkę początkową ABE.

[REDACTED]



[REDACTED]

2.2.7 Dawkowanie leków

Poniżej przedstawiono schematy dawkowania interwencji i komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 16.). Na podstawie badania MONARCH 2 w modelu przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują abemacyklib dwa razy dziennie w dawce 150 mg. U pacjentów u których dojdzie do wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagana może być redukcja dawki, jednakże koszt jednej tabletki zawierającej 100 mg lub 50 mg abemacyklibu jest taki sam jak koszt tabletki zawierającej 150 mg, w związku z tym powyższe założenie nie ma wpływu na końcowe wyniki.

Tab. 16. Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Stosowane leczenie	Substancja czynna	Droga podania	Dawkowanie [mg]	Ilość dawek w cyklu	Długość cyklu [dni]
Abemacyklib + Fulwestrant	Abemacyklib	doustnie	150	56	28
	Abemacyklib	doustnie	100	56	28
	Abemacyklib	doustnie	50	56	28
	Fulwestrant	dożylnie	500	2 dawki w pierwszym cyklu, 1 dawka w następnych cyklach	28
	Anastrozol	doustnie	1	28	28
	Letrozol	doustnie	2,5	28	28
	Eksemestan	doustnie	25	28	28

Stosowane leczenie	Substancja czynna	Droga podania	Dawkowanie [mg]	Ilość dawek w cyklu	Długość cyklu [dni]
	Fulwestrant	dożylnie	500	2 dawki w pierwszym cyklu, 1 dawka w następnych cyklach	28

2.2.8 Częstość zdarzeń niepożądanych

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 zostały włączone, jeśli wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów z dowolnego ramienia leczenia na podstawie badania MONARCH 2 dla abemacyklibu i badań zidentyfikowanych dla komparatorów. Ze względu na brak danych o częstości zdarzeń niepożądanych dla letrozolu założono częstość zdarzeń jak dla anastrozolu.

Tab. 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

	Abemacyklil + Fulwestrant	Anastrozol	Letrozol	Eksemestan	Fulwestrant
Anemia	7,26%	0,00%	0,00%	0,00%	0,90%
Biegunka	13,38%	0,00%	0,00%	0,00%	0,45%
Duszność	2,72%	1,56%	1,56%	0,00%	1,35%
Zwiększenie GGTP	1,81%	0,00%	0,00%	2,94%	0,45%
Hiperglikemia	0,68%	0,00%	0,00%	0,00%	0,45%
Infekcja	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Leukopenia	8,84%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Neutropenia	26,53%	0,00%	0,00%	0,00%	1,79%
Zapalenie jamy ustnej	0,45%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Źródło	MONARCH 2	Campos 2009	Przyjęto dane dla anastrozolu.	Yardley 2013	MONARCH 2

GGTP - gamma-glutamylotransferaza;

2.2.9 Struktura leczenia pacjentów po progresji choroby

Według danych z badania MONARCH 2, 51% pacjentów otrzymało leczenie systemowe po przerwaniu badania klinicznego. Kolejne linie leczenia obejmowały chemioterapię, hormonoterapię i terapię celowaną. Najczęściej otrzymywane terapie po progresji zostały przyjęte na podstawie badania MONARCH 2 oraz badań zidentyfikowanych dla komparatorów. Polskie wytyczne nie precyzują schematów chemioterapii, z tego powodu strukturę leczenia u pacjentów u których doszło do progresji przyjęto za autorami oryginalnego modelu, uwzględniając terapie dostępne dla pacjentów w Polsce. W modelu uwzględniono odsetek pacjentów otrzymujących terapie po progresji choroby w zależności od ramienia badania, jeśli odsetek pacjentów które stosowały dana terapię wynosił $\geq 5\%$ pacjentów w badaniu MONARCH 2 lub w badaniach dla komparatorów.

Tab. 18. Struktura leczenia pacjentów z zastosowaniem chemioterapii, u pacjentów po progresji choroby.

Rodzaj terapii	Odsetek pacjentów wśród stosujących chemioterapię					Źródło
	Kapecytabina	Gemcytabina	Paklitaksel	Winorelbina	Cyklofosfamid	
ABE+FUL	23,55%	3,09%	23,55%	6,17%	5,41%	MONARCH 2
ANA	23,71%	3,77%	23,71%	8,62%	3,77%	Założono dane jak dla FUL.
LTZ	23,70%	3,77%	23,70%	8,62%	3,77%	Założono dane jak dla FUL.
EXE	34,51%	6,16%	0,00%	16,02%	11,09%	Yardley 2013
FUL	20,95%	3,33%	20,95%	7,62%	3,33%	MONARCH 2

ABE - abemacyklid; ANAS - anastrozol; EXE - eksemestan; FUL - fulwestrant; LTZ - letrozol;

Schematy dawkowania leków zaczerpnięto z najnowszych polskich wytycznych [PTOK 2018], analizy dla ewerolimusu [MAHTA 2016] oraz Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Tab. 19. Schematy dawkowania leków stosowanych w chemioterapii.

Nazwa substancji	Droga podania	Dawka	Liczba podań w cyklu	Długość cyklu
Kapecytabina	Doustnie	2 500 mg/m ²	14	21
Paklitaksel	Dożylnie	80 mg/m ²	4	28
Gemcytabina	Dożylnie	1250 mg/m ²	2	21
Winorelbina	Doustnie	60 mg/m ² w pierwszym tygodniu, 80 mg/m ² w następnych	1	7
Cyklofosfamid	Doustnie	400 mg/m ²	2	28

Tab. 20. Struktura leczenia pacjentów z zastosowaniem hormonoterapii, u pacjentów po progresji choroby

Rodzaj terapii	Odsetek pacjentów wśród stosujących hormonoterapię			Źródło
	FUL	LTZ	EXE	
ABE+FUL	0,00%	8,49%	19,70%	MONARCH 2
ANA	0,00%	0,00%	26,40%	Założono dane jak dla FUL.
LTZ	0,00%	0,00%	26,40%	Założono dane jak dla FUL.
EXE	22,19%	0,00%	0,00%	Yardley 2013
FUL	0,00%	10,47%	23,33%	MONARCH 2

ABE - abemacyklib; ANAS - anastrozol; EXE - eksemestan; FUL - fulwestrant; LTZ - letrozol;

2.3 Użyteczności

[Redacted text block]

Stan zdrowia	Użyteczności, model 1	Użyteczności, model 2
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.3.1 Dekrementy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

[Redacted text block]

Tab. 22. [Redacted caption text]

Zdarzenie niepożądane	Dekrement użyteczności	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tab. 23. Czas trwania zdarzeń niepożądanych przyjęty w analizie.

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania (dni)	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania (dni)	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.4 Koszty

Koszty substancji czynnych, leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania, leczenia pacjentów po progresji, opieki terminalnej, hospitalizacji i najlepszego leczenia podtrzymującego (ang. *best supportive care*, BSC) występujące w modelu wyznaczono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

2.4.1 Koszty abemacyklibu

Poniżej przedstawiono koszt stosowania abemacyklibu (por. Tab. 24.).

Tab. 24. Miesięczny koszt stosowania abemacyklibu.

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

2.4.2 Koszty komparatorów

Ceny wybranych komparatorów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obw. MZ) w sprawie wykazu refundowanych leków na dzień 1 marca 2019 r. [MZ 2019]. Średni koszt za opakowanie dla każdej substancji czynnej wyznaczono jako sumę iloczynów cen poszczególnych preparatów oraz ich udziałów w rynku wg danych sprzedażowych NFZ. Średni koszt substancji czynnej z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen preparatów oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres styczeń – grudzień 2018 r.

