

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 2.0



**RYBOCYKLIB W SKOJARZENIU Z FULWESTRANTEM LUB
INHIBITOREM AROMATAZY W TERAPII HER2-UJEMNEGO,
HORMONOWRAŻLIWEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI**



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 4 lipca 2019 roku

We wrześniu 2019 roku analiza została zaktualizowana i dostosowana ze względu na wprowadzenie do refundacji rybocyklubu i palbocyklubu, bezpośredniego komparatora dla rybocyklubu w populacji pacjentek z rakiem piersi.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted signature]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	14
1.1. Cel	14
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	16
2. METODYKA	20
2.1. Technika analityczna	20
2.2. Struktura modelu	21
2.3. Populacja docelowa	24
2.4. Porównywane interwencje	26
2.5. Perspektywa analizy	26
2.6. Horyzont czasowy analizy	27
2.7. Efekty zdrowotne	27
2.8. Koszty	29
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	29
2.10. Dyskontowanie	29
2.11. Korekta połowy cyklu	30
2.12. Próg opłacalności	30
2.13. Analiza wrażliwości	31
3. DANE ŹRÓDŁOWE	33
3.1. Charakterystyka populacji	33
3.2. Śmiertelność ogólna	34
3.3. Efektywność interwencji	34
3.3.1. Porównanie RBC + FLV względem komparatorów	35
3.3.2. Porównanie RBC + IA względem komparatorów	49
3.4. Kolejne linie leczenia po progresji choroby	66
3.4.1. Porównanie RBC + FLV względem komparatorów	66
3.4.2. Porównanie RBC + IA względem komparatorów	75
3.5. Zdarzenia niepożądane	79
3.5.1. RBC + FLV oraz komparatory	80

3.5.2.	RBC + IA oraz komparatory	80
3.6.	Użyteczności	81
3.6.1.	Stany zdrowia i zdarzenia niepożądane	81
3.6.2.	Zmiana jakości życia związana z wiekiem	92
3.7.	Dawkowanie	93
3.7.1.	Rybocyklib (Kisqali®)	93
3.7.2.	Pozostałe leki	96
3.8.	Koszty	97
3.8.1.	Koszty leków	97
3.8.2.	Koszty podania leków	103
3.8.3.	Koszty monitorowania terapii	104
3.8.4.	Koszty kolejnych linii po progresji choroby	106
3.8.5.	Koszty opieki terminalnej	110
3.8.6.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	111
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU	116
4.1.	Założenia	116
4.2.	Zasada działania	118
4.3.	Opcje modelu	118
■	120
■	120
■	120
■	120
■	128
■	128
■	129
■	142
■	142
■	158
■	190
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	192
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	192
■	196
■	196
■	207
7.	WALIDACJA	227

7.1. Walidacja wewnętrzna	227
7.2. Walidacja konwergencji.....	227
7.3. Walidacja zewnętrzna	230
■ [REDACTED]	233
■ [REDACTED]	233
■ [REDACTED]	234
■ [REDACTED]	236
10. OGRANICZENIA.....	237
11. DYSKUSJA	239
12. BIBLIOGRAFIA	243
13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	249
14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	258
ANEKS A.....	260

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AE EWE	Analiza ekonomiczna dla ewerolimusu oceniana przez AOTMiT
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
ANS	Anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług (<i>Consumer Price Index</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
ER+/-	Obecność/brak receptorów estrogenowych
EXE	Eksemestan
FLV	Fulwestrant
GOS	Goserelina
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>)
HER2-	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HR+	Hormonowrażliwy rak piersi
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IA	Inhibitory aromatazy
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący/gonadoliberyna (<i>Luteinizing-hormone-releasing hormone</i>)
LTR	Letrozol
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSAI	Niesteroidowe inhibitory aromatazy (<i>Nonsteroidal aromatase inhibitor</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PALB	Palbocyklib
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PPS	Przeżycie po progresji (<i>Post-Progression Survival</i>)
PR+/-	Obecność/brak receptorów progesteronowych

PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości <i>(Probabilistic Sensitivity Analysis)</i>
PSM	Partitioned Survival Model
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-Adjusted Life Years)</i>
RBC	Rybocyklib
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized Controlled Trial)</i>
RCS	Sześcienna funkcja sklejana <i>(Restricted Cubic Spline)</i>
RSS	Umowa podziału ryzyka <i>(Risk Sharing Scheme)</i>
SE	Błąd standardowy
TMX	Tamoksyfen
TTD	Czas do przerwania leczenia lub zgonu <i>(Time to Treatment Discontinuation or death)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organisation)</i>
WLR	Wykaz Leków Refundowanych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności Kisqali® (rybocykl, RBC) w skojarzeniu z fulwestranem (FLV) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą efektywności klinicznej [2]. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii RBC + FLV oraz RBC + IA w porównaniu do opcjonalnych w warunkach polskich sposobów leczenia, którymi są:

- dla porównania z RBC + FLV monoterapia FLV lub terapia łączona palbocykl (PALB) z FLV,
- dla porównania z RBC + IA terapia IA, tamoksyfen (TMX) lub terapia łączona PALB + IA.

[Redacted text block]

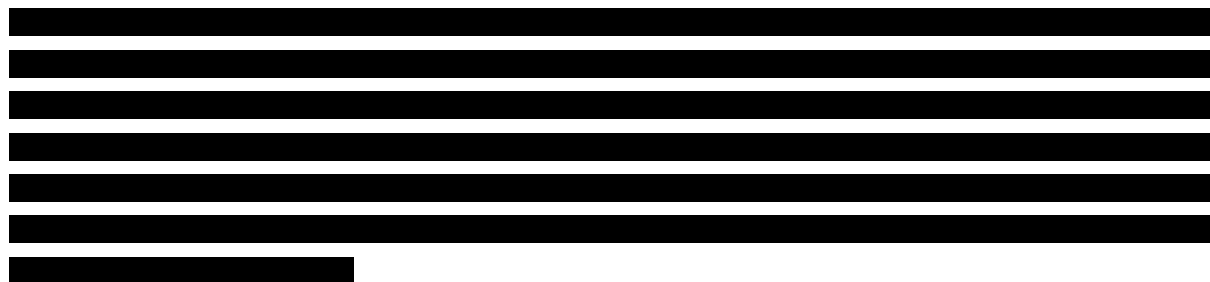
Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (oraz dodatkowo kosztów-efektywności). Wykorzystano dwa modele ekonomiczne dostarczone przez Zamawiającego (jeden dla

porównania RBC + FLV z komparatorami oraz drugi dla porównania RBC + IA z komparatorami), które dostosowano do warunków polskich. Oba modele opierają się na stanach zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby: stan wolny od progresji choroby, stan progresja oraz zgon. W pierwszym z modeli obliczenia prowadzone są z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa (model semi-Markowa), w drugim wykorzystano technikę „*partitioned survival*”. Oba modele umożliwiają śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 40 letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnim horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu 4. tygodniowego.

W ramach dostosowania modeli do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, proggu opłacalności), wprowadzeniu polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, uzupełnieniu arkuszy wynikowych (m.in. cena progowa), a także uzupełnieniu danych dla efektywności i użyteczności stanów zdrowia.

Charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów z badań klinicznych MONALEESA-3 i MONALEESA-7 oceniających skuteczność i bezpieczeństwo RBC. Na podstawie szczegółowych danych klinicznych z tych badań, które były zaimplementowane do oryginalnych modeli oraz po uwzględnieniu wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2] określono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, na które składają się: przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie po progresji, przeżycie całkowite, czas do przerwania leczenia oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W przypadku progresji choroby uwzględniono możliwość zastosowania kolejnych linii leczenia. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków [...] na dzień 1 września 2019 roku, danych refundacyjnych z komunikatów DGL NFZ, katalogów NFZ, odnalezionych badań kosztowych oraz na podstawie odpowiednich założeń. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych z badań klinicznych MONALEESA-3 oraz MONALEESA-7 lub na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyniki analizy wyznaczono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który dla analizowanej jednostki chorobowej odpowiada horyzontowi dożywotniemu. Zakres prezentowanych wyników analizy obejmuje: oczekiwane przeżycie (LY) oraz oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) i kosztów-efektywności (ICER/LY), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) i kosztów-efektywności (CER/LY) oraz ceny progowe dla RBC. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 139 953 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Ocenę niepewności uzyskiwanych wyników dokonano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.



Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT, po zakończeniu prac nad analizą przeprowadzono dodatkowe obliczenia związane z aktualizacją wartości progu opłacalności, która zgodnie z komunikatem z dnia 31 października 2019 roku wynosi 147 024 zł.

■ Wyniki

Porównanie RBC + FLV z komparatorami

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki różnią się nieznacznie od wyników z perspektywy NFZ. Wnioskowanie z obu perspektyw jest tożsame.

Porównanie RBC + IA z komparatorami

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki nieznacznie różnią się od wyników z perspektywy NFZ. Wnioskowanie z obu perspektyw jest tożsame.

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rybocyklid w skojarzeniu z fulwestranem lub z inhibitorem aromatazy jest obiecującą opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym. Pozytywna decyzja o refundacji rybocyklidu w skojarzeniu z fulwestranem lub z inhibitorem aromatazy we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom z HER2-ujemnym, hormonowrażliwym, uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności Kisqali® (rybocyklib, RBC) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

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

Populacja

Definicja populacji została przedstawiona osobno dla dwóch możliwych schematów interwencji ocenianej, tj. RBC w skojarzeniu z FLV oraz RBC w skojarzeniu z IA, analogicznie jak w analizie problemu decyzyjnego [1] oraz analizie klinicznej [2].

Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem (RBC + FLV)

[REDACTED]

[Redacted text block]

Rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (RBC + IA)

[Redacted text block]

Interwencja

- RBC + FLV,
- RBV + IA (tj. letrozol, anastrozol lub eksemestan).

[Redacted text block]

Komparatory

Porównanie z RBC + FLV

- Monoterapia FLV,
- Palbocyklid skojarzony z fulwestrantem (PALB + FLV) w populacji pacjentek, u których jest refundowany zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku.

Porównanie z RBC + IA

- Tamoksyfen (TMX) w I rzucie hormonoterapii,
- Inhibitor aromatazy (IA, tj. letrozol (LTR), anastrozol (ANS) lub eksemestan (EXE)),
- Palbocyklid skojarzony z IA (PALB + IA) w populacji pacjentek, u których jest refundowany zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku.

Punkty końcowe

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1], w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów.

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono osobno wyniki dla porównania schematów RBC + FLV oraz RBC + IA względem ich komparatorów. W celu przeprowadzenia obliczeń analizy ekonomicznej wykorzystano dostarczone przez Zamawiającego modele obliczeniowe:

[REDACTED]

[REDACTED]

W pierwszym z nich istnieje możliwość porównania oraz ocena opłacalności względem komparatorów schematu RBC + FLV, zaś drugi z nich porównuje oraz ocenia opłacalność względem komparatorów schematu RBC + IA. W ramach prac nad analizą dokonano ich dostosowania do warunków polskich, m.in. poprzez odpowiednie określenie komparatorów, aktualizacje danych (koszty, użyteczności, efektywności) oraz wprowadzono niezbędne modyfikacje, które są wymagane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], takie jak np. wyznaczenie ceny progowej oraz wybór perspektywy. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modeli.

Porównanie RBC + FLV względem komparatorów

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane (MONALEESA-3 [5]), w którym porównano schemat RBC + FLV względem monoterapii FLV. W badaniu tym wykazano, że terapia skojarzona RBC + FLV przyczynia się do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z monoterapią FLV, zarówno w I, jak i w II linii leczenia. Tym samym, zgodnie z hipotezą badania, została wykazana wyższość RBC + FLV nad FLV w monoterapii w ramach randomizowanego badania klinicznego. Kierując się wykazaną przewagą oraz wytycznymi AOTMiT [6], ocenę ekonomiczną przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*) oraz, dodatkowo, analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*).

Nie odnaleziono badań, na podstawie których byłoby możliwe bezpośrednie porównanie RBC + FLV względem PALB + FLV. Jak wskazują wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [2] pomiędzy interwencjami nie występują istotne statystycznie różnice w zakresie efektywności w odniesieniu do następujących punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji choroby, wydłużenie przeżycia całkowitego oraz ogólna odpowiedź na leczenie. Wykazano natomiast pewne różnice w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy tymi interwencjami. [REDACTED]

[REDACTED] Obliczenia dla tego porównania przeprowadzono z wykorzystaniem dostarczonego modelu ekonomicznego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

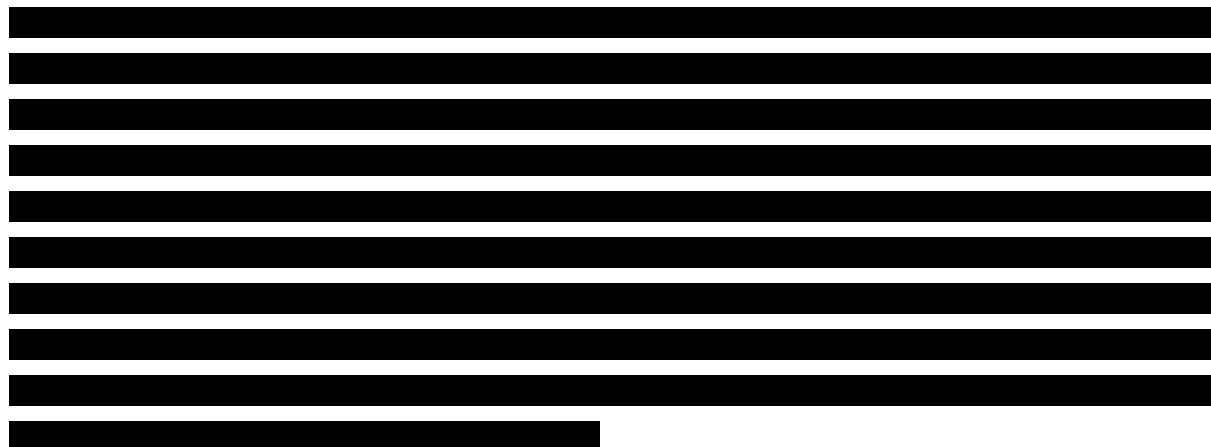
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie RBC + FLV względem PALB + FLV zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku

o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7].



Porównanie RBC + IA względem komparatorów

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane (MONALEESA-7 [9]), w którym porównano schemat rybocyklib w skojarzeniu z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (NSAI, ang. *nonsteroidal aromatase inhibitor*) względem NSAI. W badaniu MONALEESA-7 wykazano, że dodanie RBC do terapii NSAI w porównaniu z terapią NSAI prowadzi m.in. do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Tym samym, zgodnie z hipotezą badania, została wykazana wyższość RBC + NSAI nad NSAI w ramach randomizowanego badania klinicznego. W ramach niniejszej analizy utożsamiono efektywność schematu RBC + IA z efektywnością schematu RBC + NSAI oraz efektywność IA z efektywnością NSAI, co jest uzasadnione w świetle wniosków z analizy problemu decyzyjnego [1] wskazujących, że nie ma różnic w skuteczności leków z grupy IA (LTR, ANS, EXE) w rozważanym wskazaniu. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę dla porównania RBC + IA względem IA przeprowadzono w formie analizy CUA oraz, dodatkowo, analizy CEA.

Nie odnaleziono badań, na podstawie których byłoby możliwe bezpośrednie porównanie RBC + IA względem TMX oraz względem PALB + IA.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie, w ramach którego wykazano, że terapia RBC + IA w porównaniu z terapią TMX pozwala zwiększyć odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie, przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. W konsekwencji dla porównania RBC + IA (utożsamionej z RBC + NSAI) vs TMX przeprowadzono również CUA oraz dodatkowo analizy CEA.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej dla porównania RBC + IA oraz PALB + IA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi w zakresie zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa i w konsekwencji dla tego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Obliczenia dla tego porównania przeprowadzono z wykorzystaniem

dostarczonego modelu ekonomicznego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących RBC + IA względem TMX oraz względem PALB + IA, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, dla tych porównań zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o modele zbudowane na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 40-letnim horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano opublikowanych wyników badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości schematów opartych na RBC względem TMX oraz względem schematów leczenia opartych na PALB. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], w ramach analizy wyznaczono, jeśli było możliwe, dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

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

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

W przypadku równej skuteczności porównywanych interwencji (dotyczy porównania RBC + FLV względem PALB + FLV oraz RBC + IA względem PALB + IA w wariancie podstawowym analizy) oszacowana liczba QALY jest taka sama. Tym samym wartości współczynników ICUR nie mogą być wyznaczone, zaś za opcję najbardziej opłacalną uznaje się tą interwencję, dla której obliczono niższy koszt jej stosowania. Cena progowa w takiej sytuacji jest określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

W analizie wykorzystano dostarczone przez Zamawiającego dwa modele globalne. Należy zaznaczyć, że oryginalnie modele te prowadzą obliczenia dla populacji zgodnych z populacją w badaniach klinicznych MONALEESA-3 (dla porównania RBV + FLV z komparatorami) i MONALEESA-7 (dla porównania RBV + IA z komparatorami). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Takie

ograniczenia zostały wyeliminowane w ramach dostosowania modeli do warunków polskich, o ile nie wymagało to istotnej ingerencji w strukturę lub obliczenia modelu.

Otrzymane modele ekonomiczne pozwalają na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem dwóch różnych technik modelowania:

- kohortowego modelu Markowa,
- z wykorzystaniem techniki „*partitioned survival*” (*partitioned survival model*).

Pierwsze z wymienionych podejść dotyczy modelu oceniającego schemat RBC + FLV, natomiast drugie dotyczy modelu oceniającego schemat RBC + IA. W kohortowym modelu Markowa do określenia skuteczności porównywanych terapii (a tym samym prawdopodobieństw przejścia między stanami) wykorzystuje się dane kliniczne w zakresie PFS i PPS. W modelu z wykorzystaniem techniki „*partitioned survival*” wykorzystuje się dane kliniczne w zakresie PFS i OS. W obu podejściach skonstruowane modele opierają się na stanach zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby: stan PFS (stan wolny od progresji choroby, ang. *progression-free survival*), stan PPS (progresja, ang. *post-progression survival*) oraz zgon. Ocenę schematu RBC + FLV oparto na modelu Markowa ze względu na niedojrzałe dane kliniczne w zakresie OS.

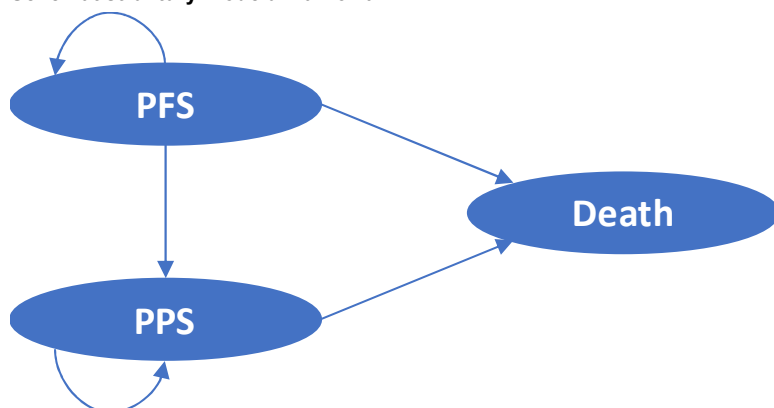
Długość cyklu w obu modelach wynosi 4 tygodnie (28 dni).

Model Markowa

W tym przypadku skonstruowany jest niejednorodny model semi-Markowa. Pozwala to na uwzględnienie zmiennych w czasie prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia za pomocą tzw. stanów przejściowych (które są definiowane dla danego głównego stanu zdrowia w sytuacji, gdy prawdopodobieństwa przejść z tego stanu do kolejnych jest zmiennie w czasie oraz zależy od momentu wejścia do tego stanu głównego). Model składa się z trzech wymienionych wcześniej głównych stanów zdrowia określających progresję choroby (PFS, PPS, zgon).

Uproszczona struktura modelu przedstawiona została poniżej.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu Markowa



W momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci z kohorty znajdują się w stanie PFS. W kolejnych cyklach mogą oni pozostać w tym stanie zdrowia, przejść do stanu PPS lub do stanu zgon. Pacjenci, którzy trafią do stanu PPS w kolejnych cyklach mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu zgon. Stan zgon jest stanem terminalnym, w którym pozostaje się do końca trwania symulacji.

Stan PPS zawiera razem 66 tzw. stanów przejściowych. Dzięki temu, w każdym 28-dniowym cyklu modelu, przez pierwsze 5 lat trwania symulacji, możliwe jest przypisanie różnych prawdopodobieństw przejść ze stanu PPS do stanu zgon. Po tym czasie prawdopodobieństwo to przyjmuje wartość stałą. Dodatkowo, aby lepiej modelować przebieg choroby w ramach modelu wyróżniono zgon z dwóch przyczyn: jako następstwo przerzutowego raka piersi lub z innego powodu. Dla uproszczenia powyższego schematu przedstawiającego strukturę modelu, pokazany jest tylko jeden stan określony jako zgon.

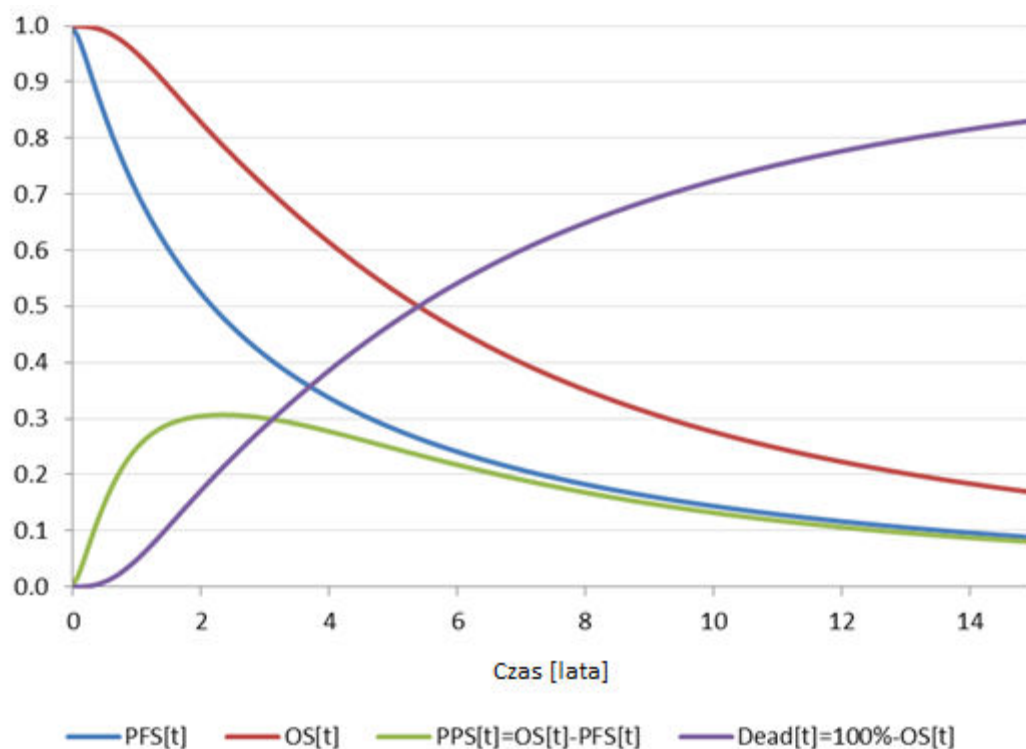
W modelu nie rozróżniono stanów związanych z leczeniem (w trakcie i po zakończeniu leczenia) i w związku z tym prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami nie zależą od tego, czy pacjenci są w trakcie leczenia czy po terapii. Niemniej jednak koszty oraz użyteczności stanów zdrowia zależą od tego, czy u pacjenta stosowane jest leczenie. W konsekwencji koszty oraz użyteczności wyznaczone są w oparciu o dane dotyczące dyskontynuacji leczenia w czasie.

Modelowanie techniką „*partitioned survival*”

W tym przypadku model składa się z takich samych stanów zdrowia jak w przypadku modelu Markowa – w momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie PFS oraz w kolejnych cyklach może u nich wystąpić przejście (progresja) do stanu PPS lub do stanu zgon.

W każdym cyklu, pacjenci którzy nie znaleźli się w stanie zgon, są „podzieleni” (*partitioned*) wg statusu progresji choroby (tj. znajdują się w stanie PFS lub PPS), który z kolei wpływa na jakość życia oraz koszty. To w jakim stanie zdrowia znajduje się pacjent jest determinowane przez parametry skuteczności dostępne w postaci krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). Krzywa przeżycia dla PFS wyznacza odsetek pacjentów pozostających w stanie PFS modelu w czasie, natomiast krzywa przeżycia dla OS działa jako „pułap” dla PFS – tym samym model zakłada, że w każdym momencie PFS nie może przekroczyć OS. Przynależność do stanu PPS w danym czasie obliczane jest jako różnica między PFS a OS. Przynależność do stanu zgon w danym czasie obliczane jest jako różnica między 100% (wszyscy pacjenci z wyjściowej kohorty) a OS. Uproszczony schemat modelowania przedstawia poniższy rysunek.

Rysunek 2.
Schemat modelowania z wykorzystaniem techniki „partitioned survival”



Podobnie jak dla modelu Markowa, opisane powyżej podejście do modelowania nie uwzględnia podziału pomiędzy stanami związanymi z leczeniem (w trakcie i po zakończeniu leczenia). Stąd prawdopodobieństwa pozostania w stanie PFS / progresji do PPS nie są zależne od tego czy pacjent jest leczony, czy nie. Istnieją natomiast powiązania pomiędzy kosztami oraz wartościami użyteczności w zależności od tego, czy pacjent jest leczony w stanie PFS czy też nie. Tym samym końcowe koszty oraz efekty zdrowotne obliczane są na podstawie informacji o czasie dyskontynuacji leczenia oraz czasie spędzonym w danym stanie zdrowia.

2.3. Populacja docelowa

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

2.4. Porównywane interwencje

Komparatorami dla schematu RBC + FLV w analizie ekonomicznej są:

- monoterapią FLV,
- PALB + FLV w populacji pacjentek, u których jest refundowany zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku.

Komparatorami dla schematu RBC + IA w analizie ekonomicznej są:

- TMX w I rzucie hormonoterapii,
- IA (tj. LTR, ANS lub EXE),
- PALB + IA w populacji pacjentek, u których jest refundowany zgodnie z programem lekowym B.9 obowiązującym od 1 września 2019 roku.

Uwzględniono schematy dawkowania zgodnie z zarejestrowanymi i opisanymi w odpowiednich ChPL, zapisami uzgodnionego programu lekowego, oraz protokołami badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. Szczegóły przedstawiono w rozdziałach 3.3.1.4, 3.3.2.3 (czas trwania leczenia) oraz 3.7 (dawkowanie).

Należy pamiętać, że w przypadku pacjentek w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z LHRH (w warunkach polskich refundowanym lekiem z tej grupy w populacji docelowej jest goserelina (GOS) [1]).

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Ze względu na sposób finansowania w Polsce leków z grupy IA oraz TMX (wykaz otwarty) część kosztu ponoszona jest przez pacjenta. Ze względu na zakładany sposób finansowania RBC (program lekowy) współpłacenie pacjenta za leki nie dotyczy leku Kisqali®. Współpłacenie za leki nie występuje również w przypadku PALB (finansowany w ramach programu lekowego) oraz leków stosowanych w ramach chemioterapii (możliwe do stosowania w kolejnych liniach leczenia).

Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za leki (rozd. 3.8.1.2, 3.8.4), finalne wyniki z obu perspektyw są zbliżone.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentek z populacji docelowej oraz obliczony w obu modelach odsetek osób żyjących po tym czasie, horyzont taki można uznać za dożywotni.

Aby zbadać wpływ zmiany długości horyzontu czasowego w na wyniki, w ramach analizy wrażliwości dla porównania dwóch schematów interwencji ocenianej względem komparatorów, przyjęto horyzont czasowy odpowiadający medianie przeżycia dla interwencji ocenianej, która wynosiła około 4 lat dla schematu RBC + FLV oraz około 5 lat dla schematu RBC + IA.

2.7. Efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- w modelu dla porównania RBC + FLV z komparatorami:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
 - przeżycie po progresji (PPS, ang. *post-progression survival*) – do M-3,
 - czas do przerwania leczenia lub zgonu (TTD, ang. *time to treatment discontinuation or death*).
- w modelu dla porównania RBC + IA z komparatorami:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS),
 - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)
 - czas do przerwania leczenia lub zgonu (TTD).

Model dla porównania RBC + FLV względem komparatorów

Omawiane powyżej zmienne zostały oszacowane w modelu oryginalnym przez zastosowanie parametrycznych krzywych czasu do wystąpienia zdarzenia na podstawie danych z badania MONALEESA-3 dla terapii RBC + FLV oraz dla monoterapii FLV. Dane dotyczące przeżycia zostały zmodyfikowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). [REDACTED]

[REDACTED] Założono, że efekty otrzymane w ramieniu placebo + FLV będą odzwierciedlać efekty kliniczne monoterapii FLV osiągnęte w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono badanie bezpośrednio porównujące RBC + FLV względem placebo + FLV [2]. W badaniu prezentowano dane dotyczące krzywej OS oraz PFS w populacji pacjentek po menopauzie leczonych w pierwszej i drugiej linii chorych na HR+/HER2-zaawansowanego raka piersi. W porównaniu bezpośrednim wykazano, że przeżycie całkowite w pierwszej i drugiej linii leczenia może być dłuższe wśród pacjentek leczonych RBC + FLV w porównaniu z terapią placebo + FLV (HR = 0,724 [0,568; 0,924]) oraz przeżycie wolne od progresji

również może być dłuższe wśród pacjentek leczonych RBC + FLV w porównaniu z terapią placebo + FLV (HR = 0,587 [0,488; 0,705]). Należy przy tym zaznaczyć, że obliczone wartości współczynników HR osiągają poziom istotności statystycznej. Z uwagi na konstrukcję modelu wykorzystującego dane kliniczne w zakresie PFS i PPS, w niniejszej analizie nie uwzględniono powyższych danych.

Dla porównania RBC + FLV względem PALB + FLV, na podstawie wniosków z analizy klinicznej [2], dla komparatora przyjęto takie wartości parametrów określających efekty zdrowotne, jak dla interwencji ocenianej lub wykorzystano wyznaczone w ramach porównania pośredniego współczynniki HR (należy przy tym pamiętać, że nie osiągnęły one poziomu istotności statystycznej).

Dodatkowo jako zmienne niezależne od czasu uwzględniono dla każdej z interwencji częstość występowania zdarzeń niepożądanych i rozkład zdarzeń PFS na progresję i zgon (na podstawie danych z badania MONALEESA-3) oraz użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Użyteczności określone zostały dla następujących stanów:

- PFS, pacjent leczony (osobno dla interwencji i komparatorów),
- PFS, pacjent nieleczony,
- PPS,
- stan terminalny określony jako 28 dni do wystąpienia zgonu.

Model dla porównania RBC + IA względem komparatorów

Omawiane powyżej efekty zdrowotne zostały oszacowane w modelu oryginalnym przez zastosowanie parametrycznych krzywych czasu do wystąpienia zdarzenia na podstawie danych z badania MONALEESA-7 dla terapii RBC + IA oraz dla terapii IA. Dane dotyczące przeżycia zostały zmodyfikowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia).

■ Założono, że efekty otrzymane w ramieniu placebo + IA będą odzwierciedlać efekty kliniczne IA osiągnane w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Dla porównania RBC + IA względem TMX efekty zdrowotne dla komparatora przyjęto na podstawie danych zaimplementowanych do oryginalnego modelu lub wykorzystano wyznaczone w analizie klinicznej [2] w ramach porównania pośredniego współczynniki HR.

Dla porównania RBC + IA względem PALB + IA, na podstawie wniosków z analizy klinicznej [2], dla komparatora przyjęto takie wartości parametrów określających efekty zdrowotne jak dla interwencji ocenianej lub wykorzystano wyznaczone w ramach porównania pośredniego współczynniki HR (należy przy tym pamiętać, że nie osiągnęły one poziomu istotności statystycznej).

Dodatkowo jako zmienne niezależne od czasu uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Użyteczności określone zostały dla następujących stanów:

- PFS, pacjent leczony (osobno dla interwencji i komparatorów),
- PFS, pacjent nieleczony,
- PPS.

2.8. Koszty

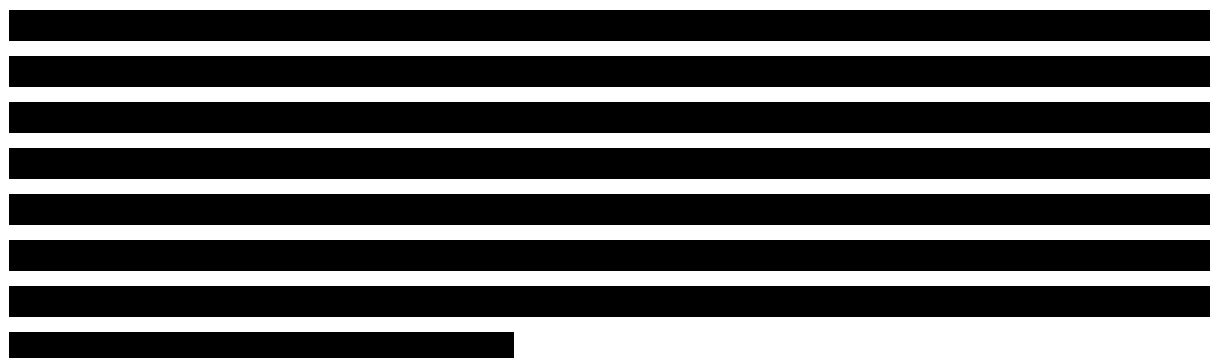
W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Koszty jednostkowe uwzględnione w analizie są zgodne z obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 roku. [10] Aktualizacja kosztów nastąpiła w toku prac nad aktualizacją i dostosowaniem analizy we wrześniu 2019 roku.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 zł. [11]

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

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT, po zakończeniu prac nad analizą przeprowadzono dodatkowe obliczenia, których wyniki przedstawiono w aneksie (rozdz. 5.4). Dodatkowe obliczenia związane były z aktualizacją wartości progu opłacalności, która zgodnie ze stanem na dzień 31 października 2019 roku wynosi 147 024 zł [12].

2.13. Analiza wrażliwości

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

Zgodnie z przyjętą metodą, ze względu na przyjęcie takich samych skuteczności dla porównania RBC + FLV względem PALB + FLV oraz dla porównania RBC + IA względem PALB + IA, dla tych porównań nie przedstawiano wyników PSA. Niepewność w zakresie wyników analizy podstawowej, gdzie wnioskowanie opiera się wyłącznie na podstawie porównania kosztów, została zbadana w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelach przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań; w przypadku braku możliwości wyznaczenia odchylenia z badań w analizie przyjęto wartość błędu standardowego równą 10% wartości średniej):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek) przyjęto rozkład normalny; zmienna ta skupiona jest symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetków (np. prawdopodobieństwo zdarzeń niepożądanych), proporcji przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;

- dla parametrów krzywych PFS, PPS, OS oraz TTD wykorzystano metodę *bootstrap*, zgodnie ze strukturą dostosowywanego modelu;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład log-normalny; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład gamma, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład wielowymiarowy normalny, natomiast w przypadku użyteczności populacji ogólnej przyjęto rozkład beta.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego,
- stóp dyskontowych,
- charakterystyki początkowej pacjentek,
- skuteczności interwencji,
- czasu trwania leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- intensywność dawki,
- cen leków,
- kosztów po progresji,
- spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyki początkowe populacji docelowej pacjentek z rakiem piersi przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentek włączonych do badań klinicznych w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji ocenianej: MONALEESA-3 (badanie dla schematu RBC + FLV) i MONALEESA-7 (badanie dla schematu RBC + IA). Na potrzeby modelu konieczne jest wskazanie:

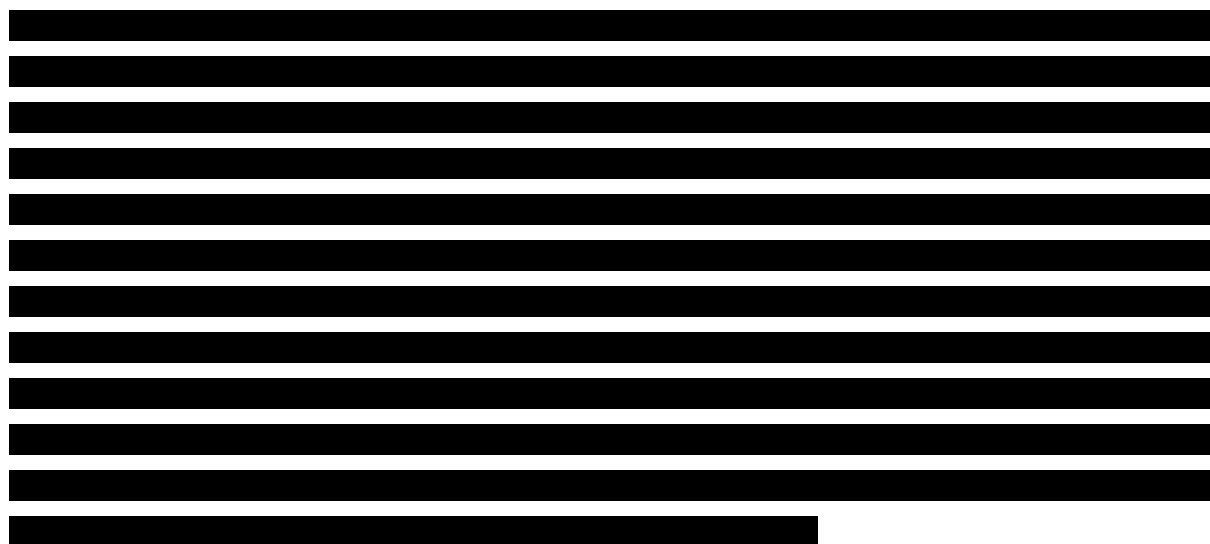
- średniego wieku: wpływa on na śmiertelność, zgodnie z założeniami opisanymi w rozdz. 3.2),
- powierzchni ciała: wpływa na dawkowanie niektórych z uwzględnionych leków, rozdz. 3.7.2).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe populacji docelowej w obliczeniach analizy

Parametr	Porównanie RBC + FLV vs komparatory (MONALEESA-3)	Porównanie RBC + IA vs komparatory (MONALEESA-7)
Wiek [lata]	■	■
Powierzchnia ciała [m ²]	■	■
Odsetek kobiet [%] ^a	■	■

a) zgodny z definicją populacji docelowej, obejmującej tylko kobiety

The content of this table is completely redacted with black bars. It is intended to contain the numerical values for the parameters listed in the header above.