Fulwestrant refundowany jest w ramach chemioterapii i jest dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Koszt refundacji oszacowany na podstawie danych sprzedażowych NFZ był niższy od wysokości limitu finansowania w Obwieszczeniu (1 283,15 vs 2 835,00), różnica może wynikać z ewentualnych mechanizmów RSS. W analizie uwzględniono koszt z danych sprzedażowych NFZ jako bardziej odpowiadający kosztom rzeczywistym ponoszonym przez płatnika.

Tab. 25. Koszty komparatorów.

Substancja czynna, postać i dawka; zawartość o pakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Koszt jednostkowy o pakowania	
		Perspektywa płatnika publicznego [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Anastrozol, tabl. powl., 1 mg; 28 szt.	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii*	53,10	63,74
Eksemestan, tabl. powl., 25 mg; 30 szt.	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii*	56,89	83,49
Letrozol, tabl. powl., 2,5 mg; 30 szt.	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii*	56,89	62,88
Fulwestrant, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.ost.	Nowotwór złośliwy sutka*	1 283,15	1 283,15

*Katalog leków dostępnych w aptece na receptę.

*Katalog leków stosowanych w ramach chemioterapii.

mg – miligram; ml – mililitr; PLN – nowy polski złoty; powl. – powlekane; tabl. – tabletki;

2.4.3 Koszty podania leków

Abemacyklib przyjmowany jest przez pacjentów w postaci doustnych tabletek. Przyjęto, że lek zostaje wydany pacjentowi w trakcie wizyty w trybie ambulatoryjnym związanym z monitorowaniem w programie lekowym, w związku z tym podanie abemacyklibu nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.

Anastrozol, eksemestan i letrozol dostępne są w formie tabletek przyjmowanych doustnie przez pacjentów, po przepisaniu przez lekarza w trakcie wizyty w trybie ambulatoryjnym związanej z monitorowaniem leczenia. W związku z tym założono zerowy koszt związany z podaniem tych leków.

Fulwestrant znajduje się w katalogu leków dostępnych w ramach chemioterapii i jest podawany pacjentkom dożylnie. W związku z tym, w modelu przyjęto, że koszt podania będzie związany z wykonaniem porady w trybie ambulatoryjnym w ramach chemioterapii. Koszt ten wyznaczono w oparciu o zarządzenie numer 2018/056/DGL Prezesa NFZ w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (por. Tab. 26.) [DGL 56/2018].

Tab. 26. Jednostkowy koszt podania fulwestrantu.

Substancja czynna	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
Fulwestrant	5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	108,16

PLN – nowy polski złoty;

2.4.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznym uwzględniono poniższe zdarzenia niepożądane:

- anemia (rozdz. 2.4.4.1),
- biegunka (rozdz. 2.4.4.2),
- duszność (rozdz. 2.4.4.3),
- zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (ang. *gamma-glutamyltransferase*, GGTP) (rozdz. 2.4.4.4),
- hiperglikemia (rozdz. 2.4.4.5),
- leukopenia (por. 2.4.4.6),
- neutropenia (por. 2.4.4.7),
- zapalenie jamy ustnej (por. 2.4.4.8),

Częstość występowania tych zdarzeń opisano w rozdz. 2.2.8.

2.4.4.1 Koszty związane z leczeniem anemii

Koszty leczenia anemii wyznaczono w oparciu o średni koszt hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony” (S05, S06, S07) za 2016 rok dla kodów ICD-10 dla anemii (D50-D64) [WHO ICD-10] oraz wycenę hospitalizacji z Zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [DSOZ 87/2018].

Średni koszt hospitalizacji dla danej grupy JGP oszacowano jako iloczyn współczynnika JGP (wyrażonego jako iloraz średniej wartości hospitalizacji i średniej wartości grupy dla danego kodu JGP, por. Tab. 27.) i wyceny hospitalizacji z zarządzenia Prezesa NFZ [DSOZ

87/2018] (por. Tab. 28). Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii dla trzech grup JGP (por. Tab. 30.) obliczono jako iloczyn średniego kosztu hospitalizacji danej grupy JGP ważony udziałem liczby hospitalizacji (por. Tab. 29.). Średni koszt związany z leczeniem anemii wyniósł 2 656,15 PLN. Przyjęto założenie, że koszt leczenia anemii jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 27. Współczynnik JGP dla grup JGP S05, S06 i S07.

Kod grupy JGP	Średnia wartość grupy [PLN]	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]	Współczynnik JGP
S05	3 373,46	4 767,08	1,4131
S06	570,32	1 672,57	2,9327
S07	312,16	517,84	1,6589

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

Tab. 28. Wycena świadczenia Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony (S05, S06, S07) z Zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kod grupy JGP	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
S05	5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	3 515,00
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	595,00
S07	5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	324,00

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

Tab. 29. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07 związanych z leczeniem anemii.

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji (%)
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	10 730	34,87%
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	14 627	47,54%
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	5 413	17,59%

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

Tab. 30. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii.

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji ¹	Udział hospitalizacji (%)
S05	4 967,09	34,87%
S06	1 744,95	47,54%
S07	537,48	17,59%
Średni ważony koszt [PLN]		2 656,15

¹Iloczyn współczynnika JGP i jednostkowego kosztu świadczenia z Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

2.4.4.2 Koszty związane z leczeniem biegunki

Leczenie biegunki w badaniu MONARCH 2 polegało w głównej mierze na podawaniu przez kilka dni leków przeciwbiegunkowych, z czego większość pacjentów stosowała loperamid. W związku z tym jako koszt leczenia biegunki przyjęto koszt jednego opakowania loperamidu z aktualnego Obw. MZ w sprawie wykazu refundowanych leków [MZ 2019] (por. Tab. 31.).

Tab. 31. Jednostkowy koszt leczenia biegunki.

Nazwa postać i dawka	CD	WLF	Poziom odpłatności	Koszt z perspektywy płatnika publicznego [PLN]	Koszt z perspektywy wspólnej [PLN]
Loperamid WZF, tabl., 2 mg	7,56	7,56	50%	3,78	7,56

CD - cena detaliczna; PLN – nowy polski złoty; WLF - wysokość limitu finansowania;

2.4.4.3 Koszty związane z leczeniem duszności

Koszty związane z leczeniem duszności oszacowano na podstawie publikacji Szkulcka-Debek 2014, w której szacowano koszty powikłań pulmonologicznych [Szkulcka-Debek 2014]. Koszt leczenia z perspektywy NFZ wyniósł w zakresie 32,47 PLN - 87,71 PLN, natomiast koszt pacjenta wyniósł 3,21 PLN - 5,71 PLN. Uśredniając te wartości koszt leczenia duszności w 2013 roku z perspektywy płatnika publicznego wyniósł 60,09 PLN a z perspektywy pacjenta 4,46 PLN. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczącymi rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie wzrost cen w stosunku do 2013 roku w kategorii Zdrowie wyniósł 4,55% [GUS]. Uwzględniając wzrost cen w ciągu ostatnich lat koszt leczenia duszności oszacowano jako 62,83 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 67,49 PLN z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) (por. Tab. 32.).

Tab. 32. Koszt leczenia duszności.