Biorąc pod uwagę opisane powyżej ograniczenie, w ramach analizy wrażliwości zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń przy założeniu średniego wieku pacjentek ■ lata (średnia z obu wartości) w obu modelach (scenariusze M3-C-1 i M7-C-1). Wartość parametru określającego powierzchnię ciała

jest zbliżona w obu badaniach MONALEESA, w związku z czym nie przeprowadzono analiz wrażliwości w tym zakresie.

3.2. Śmiertelność ogólna

W analizie założono, że w każdym 28-dniowym cyklu śmiertelność pacjentek z populacji docelowej będzie nie niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia 4-tygodniowego prawdopodobieństwa zgonu pacjentów skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2018 roku [13].

Dane kliniczne, na podstawie których modelowana jest śmiertelność pacjentek z populacji docelowej, przedstawiono w kolejnym rozdziale.

3.3. Efektywność interwencji

Prawdopodobieństwa przejścia potrzebne do zasilenia modelu oceniającego schemat RBC + FLV oraz modelu oceniającego schemat RBC + IA uwzględniają:

- prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS do stanu PPS,
- prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PFS do stanu Zgon,
- prawdopodobieństwo przejścia ze stanu PPS do stanu Zgon.

W modelu oceniającym schemat RBC + FLV prawdopodobieństwa przejścia ze stanu PFS do stanu PPS i do stanu Zgon wyznaczone zostały przez połączenie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia określającego przeżycie wolne od progresji (progresja lub zgon) z prawdopodobieństwem, że zdarzenie jest zgonem. Podejście to (w odróżnieniu od estymacji parametrów progresji i zgonu oddzielnie) zostało zastosowane ze względu na niewielką liczbę zgonów raportowanych w badaniu MONALEESA-3 w obrębie krzywej PFS, niewystarczającą do uzyskania wiarygodnych estymatorów kształtu krzywej dla zgonów występujących przed progresją choroby.

Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy statystycznej przedstawiono w raportach [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.1. Porównanie RBC + FLV względem komparatorów

Dla porównania RBC + FLV vs FLV uwzględniono bezpośrednie dane z badania MONALEESA-3 zastosowane w modelu oryginalnym.

W trakcie prac nad analizą opublikowano zaktualizowane dane z badania MONALEESA-3, obejmujące dłuższy okres obserwacji niż uwzględniony w modelu oryginalnym. Porównanie wartości HR dla PFS z okresu krótszego (uwzględnionego w modelu) z okresem dłuższym prowadzi do spójnych wniosków w zakresie różnic między RBC + FLV a FLV (patrz rozdz. 11), w związku z tym odstąpiono od aktualizacji danych w tym zakresie.

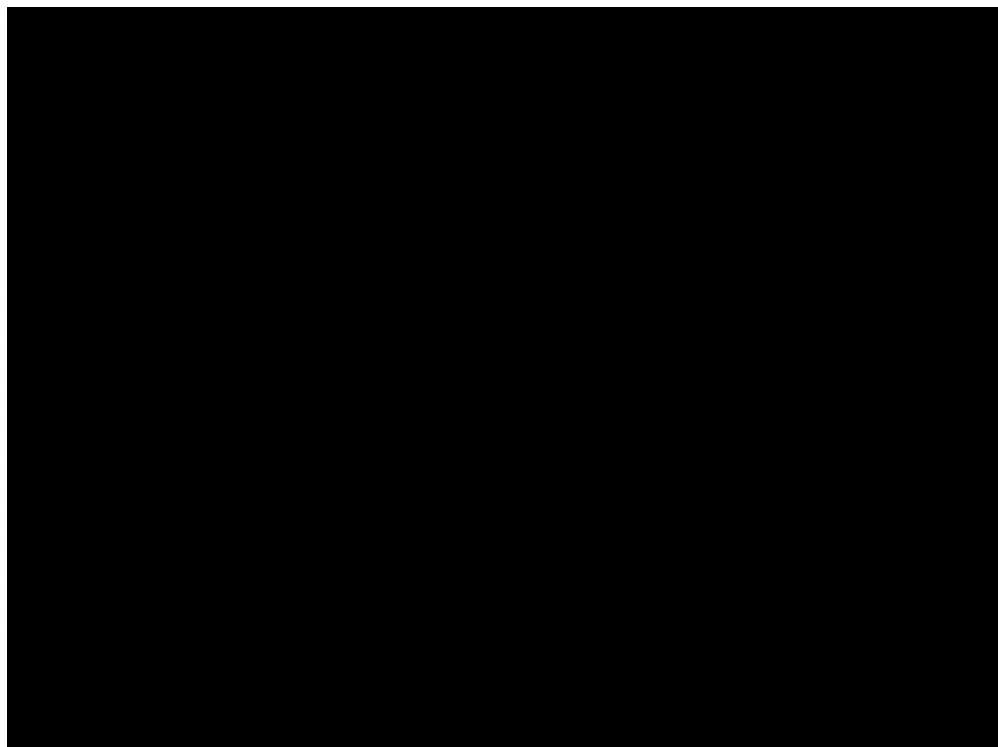
Dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV wykorzystano wyznaczony w ramach porównania pośredniego współczynnik hazardu względnego dla krzywej PFS zaczerpnięty z analizy klinicznej [2]. Szczegółowe informacje dotyczące sposobu modelowania efektywności terapii przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.3.1.1. Przeżycie wolne od progresji

3.3.1.1.1. RBC + FLV vs FLV

Poniżej przedstawiono krzywą PFS określoną na podstawie indywidualnych danych pacjenckich.

Rysunek 3.
Krzywa PFS z badania MONALEESA-3



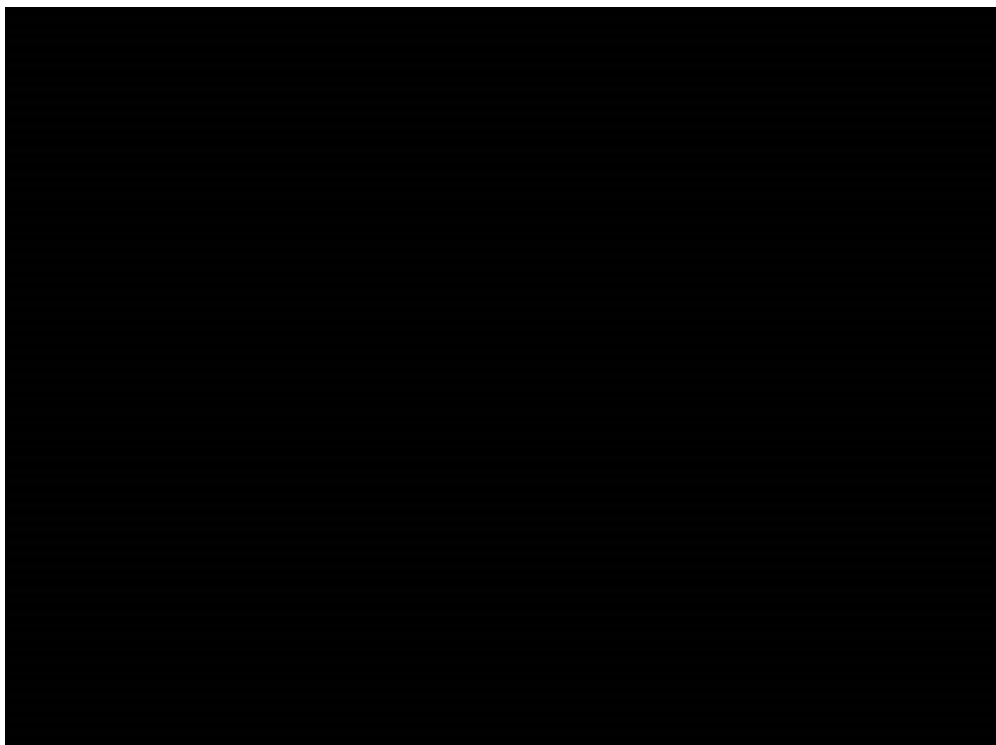
Ekstrapolację krzywej PFS przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznego rozkładu prawdopodobieństwa do indywidualnych danych pacjentów. Pod uwagę wzięto rozkład wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, lognormalny, Gompertza, uogólniony gamma, uogólniony F oraz sześcienną funkcję sklejaną (RCS, ang. *restricted cubic spline*). W ramach RCS uwzględniono rozkład Weibulla, log-logistyczny i lognormalny przy zastosowaniu jednego węzła (oraz uwzględnianych zawsze dwóch węzłów granicznych). Węzły graniczne określono w oparciu o minimalny i maksymalny czas do wystąpienia zdarzenia. Węzeł niegraniczny określono w oparciu o medianę czasu do wystąpienia zdarzenia. Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji dokonano na podstawie statystyk dobroci dopasowania (współczynnik AIC (ang. *Akaike Information Criterion*), AICc (ang. *corrected Akaike Information Criterion*), BIC (ang. *Bayesian Information Criteria*)), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, funkcji hazardu oraz oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym. W pierwszej kolejności kierowano się wartością BIC.

Krzywe parametryczne wyznaczono stosując dwa alternatywne sposoby parametryzacji. Pierwszy z nich zakłada, że tylko jeden parametr rozkładu może się różnić między ramionami badania (tzw. „*restricted*” *models*), natomiast drugi dopuszcza możliwość różnic we wszystkich parametrach rozkładu między ramionami badania („*unrestricted*” *models*). W obu podejściach założono, że dla obydwu ramion badania wykorzystany zostanie ten sam typ rozkładu (nie umożliwiono przeprowadzenia analizy przy założeniu różnych typów rozkładów w obu ramionach, na przykład rozkład Weibulla dla ramienia RBC + FLV vs rozkład wykładniczy dla FLV). Uzasadnieniem dla powyższego założenia jest ułatwienie porównywania statystyk dopasowania rozkładu oraz uniknięcie zbyt obszernych możliwości potencjalnych kombinacji rozkładów. Biorąc pod uwagę dużą liczbę rozważanych rozkładów prawdopodobieństwa z uwzględnieniem rozkładów wieloparametrycznych (przykładowo rozkład F uogólniony charakteryzowany jest przez 4 parametry, rozkłady RCS mają 6 parametrów bez uwzględnienia węzłów), przyjęte założenie pozwala na przeprowadzenie adekwatnego dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa występowania zdarzeń.

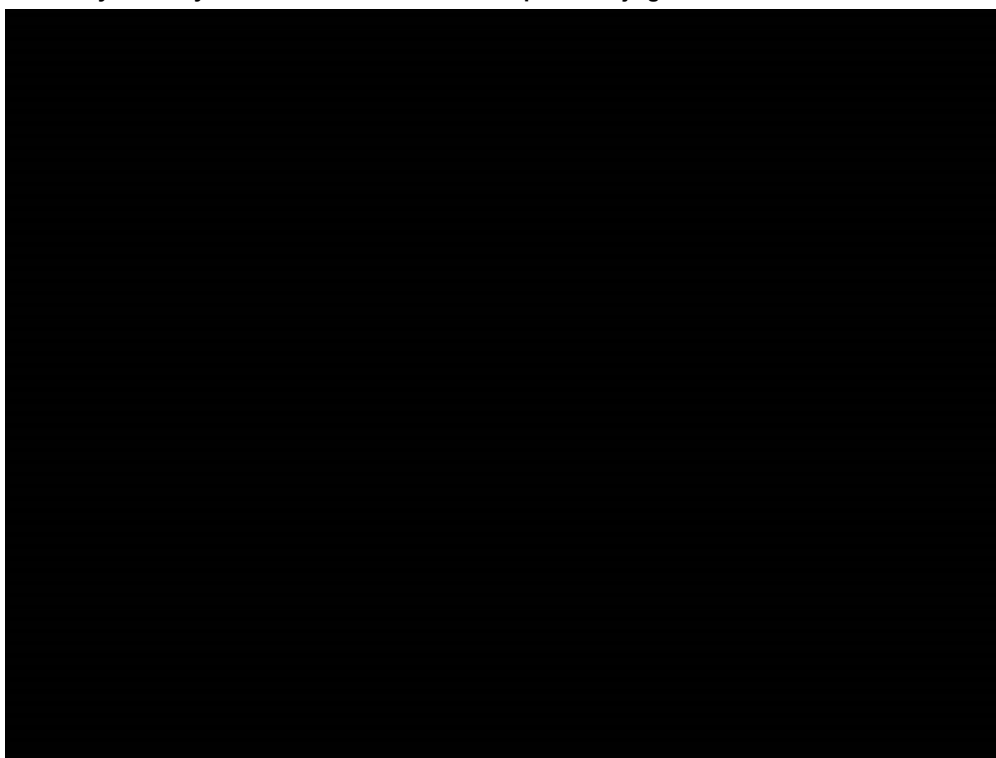
Na podstawie miar dobroci dopasowania krzywych parametrycznych (Rysunek 4), do dalszej analizy wytypowano 5 modeli uzyskujących najlepsze wyniki:

- rozkład log-normalny typu „*restricted*”,
- rozkład uogólniony gamma typu „*restricted*”,
- RCS + rozkład log-normalny,
- rozkład log-normalny typu „*unrestricted*”,
- rozkład uogólniony F typu „*restricted*”.

Rysunek 4.
Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych PFS - MONALEESA-3



Rysunek 5.
Parametryczne krzywe PFS rozważane w modelu – prezentacja graficzna – MONALEESA-3



Dla krzywych parametrycznych wyznaczonych na podstawie powyższych modeli przeanalizowano ich zgodność z krzywą Kaplana-Meiera w horyzoncie czasowym badania, funkcje hazardu, RMST (ang.

restricted mean survival times) oraz długoterminowe wyniki modelowania. Nie odnaleziono danych dotyczących PFS wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- w długim horyzoncie czasowym, umożliwiającym walidację wyników przeprowadzonych obliczeń. Na podstawie wizualnej i statystycznej dobroci dopasowania wyznaczonej krzywej parametrycznej autorzy globalnego modelu zdecydowali o wyborze rozkładu log-normalnego typu „*restricted*”. Rozkład ten daje pośrednie wyniki dotyczące przewagi stosowania RBC + FLV nad FLV w monoterapii. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono drugie, trzecie i czwarte najlepiej dopasowane rozkłady parametryczne w oparciu o kryterium BIC: rozkład uogólniony gamma typu „*restricted*” (scenariusz M3-PFS-1), RCS + rozkład log-normalny (scenariusz M3-PFS-2), rozkład log-normalny typu „*unrestricted*” (scenariusz M3-PFS-3), rozkład uogólniony F typu „*restricted*” (scenariusz M3-PFS-4).

3.3.1.1.2. RBC + FLV vs PALB + FLV

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio RBC + FLV i PALB + FLV. W ramach analizy klinicznej [2] przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie odnalezionych badań (szczegóły znajdują się w dokumencie analizy klinicznej).

W porównaniu pośrednim wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby może być krótsze wśród pacjentek leczonych RBC + FLV w porównaniu z terapią PALB + FLV (HR = 1,18 [0,89; 1,58], ocena badacza w populacji ogólnej). Należy zaznaczyć, że obliczona wartość współczynnika HR nie osiąga poziomu istotności statystycznej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 2.