Kategoria	Koszt leczenia duszności [PLN]
Koszt płatnika publicznego w 2013 r.	32,47 - 87,71
Koszt pacjenta w 2013 r.	3,21 - 5,71
Średni koszt płatnika publicznego w 2013 r.	60,09

Średni koszt pacjenta w 2013 r.	4,46
Wzrost cen w stosunku do 2013 roku w kategorii Zdrowie	4,55%
Średni koszt płatnika publicznego w przeliczeniu na 2019 r.	62,83
Średni koszt pacjenta w przeliczeniu na 2019 r.	4,66
Średni koszt z perspektywy wspólnej w przeliczeniu na 2019 r.	67,49

PLN – nowy polski złoty;

2.4.4.4 Koszty związane z leczeniem zwiększonej aktywności GGTP

Leczenie zwiększonej aktywności GGTP w badaniu MONARCH 2 polegało głównie na redukcji lub pominięciu dawki stosowanego leku, w związku z tym jako koszt związany z tym zdarzeniem przyjęto jedynie koszt wykonania testu laboratoryjnego wycenionego na podstawie Zarządzenie nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [2018_064_DSOZ]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt 33 PLN jest ponoszony przez płatnika publicznego (por. Tab. 33.).

Tab. 33. Koszt leczenia zwiększonej aktywności GGTP.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Je dnostkowy koszt świadczenia [PLN]
Zwiększona aktywność GGTP	W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00

GGTP - gamma-glutamylotransferaza (ang. *gamma-glutamyltransferase*); PLN – nowy polski złoty;

2.4.4.5 Koszty związane z leczeniem hiperglikemii

W przypadku leczenia hiperglikemii przyjęto koszt związany z odbyciem jednej wizyty specjalistycznej. Koszt tej wizyty wyceniono na podstawie Zarządzenie nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [2018_064_DSOZ]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt 65,00 PLN jest ponoszony przez płatnika publicznego (por. Tab. 34.).

Tab. 34. Koszt leczenia hiperglikemii.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Je dnostkowy koszt świadczenia [PLN]
Hiperglikemia	W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00

PLN – nowy polski złoty;

2.4.4.6 Koszty związane z leczeniem leukopenii

Koszty leczenia leukopenii wyznaczono w oparciu o średni koszt hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony” (S05, S06, S07) za 2016 rok dla kodu ICD-10 D70 [WHO ICD-10] oraz wycenę hospitalizacji z Zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [2018_087_DSOZ].

Średni koszt hospitalizacji dla danej grupy JGP (por. Tab. 36.) oszacowano jako iloczyn współczynnika JGP (wyrażonego jako iloraz średniej wartości hospitalizacji i średniej wartości grupy dla danego kodu JGP, por. Tab. 27.) i wyceny hospitalizacji z zarządzenia Prezesa NFZ [DSOZ 87/2018] (por. Tab. 28). Całkowity koszt hospitalizacji dla trzech grup JGP (por. Tab. 36) obliczono jako iloczyn średniego kosztu hospitalizacji danej grupy JGP ważony udziałem liczby hospitalizacji (por. Tab. 35.). Całkowity koszt związany z leczeniem leukopenii wyniósł 1 522,12 PLN. Przyjęto założenie, że koszt leczenia leukopenii jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 35. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07.

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji (%)
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	191	13,49%
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	454	32,06%
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	771	54,45%

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

Tab. 36. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem leukopenii.

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji ¹	Udział hospitalizacji (%)
S05	4 967,09	13,49%
S06	1 744,95	32,06%
S07	537,48	54,45%
Średni ważony koszt [PLN]		1 522,12

¹Iloczyn współczynnika JGP i jednostkowego kosztu świadczenia z Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

2.4.4.7 Koszty związane z leczeniem neutropenii

W przypadku neutropenii koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego przyjęto za publikacją Ługowska 2012, w której szacowano koszt z perspektywy NFZ [Ługowska 2012], przy czym w niniejszej analizie uwzględniono koszt samej farmakoterapii (po przeliczeniu na 2019 r. z uwzględnieniem danych GUS dotyczących rocznych wskaźników cen towarów

i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie). Analiza danych wskazała na wzrost cen o 6,33% w kategorii Zdrowie w stosunku do 2012 r. Koszt leczenia neutropenii z perspektywy NFZ przyjęto jako 1 881,00 PLN.

Nazwa zdarzenia	Średni koszt farmakoterapii w 2012 r. [PLN]	Średni koszt farmakoterapii w 2019 r. [PLN]
Neutropenia	1 767,29	1 881,00

PLN – nowy polski złoty;

2.4.4.8 Koszty związane z leczeniem zapalenia jamy ustnej

W przypadku leczenia zapalenia jamy ustnej przyjęto koszt związany z odbyciem jednej wizyty specjalistycznej w poradni onkologicznej. Koszt tej wizyty wyceniono na podstawie Zarządzenie nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [2018_064_DSOZ]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt jest ponoszony przez płatnika publicznego (por. Tab. 37.).

Tab. 37. Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
Zapalenie jamy ustnej	W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00

2.4.5 Koszty monitorowania

Koszty monitorowania pacjentów w modelu podzielono na koszt:

- monitorowania pacjentek przyjmujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem w ramach Programu Lekowego (rozdz. 2.4.5.1),
- monitorowania w ramach hormonoterapii (rozdz. 2.4.5.2),
- monitorowania w ramach chemioterapii (dotyczy również fulwestrantu, który jest finansowany w ramach chemioterapii) (rozdz. 2.4.5.3).

2.4.5.1 Koszty monitorowania w ramach Programu Lekowego leczenia abemacyklibem

Przyjęto założenie, że pacjentki przyjmujące abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem będą objęte monitorowaniem w ramach Programu Lekowego. Koszt ten dotyczy jedynie pacjentek w stanie przed progresją choroby, ponieważ wystąpienie progresji jest kryterium wykluczenia z Programu Lekowego. W rozdz. 6. przedstawiono zestawienie badań niezbędnych podczas monitorowania w proponowanym Programie Lekowym. Zgodnie z aktualnym rozporządzeniem prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe w katalogu ryczałtów znajdują się dwa świadczenia dotyczące leczenia raka piersi [2018_124_DGL]:

- „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi”;
- „Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi”.

W związku z tym, że wnioskowany program lekowy dotyczy leczenia pacjentów w stadium zaawansowanym jako koszt monitorowania przyjęto koszt świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” (por. Tab. 38.). Koszt leczenia monitorowania w jednym cyklu przyjęto jako 251,08 PLN, całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny.

Tab. 38. Koszt monitorowania w ramach leczenia w programie lekowym w ramach leczenia abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem.

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [PLN]	Koszt jednego cyklu (28 dni)
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi*	3 273,00	251,08

*2018_124_DGL -załączniki 2 - Katalog ryczałtów.

PLN - nowy polski złoty;

Źródło: 2018_124_DGL

2.4.5.2 Koszty monitorowania w ramach hormonoterapii

Polskie wytyczne nie uściślają sposobu i harmonogramu monitorowania w ramach hormonoterapii. W analizie dla ewerolimusu [MAHTA 2016], przyjęto metodykę monitorowania przedstawioną w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [NCCN 2018]. Podobne założenie przyjęto w niniejszej analizie, w Tab. 39. Przedstawiono rodzaj badań oraz zalecaną częstość ich wykonywania zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN 2018.

Tab. 39. Sposób monitorowania oraz częstość wykonywania badań zgodnie z wytycznymi NCCN 2018.