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

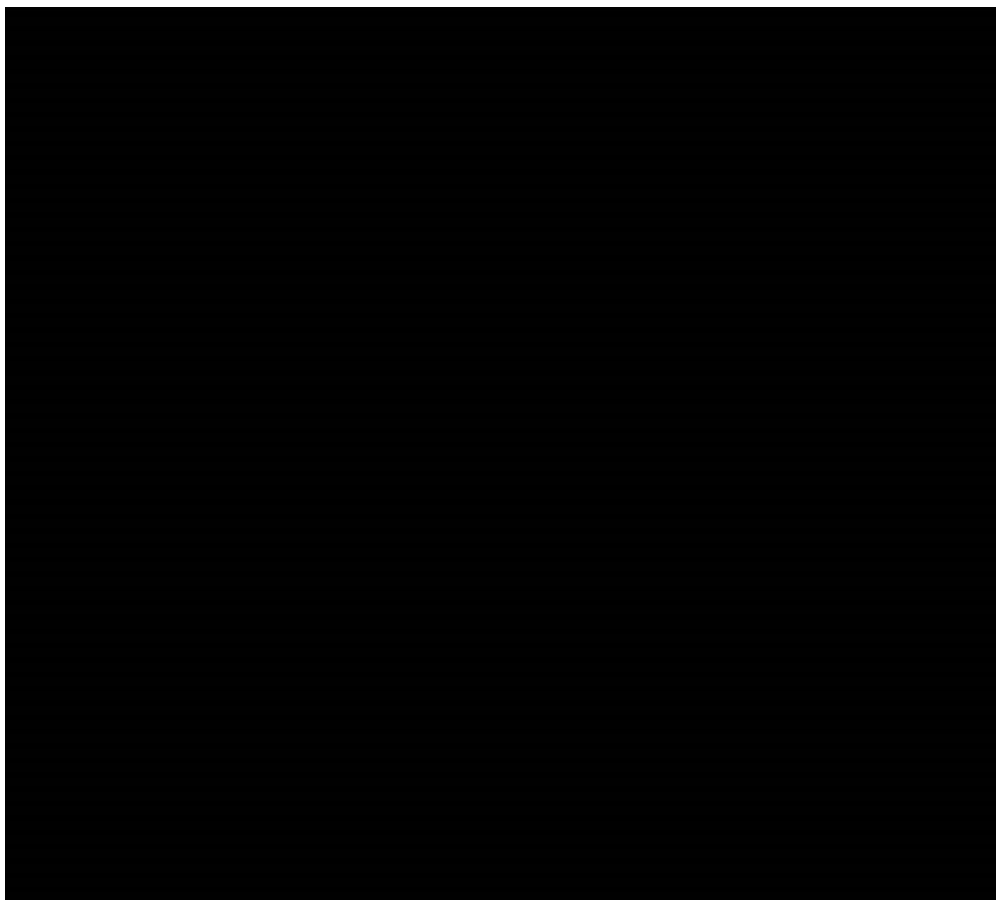
3.3.1.2. Przeżycie po progresji

3.3.1.2.1. RBC + FLV vs FLV

Przeżycie po progresji choroby dla pacjentów stosujących RBC + FLV lub FLV w monoterapii oszacowano na podstawie danych indywidualnych pacjentów dotyczących niepowodzenia leczenia w badaniu MONALEESA-3, analogicznie jak w przypadku PFS.

Analiza krzywych PPS z badania MONALEESA-3 ujawniła, że krzywe te dla obu ramion z badania nie różniły się statystycznie między sobą (wartość p w teście log-rank: $p = 0,7079$). W związku z tym, w przypadku ekstrapolacji krzywych PPS w analizie dopasowano pojedynczy model łącznie dla obu interwencji.

Rysunek 6.
Krzywe PPS z badania MONALEESA-3

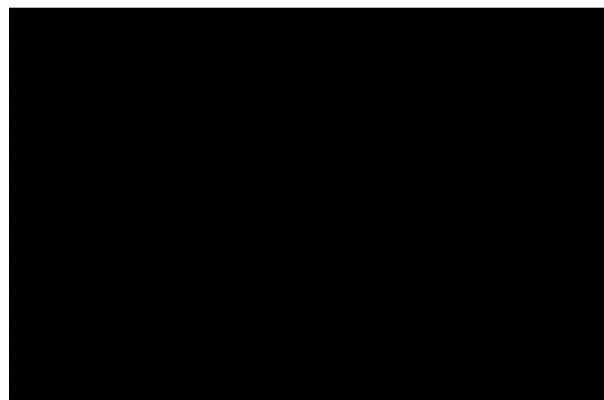
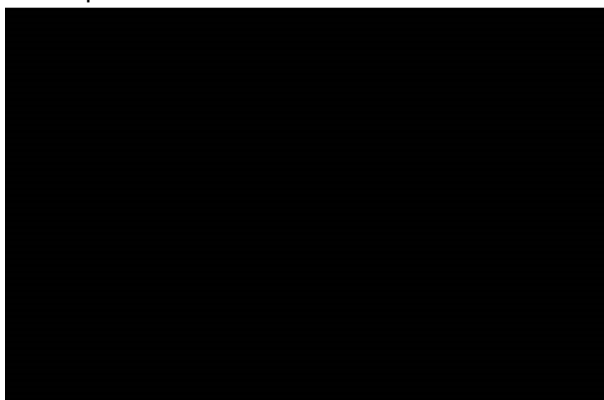


Krzywą Kaplana-Meiera oraz funkcję hazardu dla populacji badania MONALEESA-3 ogółem (bez różnicowania pacjentów względem stosowanego leczenia) przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 7).

Rysunek 7.
Skumulowana krzywa PPS oraz funkcja hazardu na podstawie danych z badania MONALEESA-3

A. Kapan-Meier Survival Distribution

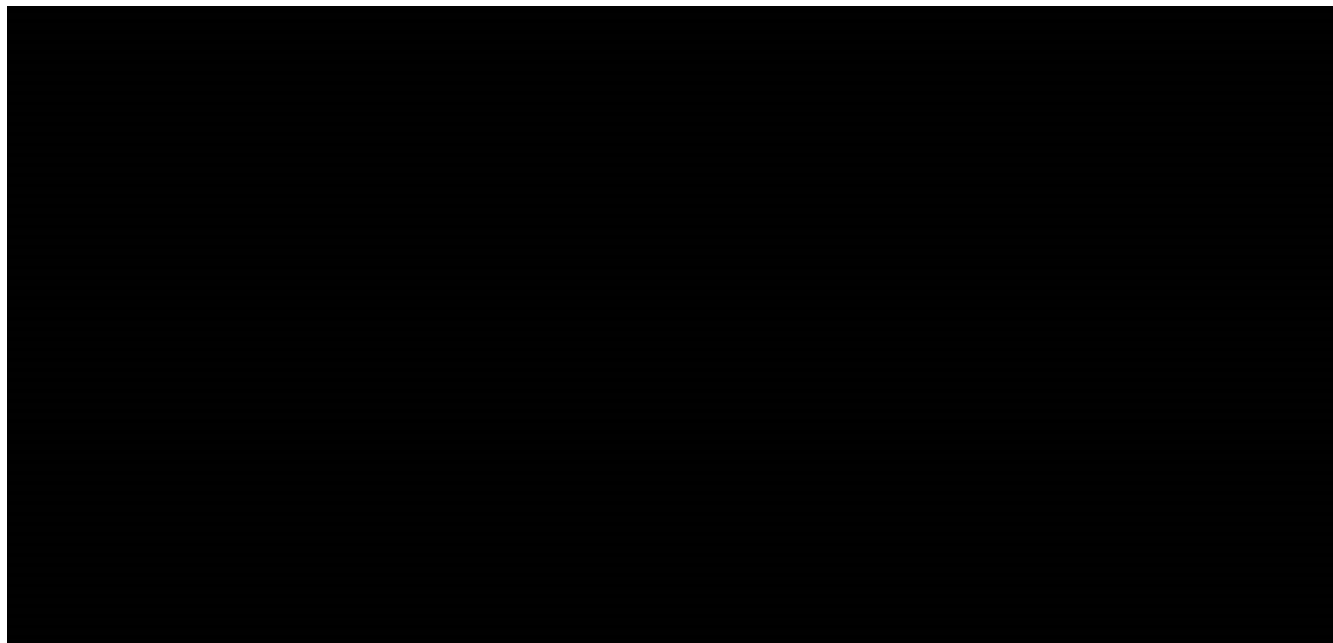
B. Hazard rates



Statystyki dopasowania rozważanych rozkładów do krzywej PPS zestawiono na rysunku poniżej (Rysunek 8). Najlepsze wyniki na podstawie współczynnika BIC uzyskano z wykorzystaniem rozkładu: wykładniczego, Gompertza, Weibulla, log-logistycznego i uogólnionego gamma.

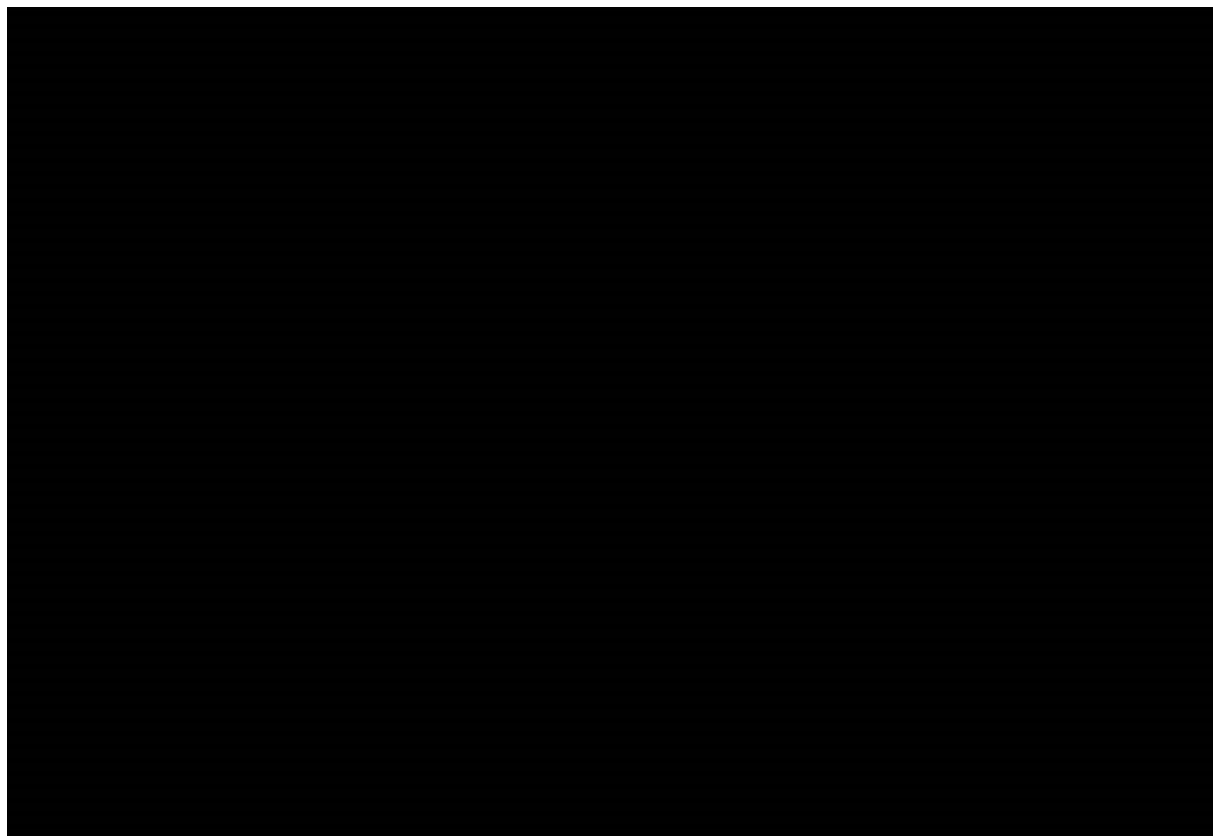
Rysunek 8.

Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej PPS – MONALEESA-3



Zweryfikowano dopasowanie krzywych parametrycznych uzyskanych z wykorzystaniem rozkładów, które implikowały najniższą wartość współczynnika BIC do krzywej Kaplana-Meiera w horyzoncie czasowym badania MONALEESA-3, przeanalizowano funkcje hazardu oraz sprawdzono poprawność przeprowadzonej ekstrapolacji w długim horyzoncie czasowym. Krzywe parametryczne wyznaczone w oparciu o modele Gompertza i uogólniony gamma osiągają zero po ok. 48 miesiącach. Najbardziej optymistyczne modelowanie daje rozkład log-logistyczny, na podstawie którego przeżycie po progresji zbliża się do zera przez ponad 30 lat. Pośrednie wyniki generują rozkłady Weibulla oraz wykładniczy – krzywe PPS wyznaczone na ich podstawie osiągają zero odpowiednio po ok. 96 oraz 144 miesiącach (Rysunek 9). Należy zaznaczyć, że modelowanie prezentowane na poniższych wykresach nie uwzględnia krzywej śmiertelności ogólnej, w związku z tym skorygowano śmiertelność populacji docelowej o śmiertelność ogólną tzn. przyjęto że odsetek pacjentów przechodzących ze stanu PFS do stanu zgon nie może być mniejszy niż śmiertelność ogólna populacji.

Rysunek 9.
Wyniki ekstrapolacji krzywej PPS w długim horyzoncie czasowym – MONALEESA-3



Najlepszym dopasowaniem według kryterium BIC charakteryzował się rozkład wykładniczy, jednak jego dopasowanie pod względem wizualnym nie było zadowalające. Rozkład Gompertza był bardzo restrykcyjny w zakresie przeżycia w dłuższym okresie. Finalnie w analizie podstawowej wykorzystano ekstrapolację krzywej PPS z wykorzystaniem rozkładu Weibulla, dla której uzyskano zadowalające wyniki zarówno pod względem współczynnika BIC, jak i wizualnej oceny poprawności dopasowania. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywe PPS z wykorzystaniem rozkładów wykładniczego oraz Gompertza (scenariusze M3-PPS-1 i M3-PPS-2), czyli pierwsze oraz drugie najlepiej dopasowane rozkłady parametryczne według kryterium BIC.

3.3.1.2.2. RBC + FLV vs PALB + FLV

W trakcie prac nad analizą nie znaleziono przesłanek wskazujących, że parametry PPS dla terapii PALB + FLV mogłyby różnić się od parametrów dla tego punktu końcowego dla terapii RBV + FLV, jak i FLV w monoterapii. Tym samym w analizie przyjęto, że krzywa PPS dla terapii PALB + FLV będzie taka sama dla pozostałych terapii, tzn. RBC + FLV oraz FLV. Założenie to utrzymano we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości, w których modyfikowano modelowanie PPS dla schematu RBC + FLV.

3.3.1.3. Rozkład zdarzeń krzywej PFS: progresja / zgon

Dla podziału zdarzeń w krzywej PFS na typ zdarzenia (progresja, zgon) dla terapii RBC + FLV oraz monoterapii FLV zastosowano indywidualne dane pacjenckie z badania MONALEESA-3. Założono, że prawdopodobieństwo, że dane zdarzenie jest progresją lub zgonem zależy od leczenia stosowanego u pacjenta oraz że prawdopodobieństwo to jest stałe w czasie. Dane z badania MONALEESA-3 z poszczególnych półrocznych okresów potwierdzają zasadność przyjętego założenia.

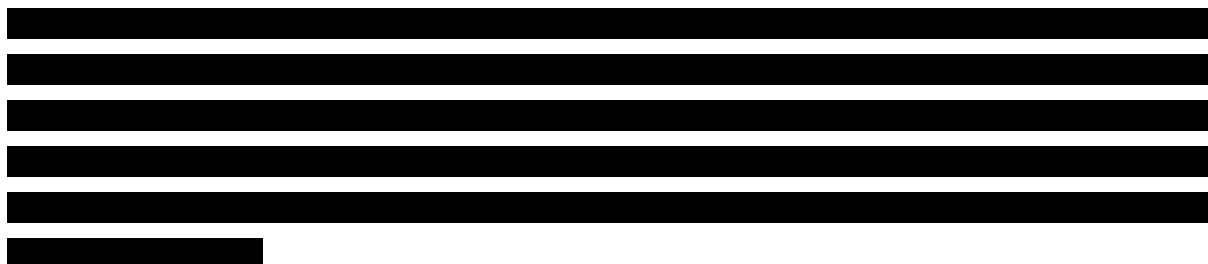
Tabela 3.
Rozkład zdarzeń krzywej PFS – MONALEESA-3

Kategoria	RBC + FLV [n (%)]		FLV [n (%)]	
	Zgon	Progresja	Zgon	Progresja
Łącznie (wartość uwzględniona w analizie)	████	████	████	████
0–6 miesięcy	████	████	████	████
6–12 miesięcy	████	████	████	████
12–18 miesięcy	████	████	████	████
18–24 miesięcy	██	████	██	████

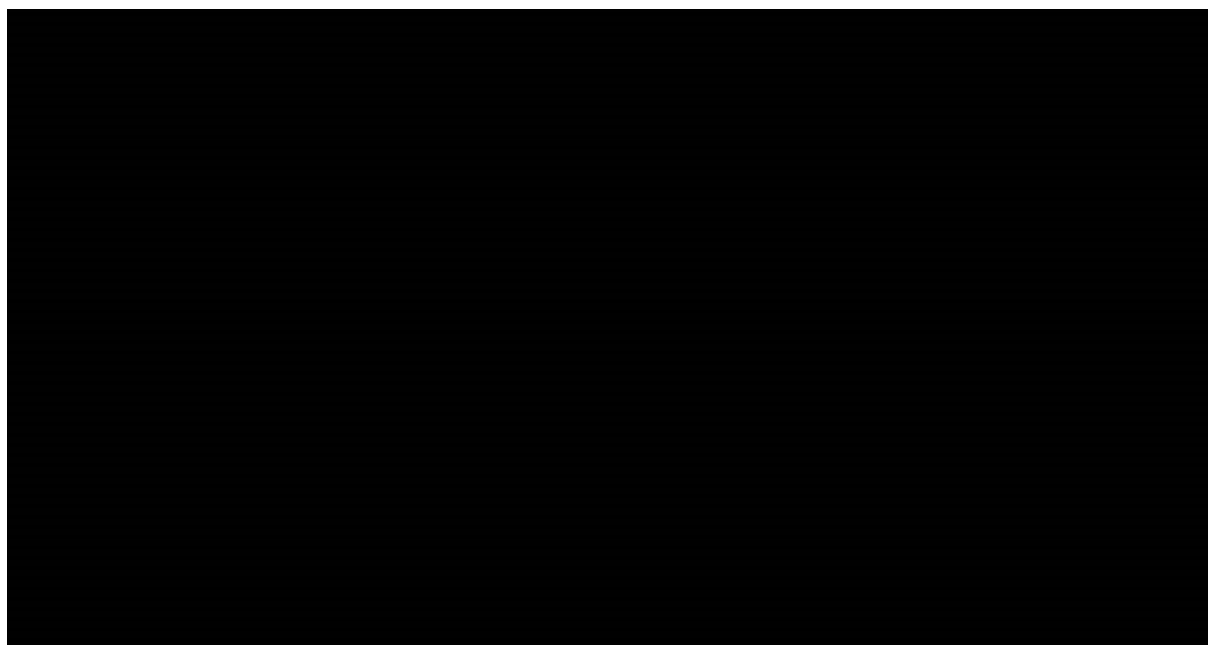
3.3.1.4. Czas trwania leczenia

Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia w kolejnych cyklach modelu zostało oszacowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów dotyczących czasu przerywania leczenia z badania MONALEESA-3. Dla krzywych czasu do zakończenia leczenia (TTD) dla ramienia RBC + FLV i ramienia placebo + FLV przeprowadzono osobną analizę dla każdego leku stosowanego w danym ramieniu badania. TTD zdefiniowano jako czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu, w zależności od tego, która z tych sytuacji wystąpiła u pacjenta jako pierwsza. W badaniu MONALEESA-3 leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu oraz dyskontynuacji z innych powodów (m.in. decyzja pacjenta lub lekarza), przy czym głównym powodem przerwania leczenia była progresja choroby. W przypadku terapii PALB + FLV – ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących krzywej TTD – przyjęto dodatkowe założenia, opisane w dalszej części rozdziału. W analizie założono, że TTD dla danego leku nie może przekraczać PFS odpowiadającego mu schematu. Założenie to jest zgodne z zapisami projektu programu lekowego w tym zakresie.