Sposób monitorowania	Zalecana częstość wykonywania badań
Badanie czynności wątroby	Co 1 - 3 miesiące
Badanie przedmiotowe	Co 1 - 3 miesiące
Masa ciała	Co 1 - 3 miesiące
Morfologia krwi	Co 1 - 3 miesiące
Ocena objawów	Co 1 - 3 miesiące
Scyntygrafia kości	Co 4 - 6 miesięcy
Stan sprawności	Co 1 - 3 miesiące
Tomografia komputerowa	Co 2 - 3 miesiące
Marker nowotworowy	Opcjonalnie
Pozytonowa tomografia emisyjna/Tomografia komputerowa	Opcjonalnie

Źródło: NCCN 2018

W niniejszej analizie przyjęto, że badania, które zaleca się wykonywać co 1 - 3 miesiące będą wykonywane średnio co 2 miesiące, a pozostałe co 4 miesiące.

Koszt tomografii oraz scyntygrafii kości przyjęto z aktualnego rozporządzeniem prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (por. Tab. 40) [2018_022_DSOZ]. W przypadku pozostałych badań przyjęto założenie, że są objęte finansowaniem w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, która obejmuje wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1. Na liście W1 znajduje się między innymi morfologia krwi, badanie czynności wątroby (między innymi badanie aktywności aminotransferazy alaninowej ALT, GPT; badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej AST). Przyjęto założenie, że miesiąc obejmuje jeden cykl (28 dni) i całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny.

Tab. 40. Koszty monitorowania w ramach hormonoterapii.

Kod	Nazwa świadczenia	Częstość wykonywania badań	Częstość w cyklu	Koszt jednostkowy [PLN]
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	Co 3 miesiące	0,25	481,00
5.03.00.0000020	Scyntygrafia układu kostnego	Co 5 miesięcy	0,25	377,00
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	Co 2 miesiące	0,50	65,00

PLN - nowy polski złoty; TK - tomografia komputerowa;

Źródło: opracowano na podstawie 2018_022_DSOZ

2.4.5.3 Koszty monitorowania w ramach chemioterapii

Koszt monitorowania w ramach chemioterapii (dotyczy również leczenia fulwestranem, który jest finansowany w ramach chemioterapii) przyjęto jako koszt wykonania świadczenia Okresowa ocena skuteczności chemioterapii zgodnie z aktualnym rozporządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [2018_056_DGL]. Przyjęto, że ocena skuteczności chemioterapii ma miejsce przed każdym cyklem chemioterapii, dla uproszczenia założono, że jeden cykl obejmuje 28 dni, a całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny.

Tab. 41. Koszt monitorowania pacjentów w ramach chemioterapii.

Kod	Nazwa świadczenia	Częstość wykonywania badań	Częstość w cyklu	Koszt jednostkowy [PLN]
-----	-------------------	----------------------------	------------------	-------------------------

5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	Co 28 dni	1	270,40
-----------------	---	-----------	---	--------

PLN - nowy polski złoty;

2.4.6 Koszty leczenia pacjentów po progresji choroby

Strukturę leczenia w ramach kolejnych linii przedstawiono w rozdz. 2.2.9. Poniżej przedstawiono średnie ceny leków za opakowanie w ramach chemioterapii. Ceny substancji czynnych obliczone jako iloczyn ceny za 1 mg substancji czynnej oraz udziałów w rynku zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ. Całość kosztów ponosi płatnik publiczny.

Tab. 42. Koszty substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii.

Nazwa substancji	Droga podania	Średnia cena za 1 mg [PLN]
Kapecytabina	Doustnie	0,0031
Paklitaksel	Dożylnie	0,3465
Gemcytabina	Dożylnie	0,0500
Wınorelbina	Doustnie	9,1546
Cyklofosfamid	Dożylnie	0,0559

PLN – polski złoty;

Koszt podania chemioterapii drogą dożylną przyjęto jako koszt wykonania świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków z aktualnego rozporządzeniem prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (por. Tab. 43.) [2018_056_DGL]. Przyjęto założenie, że całość kosztów podania chemioterapii dożylniej ponosi płatnik publiczny, a także, że podanie leków w formie doustnej nie jest obarczone dodatkowymi kosztami podania.

Tab. 43. Koszt podania chemioterapii drogą dożylną.

Kod	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	378,56

PLN - nowy polski złoty;

2.4.7 Koszt opieki terminalnej

Jako koszt opieki terminalnej przyjęto koszt pobytu pacjenta w szpitalu, hospicjum lub hospicjum domowym w ciągu ostatnich 14 dni. Wagę punktową świadczenia przyjęto z aktualnego rozporządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (por. Tab. 44.) [2018_074_DSOZ].

Tab. 44. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej.

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa
-----------------------	-------------------	---

15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	7,95*
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	1,00

*Średnia waga punktowa/taryfa z trzech produktów rozliczeniowych (5.15.00.0000146, 5.15.00.0000147, 5.15.00.0000148) realizowanych w ramach świadczenia 15.4180.021.02.

Źródło: 2018_074_DS0Z

Na podstawie danych z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ wyceniono punkt rozliczeniowy w ramach opieki terminalnej (por. Tab. 45.) [NFZ IOU].

Tab. 45. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna.

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	54,95*
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	52,60

*Średnia cena punktu rozliczeniowego z trzech produktów rozliczeniowych (5.15.00.0000146, 5.15.00.0000147, 5.15.00.0000148) realizowanych w ramach świadczenia 15.4180.021.02.

PLN - nowy polski złoty;

Źródło: NFZ IOU

Koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym oraz hospicjum domowym wyliczono jako iloczyn wagi punktowej/taryfy oraz wyceny punktu rozliczeniowego z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ (por. Tab. 46.). W modelu przyjęto koszt ostatnich 14 dni życia pacjenta. Koszt naliczany jest w momencie zgonu pacjenta. Koszt przebywania pacjenta w domu opieki społecznej założono jako zerowy, podobnie jak w analizie ekonomicznej dla ewerolimusu [MAHTA 2016]. Całość kosztów ponosi płatnik publiczny.

Tab. 46. Koszt opieki terminalnej w modelu.

Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt osobodnia [PLN]	Koszt ostatnich 14 dni [PLN]
Opieka terminalna – w oddziale medycyny paliatywnej	7,95	54,95	436,81	6 115,38
Opieka terminalna – hospicjum stacjonarne	7,95	54,95	436,81	6 115,38

Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt osobodnia [PLN]	Koszt ostatnich 14 dni [PLN]
Opieka terminalna – hospicjum domowe	1,00	52,60	52,60	736,37
Opieka terminalna – dom opieki społecznej	–	–	0,00	0,00

PLN - nowy polski złoty;

2.4.8 Koszt hospitalizacji

Koszt hospitalizacji pacjentów wyznaczono z danych NFZ dla JGP J08 - Choroby piersi złośliwe za rok 2016 [NFZ JGP]. Poniżej przedstawiono odsetek hospitalizacji dla raka piersi (ICD10: C50).

Tab. 47. Odsetek hospitalizacji pacjentów z rakiem piersi.

Kod ICD-10	Odsetek hospitalizacji
Sutek, nie określony (C50.9)	50,22%
Zmiana przekraczająca granice sutka (C50.8)	13,21%
Ćwiartka górna zewnętrzna sutka (C50.4)	7,59%
Brodawka i otoczka brodawki sutkowej (C50.0)	4,85%
Centralna część sutka (C50.1)	2,22%
Ćwiartka dolna zewnętrzna sutka (C50.5)	1,15%
SUMA	79,24%

Źródło: NFZ JGP

Na podstawie danych NFZ wyznaczono współczynnik JGP jako iloraz średniej wartości hospitalizacji i średniej wartości grupy dla JGP J08 - Choroby piersi złośliwe [NFZ JGP].

Tab. 48. Dane o hospitalizacji dla JGP J08 - Choroby piersi złośliwe.

JGP	Średnia wartość grupy [PLN]	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]	Odsetek hospitalizacji	Współczynnik JGP
J08 – Choroby piersi złośliwe	1 516,76	1 753,25	79,24%	1,1559

JGP - Jednorodne Grupy pacjentów;

Źródło: NFZ JGP

Z aktualnego zarządzenia Prezesa NFZ Nr 87/2018/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne-świadczenia wysokospecjalistyczne wyznaczono koszt świadczenia.

Tab. 49. Wycena hospitalizacji z rozporządzenia Prezesa NFZ.

JGP	Kod produktu	Wycena świadczenia z rozporządzenia
-----	--------------	-------------------------------------

JGP	Kod produktu	Wycena świadczenia z rozporządzenia
J08 - Choroby piersi złośliwe	5.51.01.0009008	1 893,00

JGP - Jednorodne Grupy pacjentów; NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia;

Źródło: 2018_087_DS0Z

Koszt hospitalizacji pacjentów z rakiem piersi w modelu wyznaczono jako iloczyn współczynnika JGP (por. Tab. 48.) i wyceny hospitalizacji zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ (por. Tab. 49.). Otrzymany koszt hospitalizacji przemnożono przez odsetek hospitalizacji wśród pacjentów z rozpoznaniem raka piersi (ICD 10: C50). Koszt hospitalizacji uwzględniony w modelu wyniósł 1 733,95 (por. Tab. 50.). Całość kosztów ponosi płatnik publiczny.

Tab. 50. Koszt hospitalizacji pacjentów z rakiem piersi w modelu.

J08 Choroby piersi złośliwe	
Współczynnik JGP	1,1559
Wycena świadczenia z rozporządzenia	1 893,00
Wycena hospitalizacji*	2 188,15
Odsetek hospitalizacji	79,24%
Średnia ważona cena[#]	1 733,95

*Iloczyn współczynnika JGP i wyceny świadczenia z rozporządzenia.

[#]Iloczyn wyceny hospitalizacji i odsetka hospitalizacji dla pacjentów z rozpoznaniem ICD 10 C50 - rak piersi.

JGP - Jednorodne Grupy pacjentów;

2.4.9 Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)

Koszt BSC przyjęto na podstawie analizy dla ewerolimusu [MAHTA 2016]. Uwzględniono koszt stosowania bifosfonianów (kwasu zoledronowego, pamidronowego i kłodronowego). Odsetki pacjentów zostały wyznaczone w oparciu o opinie ekspertów, a dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL [MAHTA 2016] (por. Tab. 51.).

Tab. 51. Miesięczny koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC).

Leczenie	Odsetek pacjentów	Koszt w cyklu (NFZ)	Koszt w cyklu (perspektywa wspólna)
Środki modyfikujące kości	87%	206,48	214,88

BSC - najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*);

2.5 Zestawienie parametrów

Ze względu na dużą ilość parametrów modelu nie przedstawiano ich dodatkowo w zbiorczej tabeli (która byłaby nieczytelna z uwagi na rozmiar). Parametry przedstawiono w tabelach w poprzedzających rozdziałach.

2.6 Zakres analizy wrażliwości

W ramach analizy scenariuszowej przyjęto alternatywne zestawy założeń dotyczące grup parametrów modelu. [REDACTED]

2.7 Walidacja modelu

[REDACTED]

3 Wyniki

3.1 ABE + FUL vs FUL

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

3.1.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

3.1.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2 ABE + FUL vs ANA

3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

--	--	--	--	--

[Redacted text block]

3.2.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header row]				
[Redacted header row]				
[Redacted header row]				
[Redacted header row]				

[Redacted text block]

3.2.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.3 ABE + FUL vs EXE

3.3.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]				

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

[REDACTED]

3.3.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]				

3.3.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

3.4 ABE + FUL vs LTZ

3.4.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

3.4.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.4.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

4 Dyskusja i ograniczenia

[REDACTED]

[REDACTED] Warto jednak zauważyć, że abemacyklib wydłuża czas PFS przez co koszty leczenia ponoszone są w dłuższym okresie w porównaniu z innymi komparatorami.

[REDACTED]

Niepewność z szacowaniem OS z badania MONARCH 2 związana jest z niedojrzałością danych i potrzebą ekstrapolacji z zastosowaniem danych spoza tego badania. W przypadku badań dla komparatorów, w których dane dotyczące OS były niedojrzałe i dla których oszacowano OS w modelu nie było możliwości porównania wyników z wynikami z badań klinicznych. Dłuższy okres obserwacji w badaniu MONARCH 2 pozwoli na dokładniejsze oszacowanie tych wartości. [REDACTED]

W celu porównania abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem z komparatorami przyjęto założenie, że charakterystyka wejściowa pacjentów w badaniach jest podobna. Zidentyfikowano niewielkie różnice dotyczące wcześniejszych terapii i statusu receptora HR+, HER2- między badaniem MONARCH 2, a badaniami dla komparatorów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ostatnich latach powstało wiele leków onkologicznych, które przedłużają pacjentom życie i poprawiają ich jakość życia. Jednocześnie wiąże się to często z ich większą ceną powodującą wzrost wydatków w sektorze ochrony zdrowia. Przegląd systematyczny przeprowadzony na podstawie 54 artykułów odnalezionych w bazie PubMed w zakresie lat 2003-2013 wykazał, że w większości przypadków średni inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) dla leków onkologicznych był dwukrotnie większy od przeciętnego współczynnika ICUR dla leków nieonkologicznych [Bae 2014].

[REDACTED] wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Verzenio® jest uzasadnione ze względu na jego udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia bez progresji z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i nie gorszą ogólną jakością życia pacjentek w stadium zaawansowanym raka piersi [AKL Verzenio 2019]. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek z rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2, które obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka piersi (leki dostępne w zakresie istniejących programów lekowych dedykowane są pacjentkom wykazującym ekspresję HER2). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezaadresowanej potrzeby medycznej.

	<p>[Redacted text]</p>
--	------------------------

[Redacted text]

7 Aneks - wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Tab. 65. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” na przestrzeni lat.

Okres	Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie”
2013 I-XII	1,018
2014 I-XII	1,002
2015 I-XII	1,019
2016 I-XII	0,992
2017 I-XII	1,012
2018 I-XII	1,020

Źródło: GUS

8 Aneks - przegląd użyteczności

8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed. Przeszukanie przeprowadzono 19.03.2019 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 66.

Do przeglądu włączano analizy, przeprowadzone w populacji pacjentek z rakiem piersi, w których odnaleziono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie.

Wykluczono opracowania w których populację zawężano np. do osób starszych, bądź podawano wyniki jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia. Zdecydowano, że badania przeprowadzone w zawężonych populacjach nie będą dobrze odzwierciedlać charakterystyki analizowanej populacji.