3.3.1.4.1. Rybocyklib/Placebo



Rysunek 10.
Krzywe PFS obu ramion badania MONALEESA-3 oraz TTD dla RBC i placebo stosowanych w ramach poszczególnych ramion

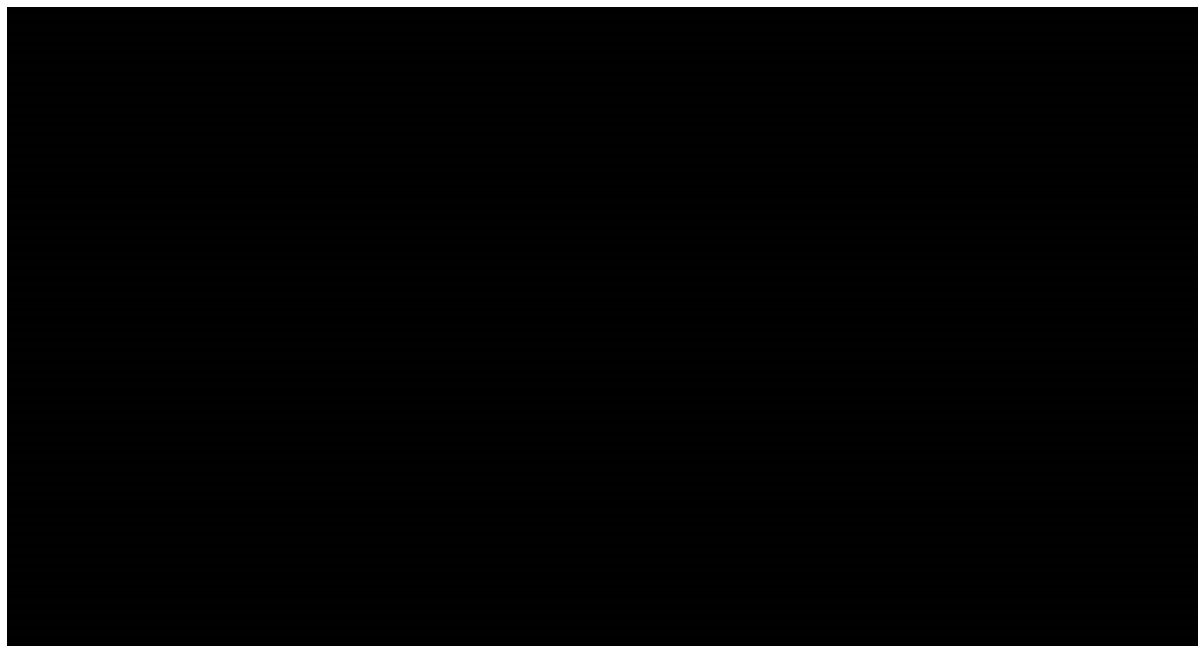


Ekstrapolację krzywych TTD przeprowadzono analogicznie, jak w przypadku krzywych PFS i PPS:

- zweryfikowano założenie proporcjonalności hazardu,
- przeprowadzono parametryzację krzywych z uwzględnieniem następujących modeli: wykładniczego, Weibulla, log-logistycznego, Gompertza, uogólnionego gamma, uogólnionego rozkładu F oraz RCS,
- wybrano najlepszą metodę ekstrapolacji na podstawie statystyk dobroci dopasowania (AIC, AICc, BIC), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, funkcji hazardu oraz oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym.

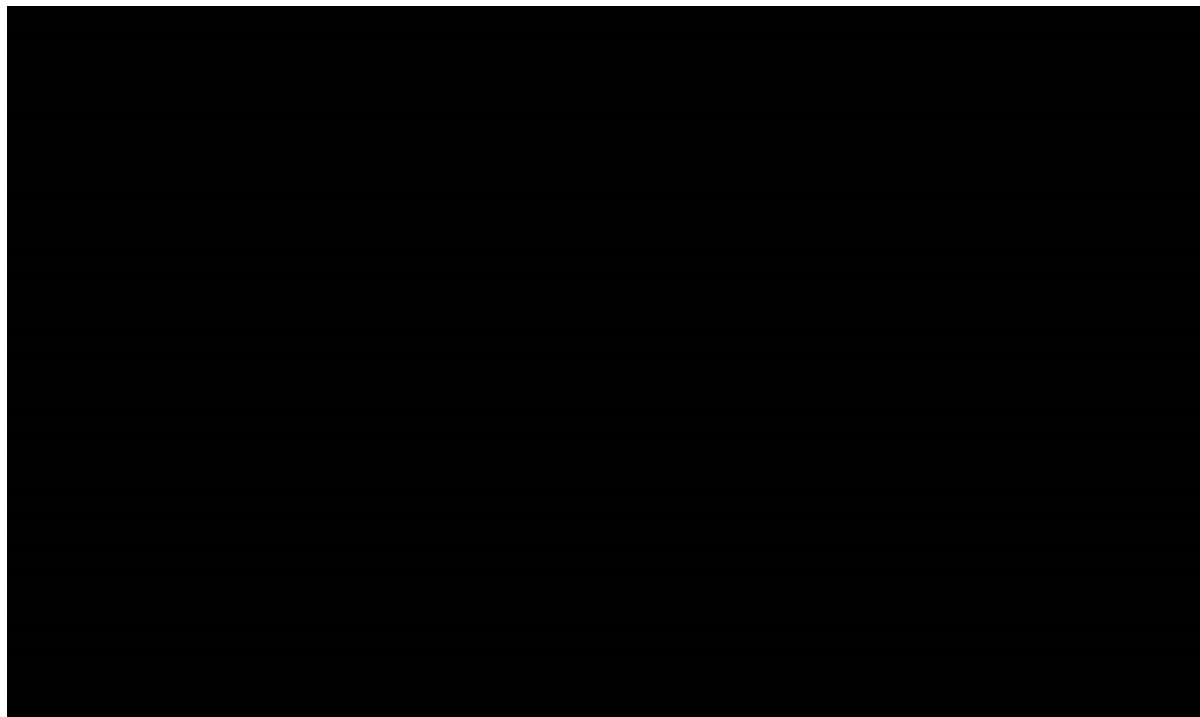
Najniższe wartości współczynnika BIC otrzymano dla modeli: RCS + rozkład Weibulla, RCS + rozkład log-logistyczny, rozkład uogólniony gamma, rozkład Gompertza, RCS + rozkład log-normalny (wszystkie ww. dopuszczały możliwość różnicowania jednego parametru rozkładu między ramionami badania - typ „restricted”, Rysunek 11).

Rysunek 11.
Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – MONALEESA-3

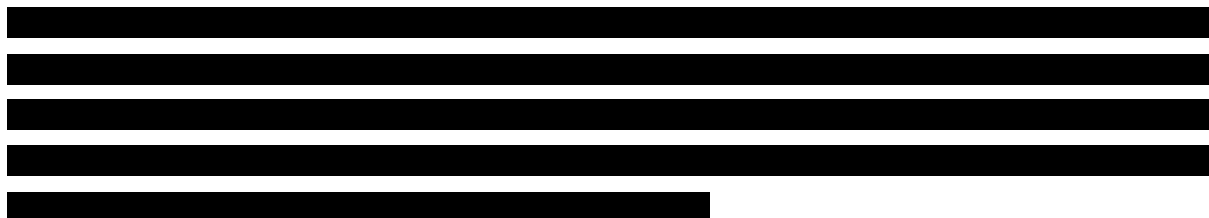


Poprawność długoterminowych wyników modelowania krzywych TTD oceniano przez porównanie dopasowanych krzywych parametrycznych TTD dla RBC względem krzywej Kaplana-Meiera dla TTD i krzywej parametrycznej PFS dla ramienia RBC + FLV (rozkład log-normalny typu „*restricted*”). Wyniki uzyskane dla rozkładów Gompertza („*restricted*” i „*unrestricted*”) i uogólnionego rozkładu F typu „*unrestricted*” w długim horyzoncie czasowym są wyższe niż PFS w ramieniu RBC + FLV określony na podstawie dopasowanej krzywej parametrycznej. [REDACTED]

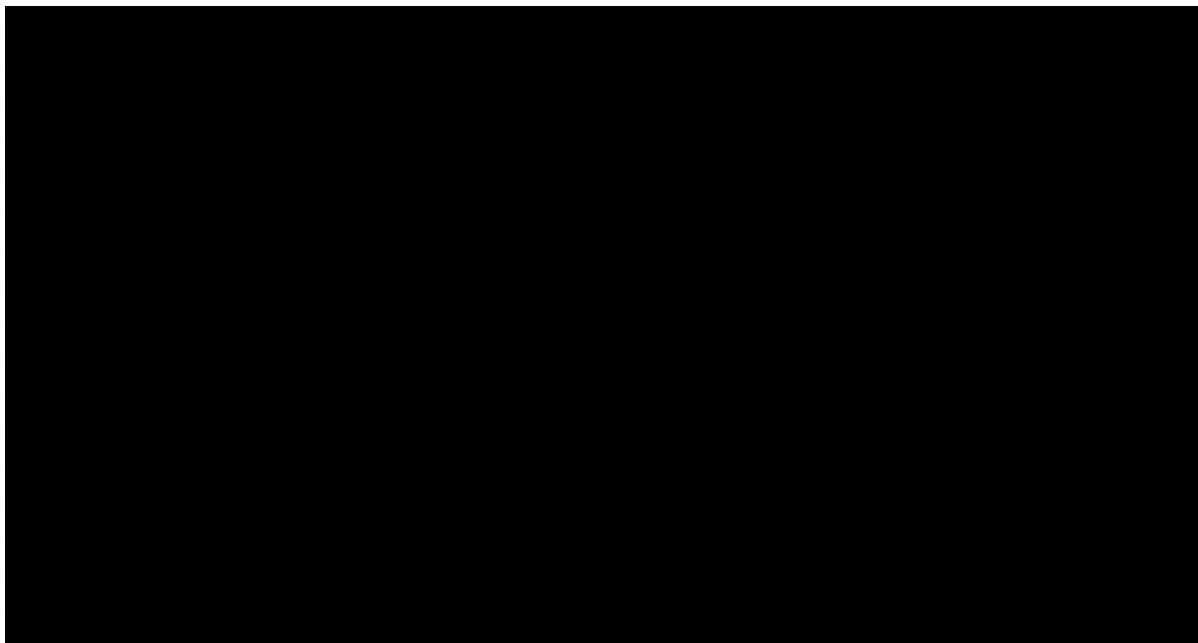
Należy zauważyć, że prognozy te nie uwzględniają śmiertelności innej niż wynikającej z raka piersi, natomiast finalnie w modelu skorygowano śmiertelność populacji docelowej o śmiertelność ogólną tzn. przyjęto że odsetek pacjentów przechodzących ze stanu PFS do stanu zgon nie może być mniejszy niż śmiertelność ogólna populacji.

Rysunek 12.**Zestawienie krzywej K-M dla TTD z badania MONALEESA-3, modelowanej krzywej parametrycznej PFS oraz wyników ekstrapolacji krzywej TTD dla rybocyklibu w długim horyzoncie czasowym**

W analizie podstawowej, zgodnie z wyborem autorów modelu globalnego, wykorzystano ekstrapolację krzywej TTD dla RBC z zastosowaniem modelu RCS + rozkład Weibulla typu „*restricted*”. Krzywa parametryczna wyznaczona na jego podstawie była najlepiej dopasowana do danych źródłowych oraz była spójna z przeprowadzoną ekstrapolacją krzywej PFS (nie prowadziła do przecięcia krzywej PFS i TTD). W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że pacjenci leczeni są do progresji choroby, tj. utożsamiano krzywą TTD z krzywą PFS (scenariusz M3-TTD-1) oraz dodatkowo uwzględniono krzywą TTD z zastosowaniem modelu RCS + rozkład log-logistyczny typu „*restricted*” (scenariusz M3-TTD-2), która była drugim najlepszym dopasowaniem do danych źródłowych.

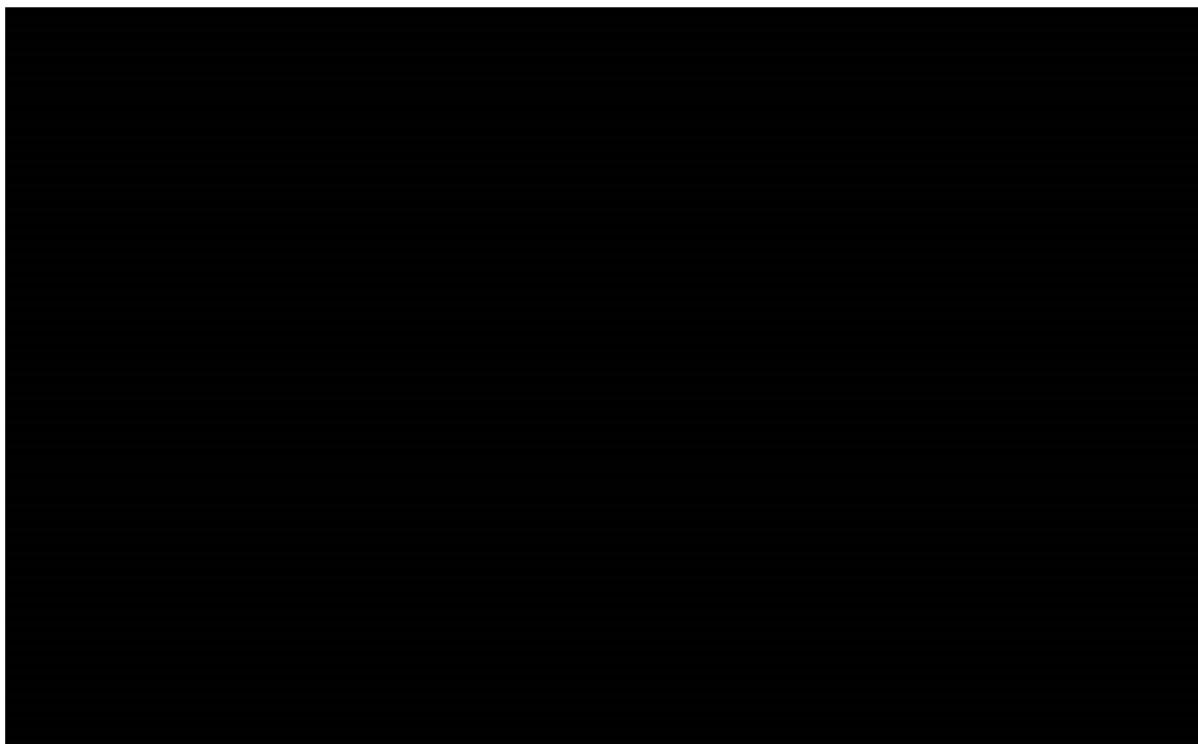
3.3.1.4.2. Fulwestrant

Rysunek 13.
Krzywe PFS obu ramion badania MONALEESA-3 oraz TTD dla fulwestrantu w ramieniu rybocyklib + fulwestrant oraz placebo + fulwestrant



Ekstrapolację krzywych TTD dla FLV przeprowadzono analogicznie, jak w przypadku pozostałych krzywej TTD dla RBC. Rozważano 5 modeli o najniższym współczynniku BIC (Rysunek 14).