Tab. 66. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	neoplasm*[tw] AND mammary[tw]	47710
#2	neoplasm*[tw] AND breast [tw]	31 6001
#3	carcinoma*[TW] AND mammary[tw]	18549
#4	carcinoma*[tw] and breast[tw]	87875
#5	cancer*[tw] and breast[tw]	300715
#6	cancer*[tw] and mammary[tw]	28767
#7	tumor*[tw] and mammary[tw]	38242
#8	tumor*[tw] and breast[tw]	160173
#9	Breast Neoplasms[Mesh]	27 3474
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	404409
#11	euroqol or euroqol or EQ 5D or eq5d	9267
#12	#10 and #11	130

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla obu poniższych stanów zdrowia w raku piersi:

- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia oraz spełniające poniższe:

- prace oceniające użyteczności w przypadku innych terapii niż terapia w 1. Linii, lub terapia w 2. Linii leczenia paliatywnego, np. leczenie operacyjne/chemioterapia itp.,
- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentek z rakiem piersi.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

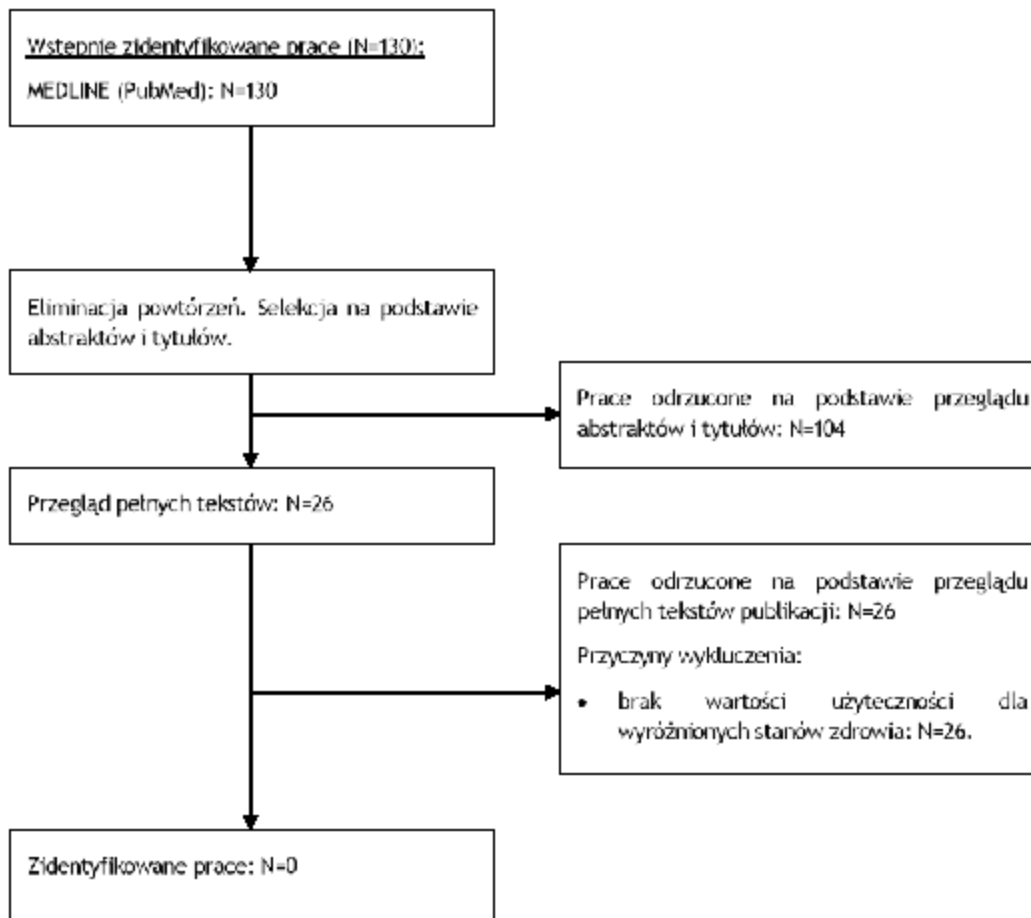
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

8.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. Użyteczności oceniono wstępnie 130 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu 104 prac na podstawie abstraktu i tytułu, zidentyfikowano 26 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 26 zostało wykluczonych z analizy. Nie zakwalifikowano żadnej pracy, która spełniałaby kryteria włączenia. Listę publikacji wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 67.). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 30.)

Rys. 30. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac wykluczonych (por. Tab. 67.) z przeglądu użyteczności.

Tab. 67. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Abu Farha NH, Khatib MT, Salameh H, Zyoud SH. Cancer-related post-treatment pain and its impact on health-related quality of life in breast cancer patients: a cross sectional study in Palestine. <i>Asia Pac Fam Med</i> . 2017 Nov 21;16:7.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
2.	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. <i>BMC Med</i> . 2017 Jan 13;15(1):10.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
3.	Efthymiadou O, Mossman J, Kanavos P. Differentiation of health-related quality of life outcomes between five disease areas: results from an international survey of patients. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> . 2018 Jan;34(5):498-506.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
4.	Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, Tremblay G. Is progression-free survival a more relevant endpoint than overall survival in first-line HR+/HER2-metastatic breast cancer? <i>Cancer Manag Res</i> . 2018 May 4;10:1015-1025.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5.	Gray LA, Wailoo AJ, Hernandez Alava M. Mapping the FACT-B Instrument to EQ-5D-3L in Patients with Breast Cancer Using Adjusted Limited Dependent Variable Mixture Models versus Response Mapping. <i>Value Health</i> . 2018 Dec;21(12):1399-1405.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
6.	Hagiwara Y, Shiroiwa T, Shimozuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2018 Feb;36(2):215-223.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
7.	Hao Y, Wolfram V, Cook J. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2016 Jun 23;8:293-303.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
8.	Hughes R, Mitchell CR, Bishop RS, Fotheringham I. Health-State Utility Values in Breast And Prostate Cancer Measured using the EQ-5D: A Systematic Review of the Literature. <i>Value Health</i> . 2014 Nov;17(7):A645-6.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
9.	Lee CF, Luo N, Ng R, Wong NS, Yap YS, Lo SK, Chia WK, Yee A, Krishna L, Wong C, Goh C, Cheung YB. Comparison of the measurement properties between a short and generic instrument, the 5-level EuroQoL Group's 5-dimension (EQ-5D-5L) questionnaire, and a longer and disease-specific instrument, the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B), in Asian breast cancer patients. <i>Qual Life Res</i> . 2013 Sep;22(7):1745-51.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
10.	Lee CF, Ng R, Luo N, Cheung YB. Development of Conversion Functions Mapping the FACT-B Total Score to the EQ-5D-5L Utility Value by Three Linking Methods and Comparison with the Ordinary Least Square Method. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2018 Oct;16(5):685-695.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
11.	Li S, Wang M, Liu L, Chen G. Which approach is better in eliciting health state utilities from breast cancer patients? Evidence from mainland China. <i>Eur J Cancer Care (Engl)</i> . 2019 Mar;28(2):e12965.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
12.	Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. <i>Qual Life Res</i> . 2007 Aug;16(6):1073-81.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
13.	Liu L, Li S, Wang M, Chen G. Comparison of EQ-5D-5L health state utilities using four country-specific tariffs on a breast cancer patient sample in mainland China. <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2017 Jun 23;11:1049-1056.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
14.	Mendoza TR, Dueck AC, Shi Q, Ma H, Zhang J, Qian Y, Cleeland CS. The contribution of pain in determining the health status of cancer patients with bone metastases: A secondary analysis of data from three Phase III registration trials. <i>Eur J Pain</i> . 2018 Mar;22(3):565-571.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
15.	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. <i>Acta Oncol</i> . 2018 May;57(5):622-628.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
16.	Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CH, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Apr 1;29(4):888-894.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
17.	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. <i>BMC Cancer.</i> 2017 Nov 17;17(1):773.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
18.	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. <i>Qual Life Res.</i> 2017 Feb;26(2):445-453.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
19.	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. <i>Neoplasma.</i> 2009;56(6):467-72.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
20.	Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P. Quality of life and depression among metastatic breast cancer patients. <i>Med Oncol.</i> 2010 Sep;27(3):958-9.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
21.	Swanick CW, Lei X, Xu Y, Shen Y, Goodwin NA, Smith GL, Giordano SH, Hunt KK, Jagsi R, Shaitelman SF, Peterson SK, Smith BD. Long-term Patient-Reported Outcomes in Older Breast Cancer Survivors: A Population-Based Survey Study. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2018 Mar 15;100(4):882-890.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
22.	Tan ML, Idris DB, Teo LW, Loh SY, Seow GC, Chia YY, Tin AS. Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore. <i>Asia Pac J Oncol Nurs.</i> 2014 Apr-Jun;1(1):22-32.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
23.	Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, Brucker SY, Fasching PA, Graf J. Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. <i>Geburtshilfe Frauenheilkd.</i> 2016 Oct;76(10):1065-1073.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
24.	Wang L, Shi JF, Zhu J, Huang HY, Bai YN, Liu GX, Liao XZ, Mao AY, Ren JS, Sun XJ, Guo LW, Fang Y, Zhou Q, Ma HM, Xing XJ, Zhu L, Song BB, Du LB, Mai L, Liu YQ, Ren Y, Lan L, Zhou JY, Qi X, Sun XH, Lou PA, Wu SL, Li N, Zhang K, He J, Dai M; Health Economic Evaluation Working Group of the Cancer Screening Program in Urban China. Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: A 83ulvestrant cross-sectional survey. <i>Breast.</i> 2018 Jun;39:53-62.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
25.	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. <i>ESMO Open.</i> 2017 Aug	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	22;2(3):e000227.	w modelu.
26.	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.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.

9 Aneks - przegląd analiz ekonomicznych

9.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w drugiej linii leczenia raka piersi. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 65 i Tab. 69.

Tab. 68. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	abemaciclib	152
#2	LY2835210	51
#3	LY2385219	52
#4	LY2835219	66
#5	„5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine”	51
#6	„n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine”	0
#7	„n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine”	1
#8	„n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine”	0
#9	verzenio	4
#10	verzenios	0
#11	{#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10}	158
#12	Economics[MeSH Terms]	574383
#13	Economic*[Text Word]	631795
#14	cost*[Text Word]	631795
#15	#12 OR #13 #14	1158388
#16	#11 AND #15	8

Tab. 69. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
-------------------------	----------------	-------

#1	abemaciclib	60
#2	LY2835210	0
#3	LY2385219	0
#4	LY2835219	18
#5	„5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzoimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine”	0
#6	„n [5 [(4 ethyl 1 piperazinył)methyl] 2 pyridinył] 5 fluoro 4 [4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine”	0
#7	„n [5 [(4 ethyl 1 piperazinył)methyl] 2 pyridinył] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine”	0
#8	„n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine”	0
#9	verzenio	0
#10	verzenios	0
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	61
#12	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11539
#13	Economic*	23934
#14	cost*	58275
#15	#12 OR #13 OR #14	66708
#16	#11 AND #15	8
	Trials	8

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem,
- w leczeniu drugiej linii raka piersi,
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

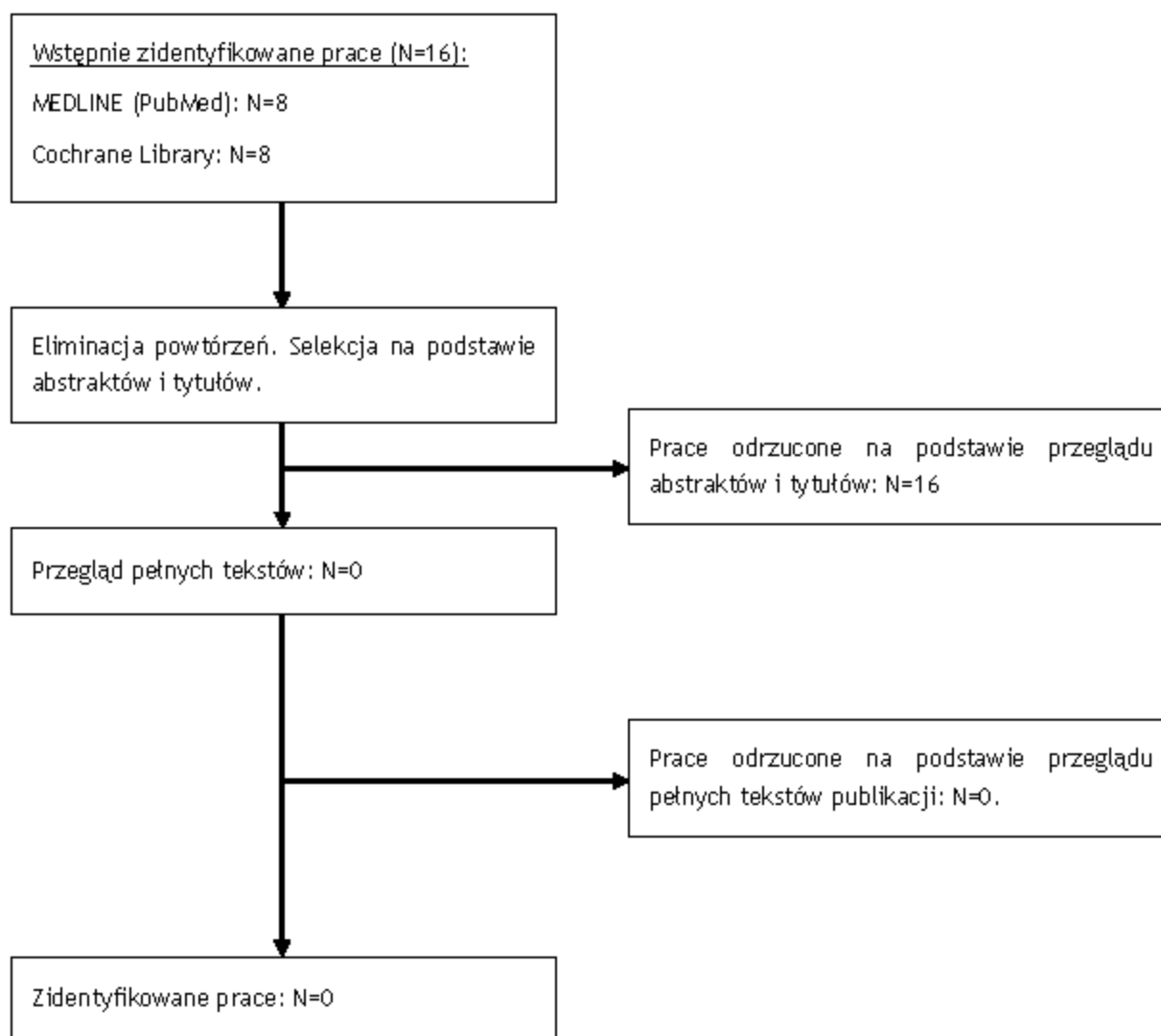
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

9.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. Analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 16 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano żadnej pracy, która mogłaby być poddana szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia (por. Rys. 31.).