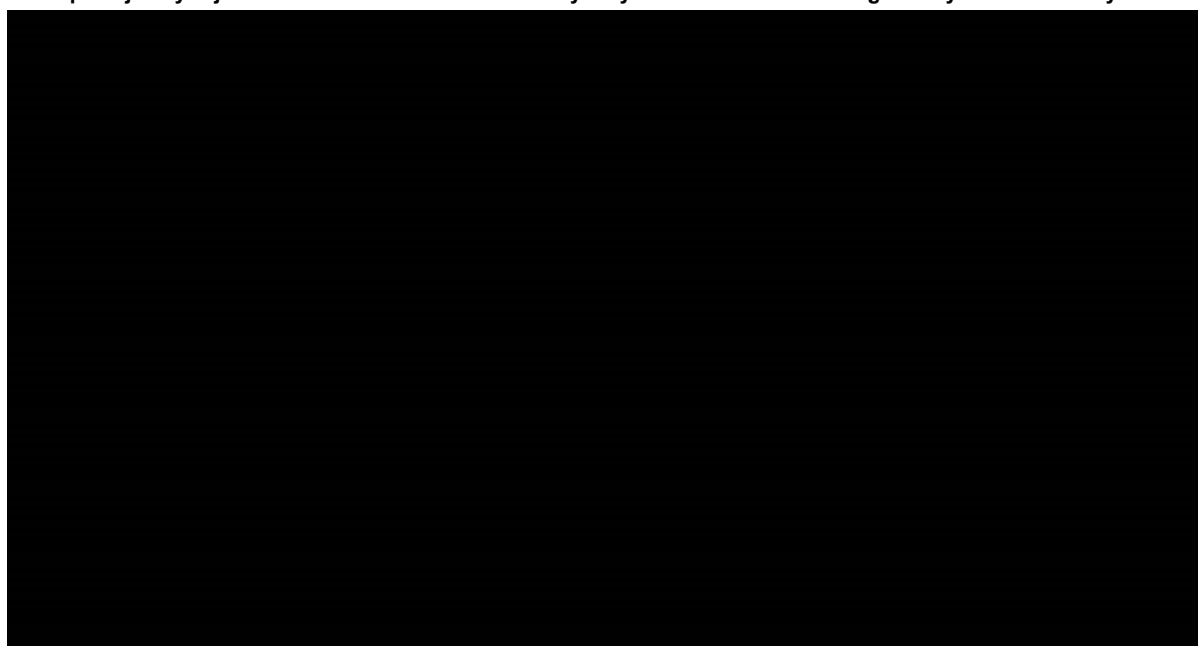
Rysunek 14.
Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – MONALEESA-3

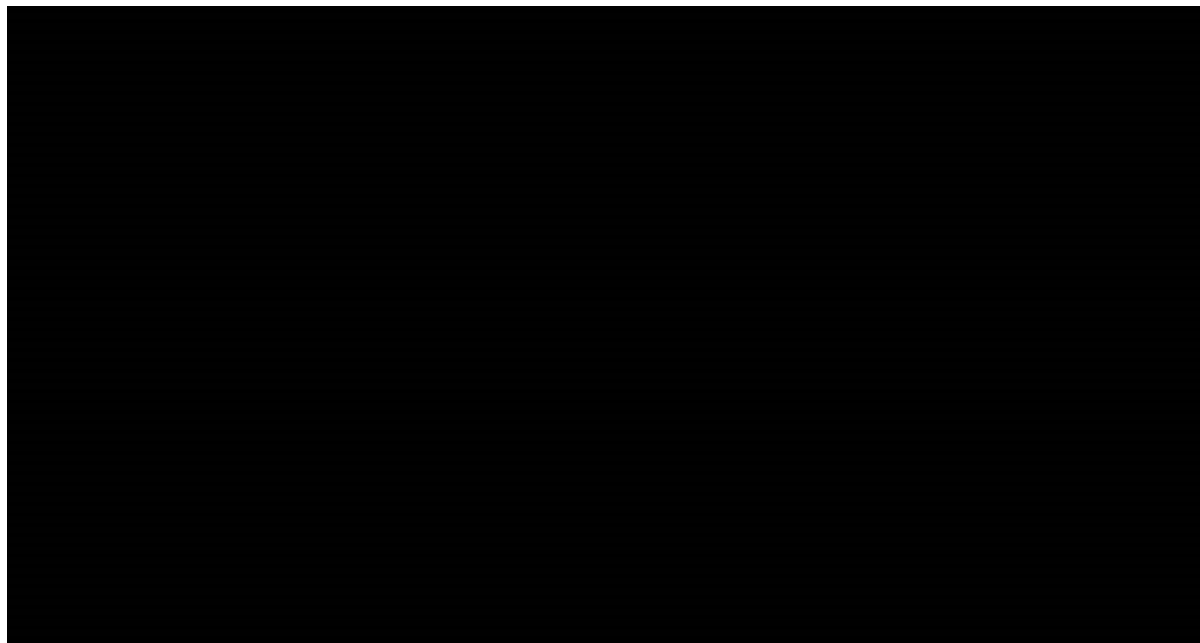


Finalnie, porównując otrzymane krzywe TTD dla FLV z krzywymi Kaplana-Meiera z badania oraz uprzednio wyznaczonymi parametrycznymi krzywymi PFS (Rysunek 15, Rysunek 16), w analizie podstawowej wykorzystano ekstrapolację krzywych TTD dla FLV z zastosowaniem modelu RCS + rozkład Weibulla typu „*restricted*”. Krzywe parametryczne wyznaczone na jego podstawie były najlepiej dopasowane do danych źródłowych oraz były spójne z przeprowadzoną ekstrapolacją krzywej PFS. W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że pacjenci leczeni są do progresji choroby, tj. utożsamiano krzywą TTD z krzywą PFS (scenariusz M3-TTD-1) oraz krzywą TTD z dodatkowo uwzględniono krzywą RCS + rozkład log-normalny typu „*restricted*” (scenariusz M3-TTD-3), która była drugim najlepszym dopasowaniem do danych źródłowych.

Rysunek 15.

Zestawienie krzywej K-M dla TTD z badania MONALEESA-3, modelowanej krzywej parametrycznej PFS oraz wyników ekstrapolacji krzywej TTD dla fulwestrantu w ramieniu rybocykl + fulwestrant w długim horyzoncie czasowym



Rysunek 16.**Zestawienie krzywej K-M dla TTD z badania MONALEESA-3, modelowanej krzywej parametrycznej PFS oraz wyników ekstrapolacji krzywej TTD dla fulwestrantu w ramieniu placebo + fulwestrant w długim horyzoncie czasowym****3.3.1.4.3. Palbocyklib**

Z uwagi na brak dostępności danych dotyczących krzywej TTD dla schematu PALB + FLV, przyjęto że czas trwania leczenia PALB oraz FLV będzie taki sam, jak czas trwania leczenia RBC oraz FLV w ramieniu RBC + FLV, tzn. przyjęto takie same krzywe TTD dla PALB i FLV jak w schemacie RBC + FLV. Założenie to utrzymano także w scenariuszach analizy wrażliwości, w których zmieniano modelowanie krzywej TTD dla jednego z leków stosowanych w schemacie RBC + FLV. W szczególności w wymienionym wcześniej jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (scenariusz M3-TTD-1) przeprowadzono obliczenia, w którym także leczenie PALB będzie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby.

3.3.2. Porównanie RBC + IA względem komparatorów

Dla porównania RBC + IA vs IA uwzględniono dane z badania MONALEESA-7. Utożsamiono przy tym efektywność schematu RBC + IA z efektywnością RBC + NSAI oraz IA z efektywnością NSAI, co jest uzasadnione w świetle wniosków z analizy problemu decyzyjnego [1] wskazujących, że nie ma różnic w skuteczności leków z grupy IA (LTR, ANS, EXE). W dalszej części opisu założeń dot. efektywności terapii, dla przejrzystości opisu, mowa jest o efektywnościach schematów RBC + IA oraz IA, przy czym należy pamiętać, że w badaniu MONALEESA-7 interwencjami ocenianymi były schematy RBC + NSAI oraz NSAI.

Dla porównania RBC + IA vs TMX oraz PALB + IA wykorzystano wyznaczone w ramach porównania pośredniego współczynniki hazardu względnego zaczerpnięte z analizy klinicznej [2]. Szczegółowe

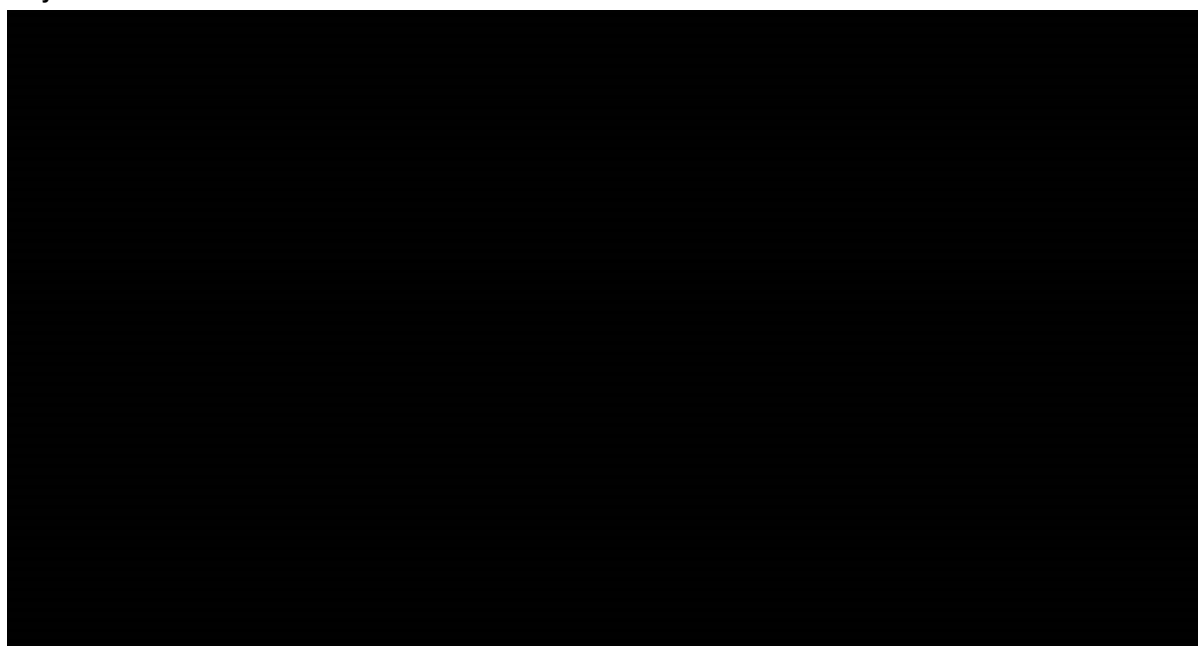
informacje dotyczące sposobu modelowania efektywności terapii przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.3.2.1. Przeżycie wolne od progresji

3.3.2.1.1. RBC + IA vs IA

Poniżej przedstawiono krzywe PFS określone na podstawie indywidualnych danych pacjenckich z badania MONALEESA-7, na podstawie których wyznaczono efektywność terapii RBC + IA oraz placebo + IA.

Rysunek 17.
Krzywe PFS z badania MONALEESA-7

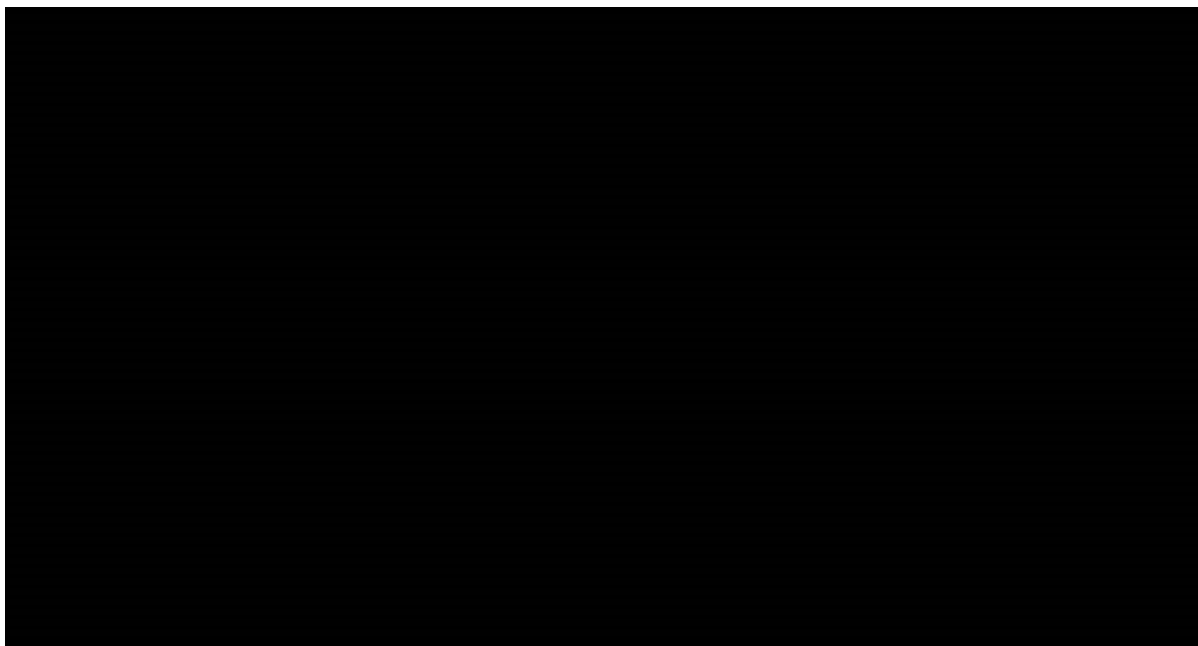


Wyznaczenie krzywych parametrycznych oraz ich dopasowanie do krzywych Kapłana-Meiera przeprowadzono analogicznie do obliczeń w pierwszym z opisanych modeli (szczegółowy opis w rozdz. 3.3.1.1).

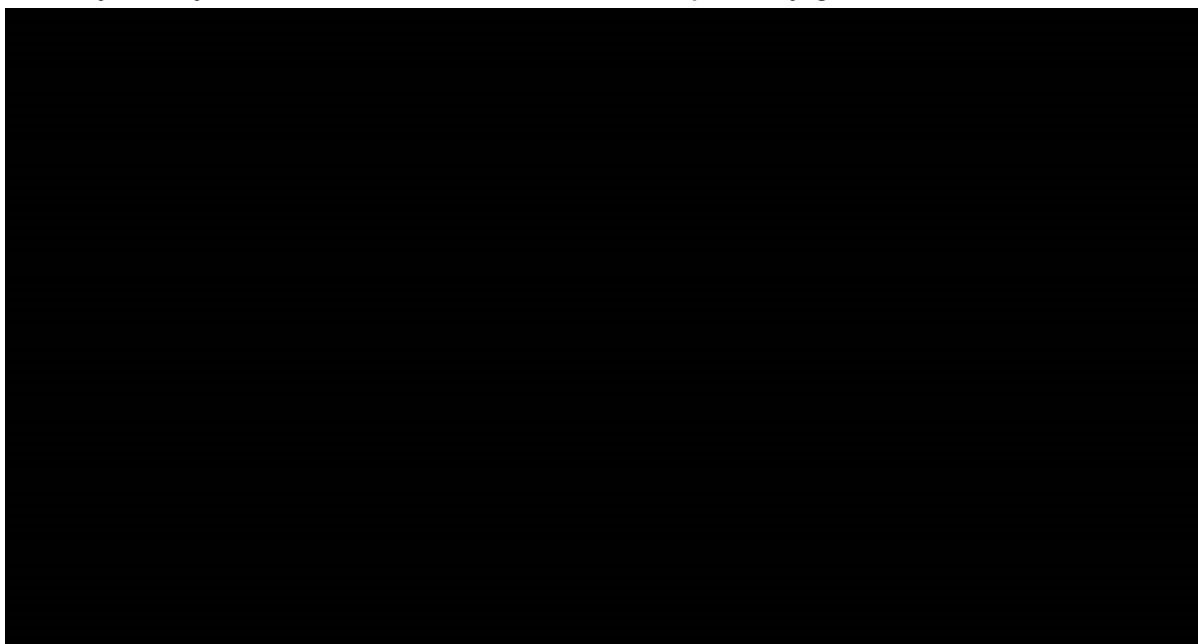
Na podstawie miar dobroci dopasowania krzywych parametrycznych (Rysunek 18), do dalszej analizy wytypowano 5 modeli uzyskujących najlepsze wyniki:

- rozkład log-normalny typu „*restricted*”,
- rozkład uogólniony gamma typu „*restricted*”,
- rozkład log-normalny typu „*unrestricted*”,
- RCS + rozkład log-normalny typu „*restricted*”,
- rozkład log-logistyczny typu „*restricted*”.

Rysunek 18.
Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych PFS – MONALEESA-7



Rysunek 19.
Parametryczne krzywe PFS rozważane w modelu - MONALEESA-7– prezentacja graficzna



Dla krzywych parametrycznych wyznaczonych na podstawie powyższych modeli przeanalizowano ich zgodność z krzywą Kaplana-Meiera w horyzoncie czasowym badania, funkcje hazardu, RMST (ang. *restricted mean survival times*) oraz długoterminowe wyniki modelowania. Nie odnaleziono danych dotyczących PFS wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- w długim horyzoncie czasowym, umożliwiających walidację wyników przeprowadzonych obliczeń. Na podstawie wizualnej i statystycznej dobroci dopasowania wyznaczonej krzywej parametrycznej autorzy globalnego modelu zdecydowali o wyborze rozkładu log-normalnego typu „*restricted*”. Rozkład ten daje pośrednie wyniki

dotyczące przewagi stosowania RBC w skojarzeniu z IA. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono drugie, trzecie i czwarte najlepiej dopasowane rozkłady parametryczne w oparciu o kryterium BIC: rozkład uogólniony gamma typu „restricted” (scenariusz M7-PFS-1), rozkład log-normalny typu „unrestricted” (scenariusz M7-PFS-2), RCS + rozkład log-normalny typu „restricted” (scenariusz M7-PFS-3), rozkład log-logistyczny typu „restricted” (scenariusz M7-PFS-4).

3.3.2.1.2. RBC + IA vs TMX

W badaniu MONALEESA-7 część pacjentów otrzymywała TMX w ramach hormonoterapii. W modelu oryginalnym krzywą PFS dla TMX zaimplementowano uwzględniając HR dla porównania TMX vs RBC + IA, przekształcając nim krzywą PFS dla RBC + IA z badania MONALEESA-7. HR oszacowano na podstawie danych z badania MONALEESA-7 przy użyciu skorygowanej regresji proporcjonalnego hazardu Cox'a przy uwzględnieniu współczynników dotyczących cech demograficznych oraz chorobowych.

W modelu dostosowywanym przyjęto współczynnik HR dla porównania TMX vs RBC + IA zgodnie z modelem oryginalnym, czyli opartym tylko na badaniu MONALEESA-7. Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym uwzględniono współczynnik HR dla porównania TMX vs RBC + IA oszacowany w ramach analizy klinicznej [2]. W analizie klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie badań MONALEESA-7 (dla porównania RBC + IA vs IA), PO25 (dla porównania LTR vs TMX) oraz Bonnetterre 2001 (dla porównania ANS vs TMX). W porównaniu pośrednim wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentek leczonych RBC + IA w porównaniu z grupą otrzymującą TMX (HR = 0,41 [0,30; 0,55]). W ramach analizy wrażliwości krzywą PFS dla TMX zaimplementowano uwzględniając wzmiankowaną wartość HR dla porównania RBC + IA vs TMX, aplikując go do krzywej PFS dla RBC + IA z badania MONALEESA-7. Dla porównania TMX vs RBC + IA współczynnik hazardu względnego obliczono jako odwrotność HR wyznaczonego w analizie klinicznej, otrzymując wynik HR na poziomie 2,44.

Współczynniki HR przyjęte w analizie zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 4).

Tabela 4.
Przeżycie wolne od progresji – HR dla porównania TMX vs RBC + IA

Porównanie	HR	Scenariusz
TMX vs RBC + IA	3,05	Analiza podstawowa
	2,44	M7-PFS_HR-1

3.3.2.1.3. RBC + IA vs PALB + IA

Modelowanie krzywej PFS dla PALB + IA przeprowadzono modyfikując krzywą przeżycia wolnego od progresji dla terapii RBC + IA za pomocą HR dla porównania PALB + IA vs RBC + IA.

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio RBC + IA z terapią PALB + IA. W ramach analizy klinicznej [2] przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie odnalezionych badań (szczegóły znajdują się w dokumencie analizy klinicznej).

W porównaniu pośrednim wykazano, brak istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu wolnym od progresji choroby między grupą pacjentek leczonych RBC + IA oraz grupą pacjentek leczonych PALB + IA (HR = 0,98 [0,70; 1,39], na podstawie oceny badacza – uwzględniono wartość otrzymaną na danych o zbliżonej medianie okresu obserwacji). W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wartość HR przyjęto na poziomie 1, tym samym zrównując skuteczność porównywanych interwencji w zakresie PFS. Założenie to utrzymano we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości, w których modyfikowano skuteczność terapii RBC + IA w odniesieniu do PFS. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym wartość współczynnika hazardu względnego dla porównania PALB + IA względem RBC + IA obliczono jako odwrotność HR wyznaczonego w analizie klinicznej, otrzymując wartość HR = 1,02.

Tabela 5.
Przeżycie wolne od progresji – HR dla porównania PALB + IA vs RBC + IA

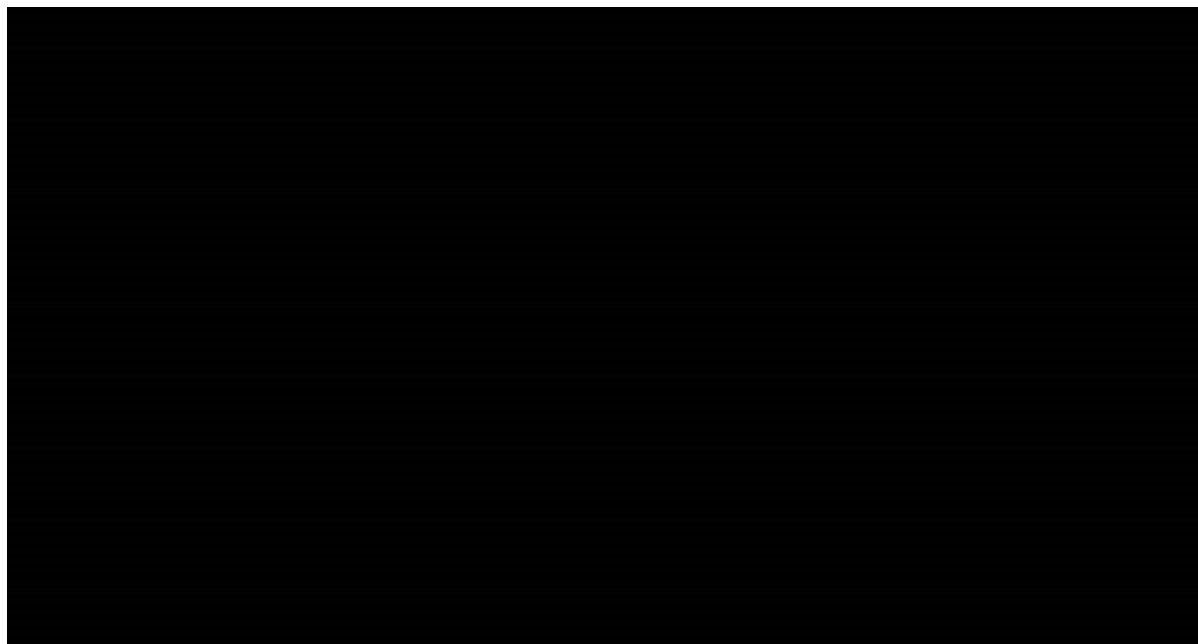
Porównanie	HR	Scenariusz
PALB + IA vs RBC + IA	1,00	Analiza podstawowa
	1,02	M7-PFS_HR-2

3.3.2.2. Przeżycie całkowite

3.3.2.2.1. RBC + IA vs IA

Krzywe przeżycia całkowitego dla pacjentów stosujących RBC + IA oraz IA oszacowano na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania MONALEESA-7, analogicznie jak w przypadku krzywej PFS.

Rysunek 20.
Krzywe OS z badania MONALEESA-7

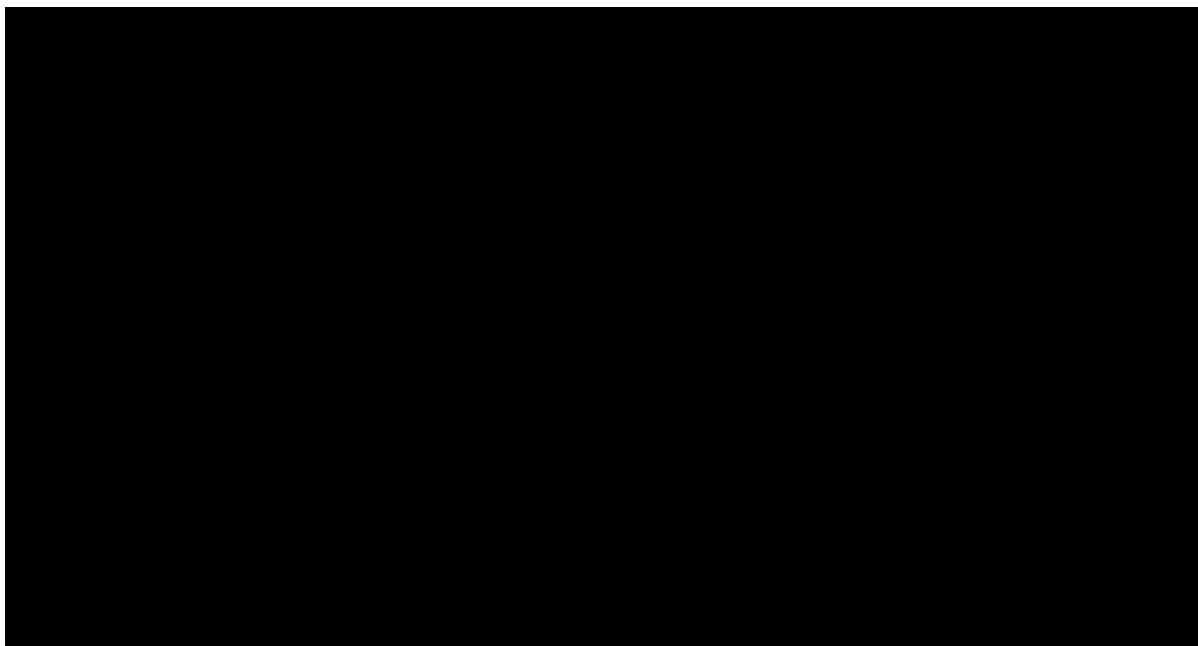


Podobnie jak w przypadku modelowania krzywej PFS, do powyższych krzywych Kaplana-Meiera dopasowano krzywe parametryczne. Statystyki dobroci dopasowania rozważanych rozkładów do krzywej OS zestawiono na rysunku poniżej (Rysunek 21). W zależności od przyjętego kryterium najlepsze dopasowanie modelu do krzywej empirycznej wskazano dla różnych rozkładów. Na podstawie miary BIC najlepszymi modelami są te oparte na rozkładach:

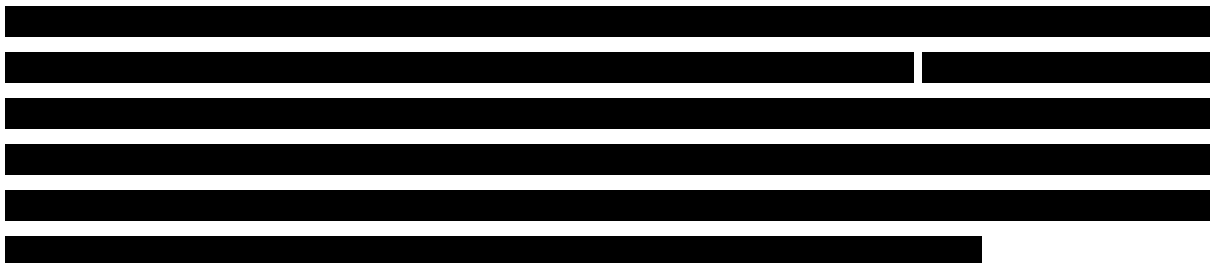
- Weibulla typu „*restricted*”,
- Gompertza typu „*restricted*”,
- log-logistyczny typu „*restricted*”,
- RCS Weibulla typu „*restricted*”,
- RCS log-logistyczny typu „*restricted*”.

Dwa pierwsze spośród tych modeli nie występują w pierwszej piątce najlepiej dopasowanych modeli według miar AIC i AICc, ustępując miejsca rozkładom RCS Weibulla typu „*unrestricted*” oraz uogólnionemu gamma typu „*unrestricted*”, które z kolei według kryterium BIC zajmują odpowiednio szóstą i jedenastą pozycję w rankingu dopasowania do krzywej OS. Jedynie rozkłady Weibulla typu „*restricted*” oraz RCS Weibulla typu „*restricted*” należą do pierwszej piątki najlepiej dopasowanych do krzywej w oparciu o wszystkie rozważane statystyki.

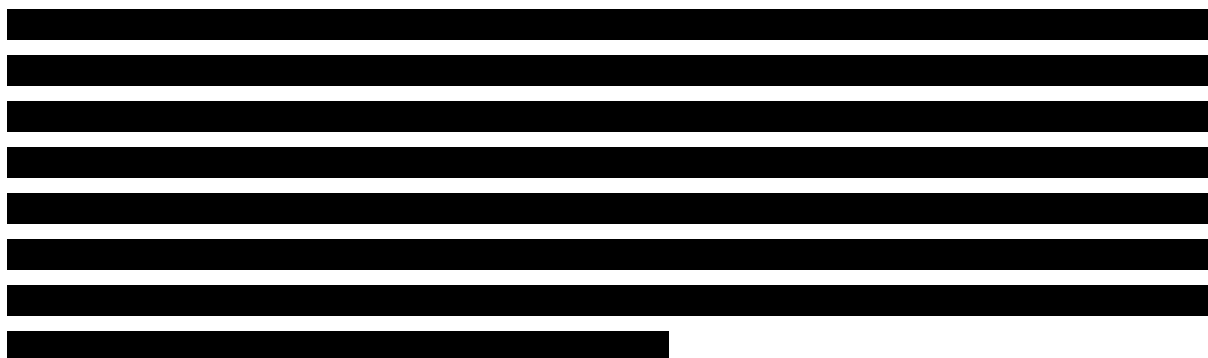
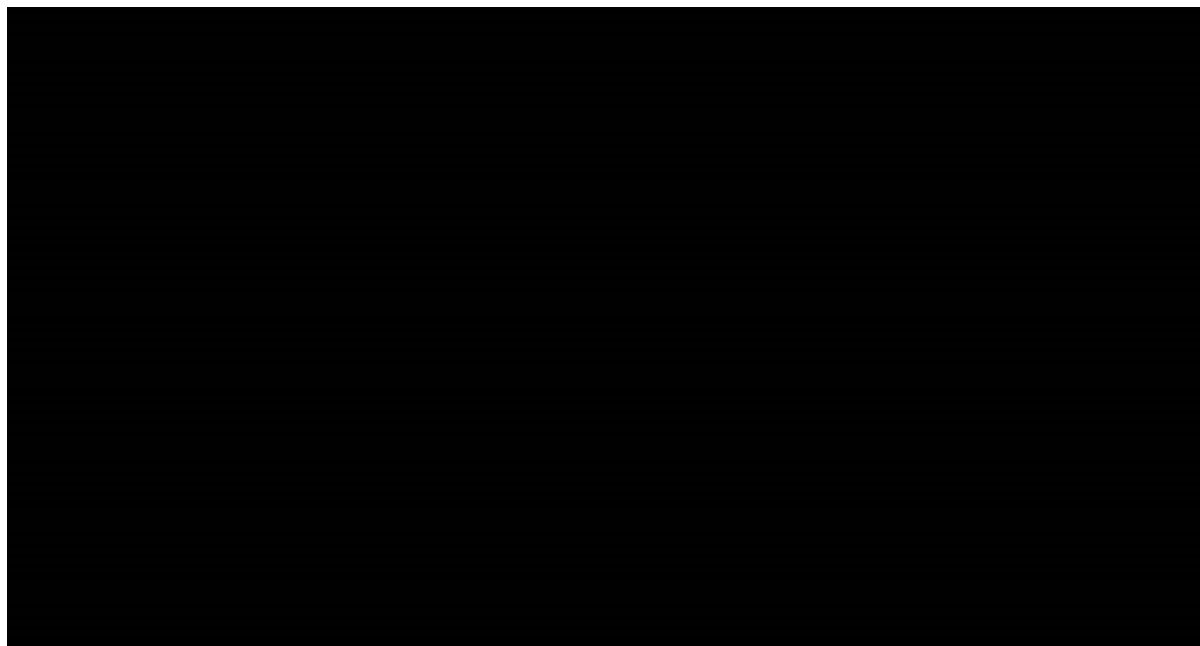
Rysunek 21.
Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej OS – MONALEESA-7



Ze względu na opisane powyżej rozbieżności w miarach dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej OS, zweryfikowano dopasowanie krzywych parametrycznych uzyskanych z wykorzystaniem rozkładów, które implikowały najniższą wartość współczynnika BIC do krzywej Kaplana-Meiera w horyzoncie czasowym badania MONALEESA-7. Ponadto przeanalizowano funkcje hazardu oraz sprawdzono poprawność przeprowadzonej ekstrapolacji w długim horyzoncie czasowym.



Rysunek 22.
Wyniki ekstrapolacji krzywej OS w długim horyzoncie czasowym – MONALEESA-7



W modelu dostosowywanym do warunków polskich wyboru krzywej do analizy podstawowej dokonano zgodnie z modelem oryginalnym. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozkłady Weibulla typu „restricted” (scenariusz M7-OS-1) oraz log-logistyczny typu „restricted” (scenariusz M7-OS-2), które były pierwszym oraz trzecim najlepszym dopasowaniem według kryterium BIC do danych źródłowych. [redacted]



3.3.2.2.2. RBC + IA vs TMX

Przeżycie całkowite pacjentek leczonych TMX oszacowano poprzez przekształcenie krzywej OS dla ramienia RBC + IA opartej na badaniu MONALEESA-7 przez współczynnik hazardu względnego dla porównania TMX względem RBC + IA.

W modelu oryginalnym współczynnik hazardu względnego oszacowano na podstawie danych z badania MONALEESA-7 przy użyciu skorygowanej regresji proporcjonalnego hazardu Cox'a przy

uwzględnieniu zmiennych dotyczących cech demograficznych oraz chorobowych. W modelu dostosowywanym przyjęto współczynnik HR dla porównania TMX vs RBC + IA zgodnie z modelem oryginalnym.

Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym uwzględniono współczynnik HR oszacowany w ramach analizy klinicznej [2]. W analizie klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie badań MONALEESA-7 (dla porównania RBC + IA vs IA), PO25 (dla porównania LTR vs TMX) oraz Bonneterre 2001 (dla porównania ANS vs TMX). W porównaniu pośrednim wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentek leczonych RBC + IA w porównaniu z grupą otrzymującą TMX (HR = 0,68 [0,47; 0,99]). Odwrotność tej wartości stanowi HR dla porównania TMX vs RBC + IA, który wykorzystano w obliczeniach w scenariuszu M7-OS_HR-1.

Współczynniki HR przyjęte w analizie zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 4).

Tabela 6.
Przeżycie całkowite – HR dla porównania TMX vs RBC + IA

Porównanie	HR	Scenariusz
TMX vs RBC + IA	1,67	Analiza podstawowa
	1,47	M7-OS_HR-1

3.3.2.2.3. RBC + IA vs PALB + IA

W badaniu PALOMA-2, na podstawie którego oszacowano przeżycie wolne od progresji dla terapii PALB + IA, nie raportowano wartości HR dla OS ze względu na niedojrzałe dane. W ramach analizy klinicznej [2] przeprowadzono porównanie pośrednie dla tego punktu końcowego z użyciem wyników z wykluczonego z analizy głównej niezaślepionego badania RCT II fazy PALOMA-1. W wyniku przeprowadzonego porównania uzyskano wynik nieistotny statystycznie odnośnie do różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy RBC + IA oraz PALB + IA (HR = 0,78 [0,47; 1,28]). W konsekwencji w niniejszym modelu przyjęto, że przeżycie całkowite dla PALB + IA będzie kształtowało się tak samo, jak dla RBC + IA, czyli przyjęto HR na poziomie 1. Założenie to utrzymano we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości, w których modyfikowano modelowanie OS dla schematu RBC + IA. Wartości HR nie testowano w ramach analizy wrażliwości ze względu na niską wiarygodność wyników opartych na danych z badania PALOMA-1. Jest to podejście konserwatywne, gdyż oszacowany w ramach analizy klinicznej HR – pomijając brak istotności statystycznej – średnio wskazuje na wyższe przeżycie w ramieniu RBC + IA niż PALB + IA.

3.3.2.3. Czas trwania leczenia

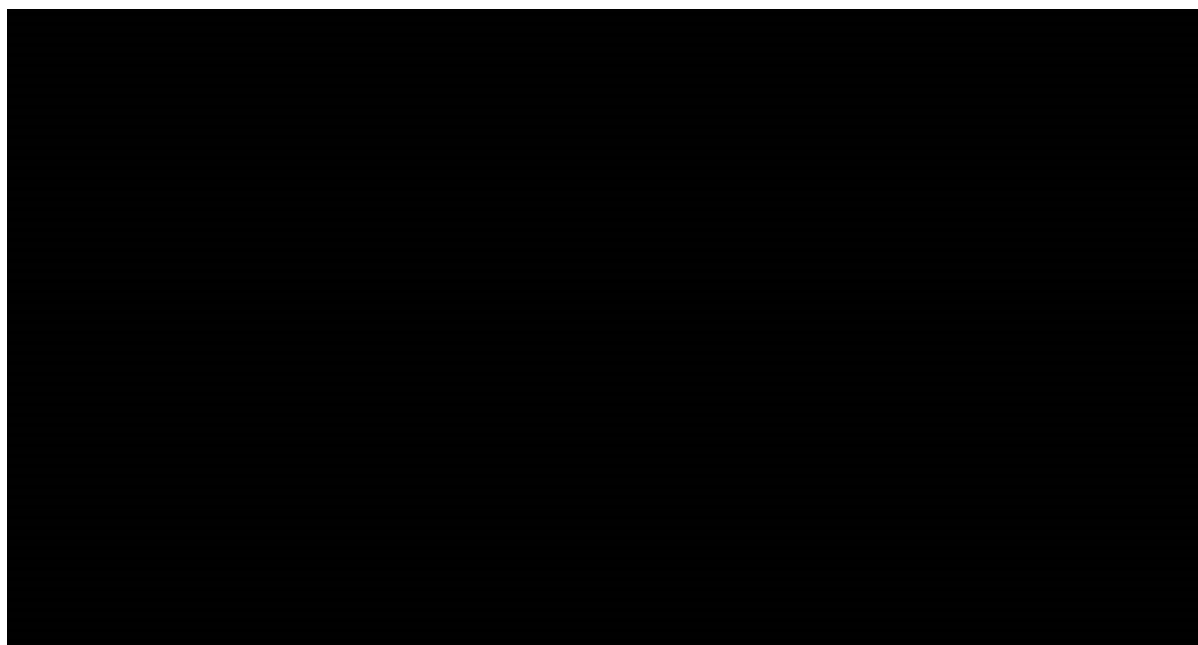
Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia w kolejnych cyklach modelu zostało oszacowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów dotyczących czasu przerywania leczenia z badania

MONALEESA-7. Dla krzywych TTD dla terapii RBC + IA oraz placebo + IA przeprowadzono osobną analizę dla każdego leku stosowanego w danym schemacie leczenia. Dla pierwszego z powyższych schematów modelowano krzywe TTD osobno dla rybocyklibu, inhibitorów aromatazy oraz gosereliny (podawanej dodatkowo pacjentkom w okresie przed- i okołomenopauzalnym), natomiast dla drugiego schematu – osobno dla inhibitorów aromatazy i gosereliny. Modelowanie TTD dla TMX również oparto na danych z badania MONALEESA-7. W przypadku terapii PALB + IA – ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących krzywej TTD – przyjęto dodatkowe założenia, opisane w dalszej części rozdziału. TTD zdefiniowano jako czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu, w zależności od tego, która z tych sytuacji wystąpiła u pacjenta jako pierwsza. Ponadto przyjęto założenie, że ekstrapolowana krzywa TTD dla danego leku nie może przyjmować w ustalonym punkcie czasowym wyższej wartości niż krzywa PFS odpowiedniego schematu leczenia. Założenie to jest zgodne z zapisami projektu programu lekowego w tym zakresie.