Rys. 31. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Spis rysunków

[REDACTED]

[REDACTED]

Rys. 3. Krzywe KM dla PFS z badania MONARCH 2 (oceniane przez INV). 18

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rys. 9. Krzywe KM dla OS dla ABE+FUL oraz FUL..... 26

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rys. 16. Krzywe KM dla zaprzestania leczenia dla ABE+FUL i FUL wg badania MONARCH 2. 32

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rys. 20. Krzywe KM dla PFS [REDACTED] dla ABE+FUL (w podziale na dawkę) i FUL..... 36

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rys. 24. Krzywe KM dla OS dla ABE-FUL (w podziale na dawkę początkową) i FUL w MONARCH 2. 39



Rys. 30. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). 81

Rys. 31. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). 87

Spis tabel

Tab. 1. Ceny rozważanego leku.	12
[Redacted]	
Tab. 3. Charakterystyka pacjentów.	16
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
Tab. 16. Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu ekonomicznym.	42
Tab. 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.	44
Tab. 18. Struktura leczenia pacjentów z zastosowaniem chemioterapii, u pacjentów po progresji choroby.	45
Tab. 19. Schematy dawkowania leków stosowanych w chemioterapii.	45
Tab. 20. Struktura leczenia pacjentów z zastosowaniem hormonoterapii, u pacjentów po progresji choroby.	46
[Redacted]	
[Redacted]	
Tab. 23. Czas trwania zdarzeń niepożądanych przyjęty w analizie.	47
Tab. 24. Miesięczny koszt stosowania abemacyklibu.	49
Tab. 25. Koszty komparatorów.	50
Tab. 26. Jednostkowy koszt podania fulwestrantu.	51
Tab. 27. Współczynnik JGP dla grup JGP S05, S06 i S07.	52
Tab. 28. Wycena świadczenia Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony (S05, S06, S07) z Zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.	52
Tab. 29. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07 związanych z leczeniem anemii.	52

Tab. 30. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii.....	53
Tab. 31. Jednostkowy koszt leczenia biegunki.	53
Tab. 32. Koszt leczenia duszności.	53
Tab. 33. Koszt leczenia zwiększonej aktywności GGTP.....	54
Tab. 34. Koszt leczenia hiperglikemii.....	54
Tab. 35. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07.....	55
Tab. 36. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem leukopenii.	55
Tab. 37. Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej.	56
Tab. 38. Koszt monitorowania w ramach leczenia w programie lekowym w ramach leczenia abemacyklidem w skojarzeniu z fulwestranem.....	57
Tab. 39. Sposób monitorowania oraz częstość wykonywania badań zgodnie z wytycznymi NCCN 2018.	57
Tab. 40. Koszty monitorowania w ramach hormonoterapii.	58
Tab. 41. Koszt monitorowania pacjentów w ramach chemioterapii.....	58
Tab. 42. Koszty substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii.	59
Tab. 43. Koszt podania chemioterapii drogą dożylną.	59
Tab. 44. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej.....	59
Tab. 45. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna.....	60
Tab. 46. Koszt opieki terminalnej w modelu.....	60
Tab. 47. Odsetek hospitalizacji pacjentów z rakiem piersi.....	61
Tab. 48. Dane o hospitalizacji dla JGP J08 - Choroby piersi złośliwe.	61
Tab. 49. Wycena hospitalizacji z rozporządzenia Prezesa NFZ.....	61
Tab. 50. Koszt hospitalizacji pacjentów z rakiem piersi w modelu.....	62
Tab. 51. Miesięczny koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC).....	62

[Redacted content]



Tab. 65. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” na przestrzeni lat.	78
Tab. 66. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.	79
Tab. 67. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.	81
Tab. 68. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.	85
Tab. 69. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.	85

Bibliografia

- 2018_022_DSOZ** Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- 2018_056_DGL** Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- 2018_064_DSOZ** Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. Zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- 2018_074_DSOZ** Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- 2018_087_DSOZ** Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
- 2018_124_DGL** Zarządzenie Nr 124/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- AKL Verzenios 2019** ██████████ Verzenios® (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z fulwestrantem. Analiza kliniczna. 2019
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APD Verzenios 2019** ██████████ Verzenios® (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z fulwestrantem. Analiza problemu decyzyjnego. 2019.
- Bae 2014** Bae Y.H.J, Mullins C.D. Do value thresholds for oncology drugs differ from nononcology drugs? *Journal of Managed Care Pharmacy* 2014. 20(11), 1086-1092.
- BOLERO 2** Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England journal of medicine* 2012; 366(6).
- Buzdar 1997** Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, et al. A Phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Cancer* 1997;79(4):730-39.
- Buzdar 2001** Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(14):3357-66.
- Campos 2009** Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. (2009). A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clinical*

	breast cancer, 9(1), 39-44.
Caro 2012	Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices-overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. <i>Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making</i> 2012;32(5):667-77.
CONFIRM	Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> 2010; 28(30).
Dombornowsky 1998	Dombornowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 1998;16(2):453-61.
DuBois 1989	Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. <i>Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)</i> 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
GUS	Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki Cen Towarów i Usług Konsumpcyjnych
Howell 2002	Howell A, Robertson JFR, Albano JQ, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2002;20(16):3396-403.
Hudgens 2016	Hudgens S. 2016. http://www.journalofclinicalpathways.com/article/method-deriving-estimates-health-state-utilities-patients-metastatic-breast-cancer .
Jonat 1996	Jonat W, Howell A, Blomqvist C, et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. <i>European Journal of Cancer Part A</i> 1996;32(3):404-12.
Kaufman 2015	Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33(6):594-601.
Kaufmann 2000	Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2000;18(7):1399-411.
Latimer 2013	Latimer NR. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data 2013
Lloyd 2006	Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>Br J Cancer</i> 2006;95(6):683-90.
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki P.J, Barszcz E, Rutkowski P. (2012). Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> , (2), 41-47.
MAHTA 2016	Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których

	występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Analiza ekonomiczna. MAHTA 2016
Milla-Santos 2001	Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, et al. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> 2001;65(2):119-24.
MONARCH 2	Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Koh H. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017, 35(25), 2875-2884.
MONARCH 3	Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, & Freedman OC. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017.
MZ 2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
NCCN 2018	NCCN Guidelines for Patients. Breast Cancer. Metastatic. 2018
NFZ IOU	NFZ. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy
NFZ JGP	NFZ Statystyka JGP 2016; https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx
PALOMA-3	Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> 2016;17(4):425-39.
PTOK 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.
Rose 2003	Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. <i>European Journal of Cancer</i> 2003;39(16):2318-27.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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
SoFEA	Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2013; 14(10).
Stata 2011	Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP. [program], 2011.
Stenbygaard 1993	Stenbygaard LE, Herrstedt J, Thomsen JF, et al. Toremifene and tamoxifen in advanced breast cancer - A double-blind cross-over trial. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> 1993;25(1)
Swinburn 2010	Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. <i>Current medical research and opinion</i> 2010;26(5):1091-6.

Szkulcka-Debek 2014	Szkulcka-Debek M, Drozd M, Jahnz-Rozyk K, Kiepuska N, Mazurek J, Janowska A, Drozd K. (2014). An analysis of potential costs of adverse events based on Drug Programs in Poland. <i>Pulmonology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences</i> , 27(1), 32-36.
TA239	NICE. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer (TA239), 2011.
TA306	NICE. Specification for manufacturer/ sponsor submission of evidence for pixantrone for the treatment of adults with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: ID414 2012. https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/documents/non-hodgkins-lymphoma-relapsed-refractory-pixantrone-mono-therapy-cell-therapeutics2 . ostatni dostęp: 03.04.2019
Trial 0021	Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2002;20(16):3386-95.
Turner 2015	Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2015;373(3):209-19.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
van Hout 2012	van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. <i>Value Health</i> 2012;15(5):708-15.
Yamamoto 2013	Yamamoto Y, Ishikawa T, Hozumi Y, et al. Randomized controlled trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. <i>BMC cancer</i> 2013;13:239.
Yardley 2013	Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, Melichar B. (2013). Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. <i>Advances in therapy</i> , 30(10), 870-884.
Zhang 2016	Zhang Q, Shao Z, Shen K, et al. Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, double-blind registration trial in China. <i>Oncotarget</i> 2016;7(35):57301-09.