3.3.2.3.1. Rybocyklib/placebo

Na rysunku poniżej (Rysunek 23) zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla schematów leczenia RBC + IA i placebo + IA oraz krzywe TTD dla rybocyklibu i placebo odpowiednio w obu ramionach.

Rysunek 23.
Krzywe PFS obu ramion badania MONALEESA-7 oraz TTD dla RBC i placebo stosowanych w ramach poszczególnych ramion



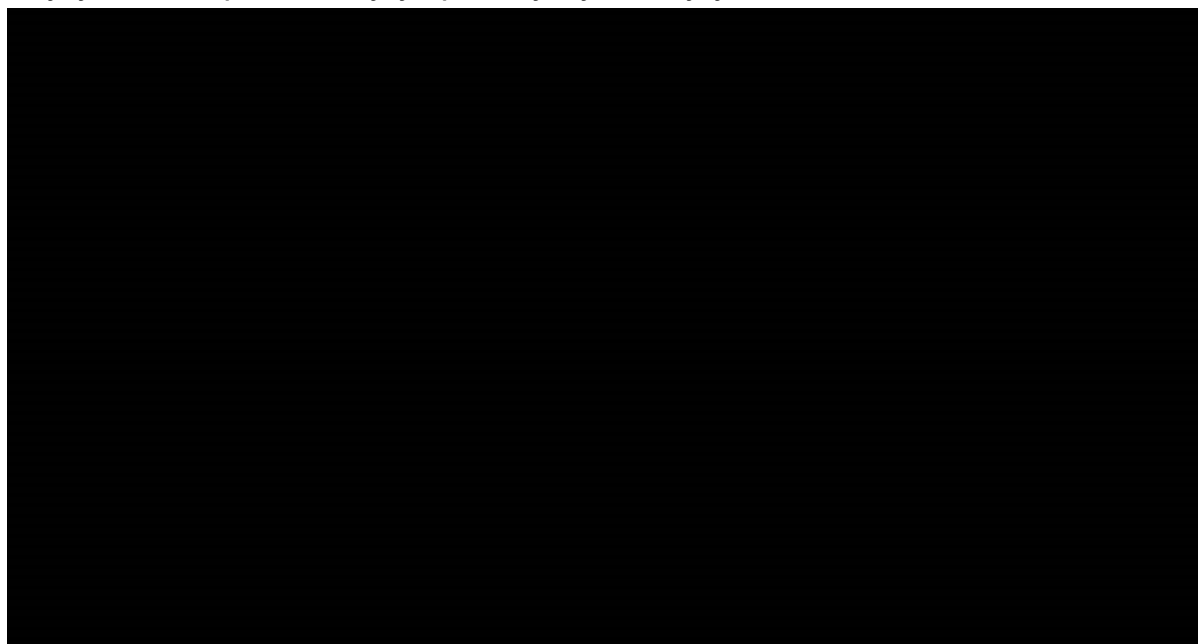
Ekstrapolację krzywych TTD przeprowadzono analogicznie, jak w przypadku krzywych PFS i OS:

- zweryfikowano założenie proporcjonalności hazardu,
- przeprowadzono parametryzację krzywych z uwzględnieniem następujących modeli: wykładniczego, Weibulla, log-logistycznego, Gompertza, uogólnionego gamma, uogólnionego rozkładu F oraz RCS,

- wybrano najlepszą metodę ekstrapolacji na podstawie statystyk dobroci dopasowania (AIC, AICc, BIC), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, funkcji hazardu oraz oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym.

Najniższe wartości współczynnika BIC otrzymano dla modeli: log-normalnego typu „restricted”, uogólnionego gamma typu „restricted”, RCS Weibulla typu „restricted”, log-normalnego typu „unrestricted”, log-logistycznego typu „restricted” (Rysunek 24).

Rysunek 24.
Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – MONALEESA-7

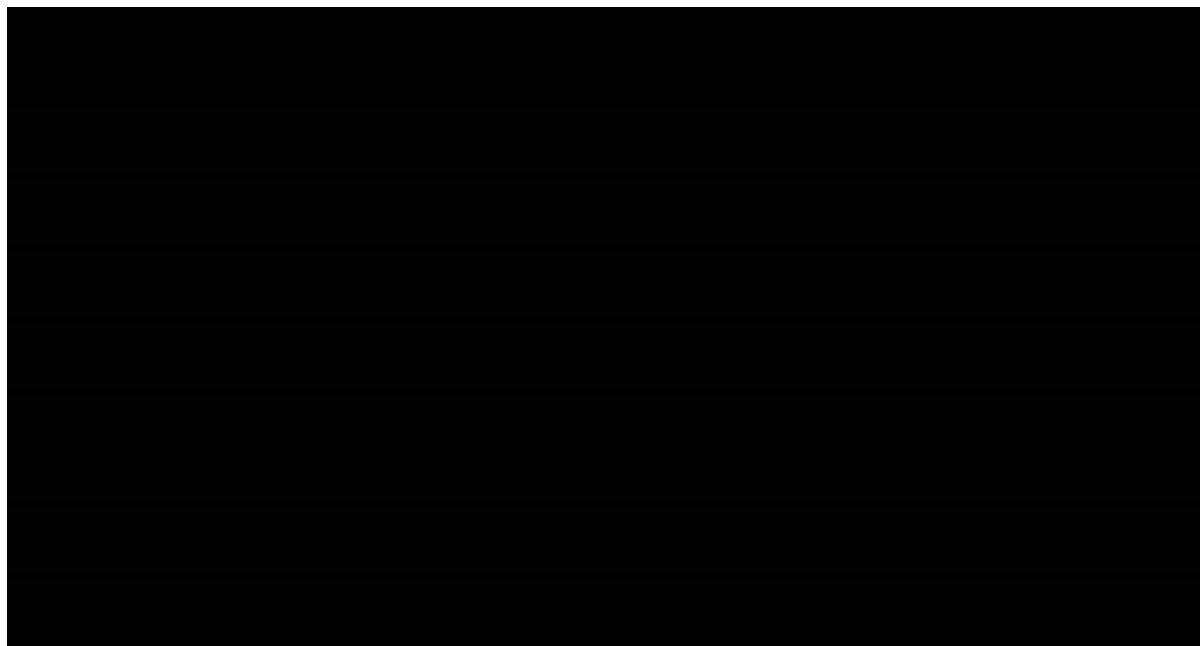


Zweryfikowano dopasowanie krzywych parametrycznych uzyskanych z wykorzystaniem rozkładów, które implikowały najniższą wartość współczynnika BIC do krzywej Kaplana-Meiera w horyzoncie czasowym badania MONALEESA-7, przeanalizowano funkcje hazardu oraz sprawdzono poprawność przeprowadzonej ekstrapolacji w długim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED] Należy zauważyć, że prognozy te nie uwzględniają śmiertelności innej niż wynikającej z raka piersi, natomiast finalnie w modelu skorygowano śmiertelność populacji docelowej o śmiertelność ogólną tzn. przyjęto że odsetek pacjentów przechodzących ze stanu PFS do stanu zgon nie może być mniejszy niż śmiertelność ogólna populacji.

Rysunek 25.

Wyniki ekstrapolacji krzywych TTD z badania MONALEESA-7 dla rybocyklibu i placebo w długim horyzoncie czasowym



W analizie podstawowej, zgodnie z wyborem autorów modelu globalnego, wykorzystano ekstrapolację krzywej TTD dla RBC z zastosowaniem modelu log-normalnego typu „*restricted*”.

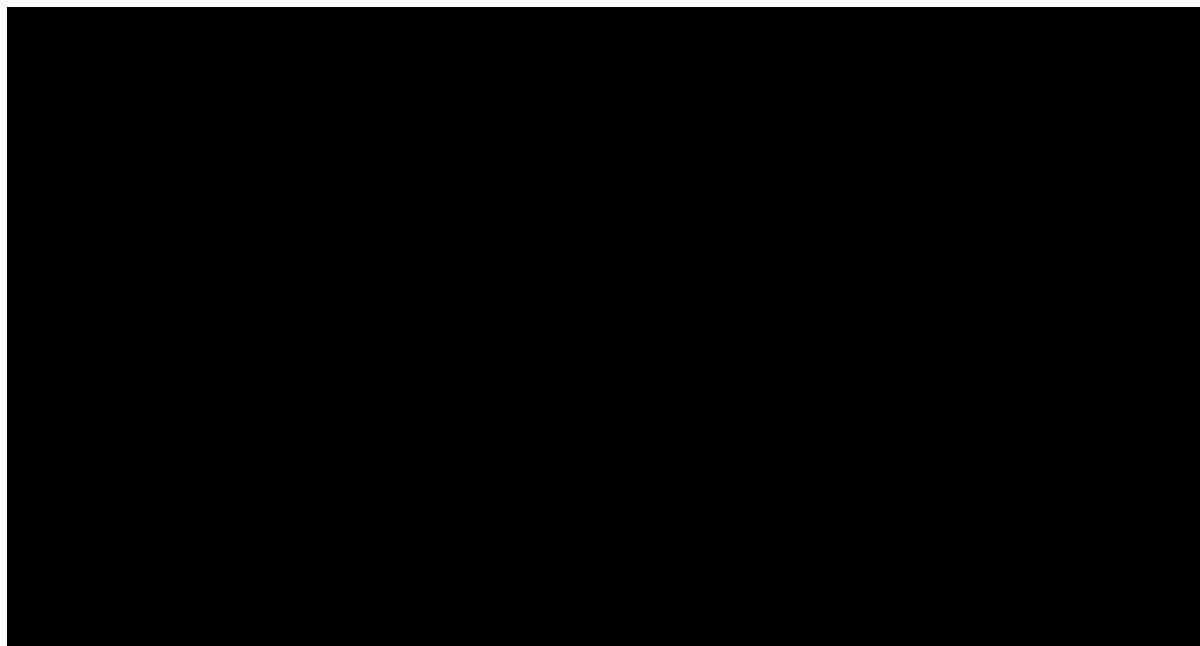
W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że pacjenci leczeni są do progresji choroby, tj. utożsamiano krzywą TTD z krzywą PFS (scenariusz M7-TTD-1) oraz dodatkowo uwzględniono krzywe TTD z zastosowaniem modelu uogólnionego gamma typu „*restricted*” (scenariusze M7-TTD-2), który był drugim najlepszym dopasowaniem według kryterium BIC do danych źródłowych.

3.3.2.3.2. Inhibitory aromatazy

Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS schematu RBC + IA i placebo + IA oraz krzywe TTD dla IA stosowanych w obu ramionach badania przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 26).

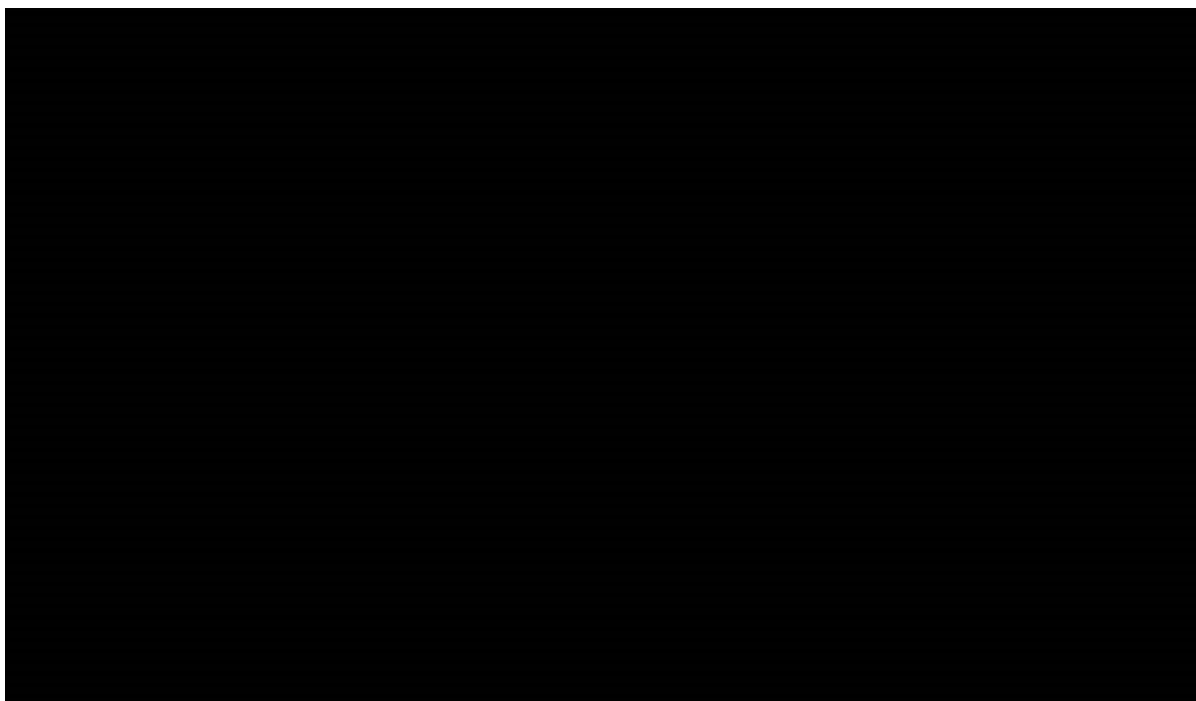
Rysunek 26.

Krzywe PFS obu ramion badania MONALEESA-7 oraz TTD dla IA stosowanych w ramach poszczególnych ramion



Ekstrapolację krzywych TTD dla IA przeprowadzono analogicznie, jak w przypadku pozostałych krzywych TTD. Rozważano 5 modeli o najniższym współczynniku BIC: wykładniczy, Gompertza typu „*restricted*”, RCS Weibulla typu „*restricted*”, log-logistyczny typu „*restricted*” oraz uogólniony rozkład gamma typu „*restricted*” (Rysunek 27).

Rysunek 27.
Wyniki ekstrapolacji krzywych TTD z badania MONALEESA-7 dla IA w długim horyzoncie czasowym



Finalnie, porównując otrzymane krzywe TTD dla IA z krzywymi Kaplana-Meiera z badania oraz uprzednio wyznaczonymi parametrycznymi krzywymi PFS (Rysunek 26, Rysunek 27), w analizie podstawowej wykorzystano ekstrapolację krzywych TTD dla IA z zastosowaniem modelu Gompertza typu „*restricted*”, który był drugim najlepszym dopasowaniem do danych źródłowych oraz dawał pośrednie wyniki spośród pozostałych wybranych rozkładów w długim horyzoncie czasowym. ■■■

W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że pacjenci leczeni są do progresji choroby, tj. utożsamiano krzywą TTD z krzywą PFS (scenariusz M7-TTD-1) oraz dodatkowo uwzględniono krzywe z zastosowaniem modelu wykładniczego typu „*restricted*” (scenariusz M7-TTD-3) oraz rozkład RCS Weibulla typu „*restricted*” (scenariusz M7-TTD-4), które były odpowiednio pierwszym i trzecim najlepszym dopasowaniem do danych źródłowych.

3.3.2.3.3. Tamoksyfen

Podobnie jak w przypadku terapii inhibitorami aromatazy oraz rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy, w modelu oryginalnym TTD dla TMX oszacowano w oparciu o dane z badania klinicznego MONALEESA-7. Dla zachowania spójności między sposobem modelowania TTD oraz PFS dla tamoksyfenu, obliczenia TTD oparto na przekształceniu krzywej PFS dla RBC + IA przez HR – analogicznie jak w przypadku PFS dla tego komparatora.

HR dla TTD vs PFS dla tamoksyfenu w badaniu MONALEESA-7 oszacowano przy użyciu regresji proporcjonalnego hazardu Cox'a. otrzymując wynik HR = 1,05 [0,73; 1,51]. Wartość tę następnie

przemnożono przez współczynnik HR dla PFS dla terapii TMX vs RBC + IA, otrzymując finalny współczynnik hazardu względnego dla TTD tamoksyfenu vs PFS rybocyklibu + IA, którym w modelu przekształcana jest krzywa PFS dla RBC + IA, dając w rezultacie krzywą TTD dla terapii tamoksyfenem. Współczynnik HR dla porównania TMX względem RBC + IA w zakresie PFS podlega testom w ramach analizy wrażliwości. W konsekwencji również współczynnik HR dla TTD przyjmuje różne wartości, w zależności od wyboru współczynnika HR dla porównania obu terapii w zakresie PFS. Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki scenariusza, w którym założono, że pacjenci będą leczeni do momentu wystąpienia progresji choroby, a więc przyjmując, że krzywa TTD jest tożsama z krzywą PFS (scenariusz M7-TTD-1).

W tabeli poniżej zestawiono finalne wartości HR, którymi przekształcono w poszczególnych scenariuszach krzywą PFS dla RBC + IA w celu oszacowania krzywej TTD dla TMX (Tabela 7).

Tabela 7.
Czas trwania leczenia – HR dla porównania TMX vs RBC + IA (PFS)

Porównanie	HR	Scenariusz
TMX (TTD) vs RBC + IA (PFS)	3,20	Analiza podstawowa
	2,56	M7-PFS_HR-1
	3,05	M7-TTD-1

3.3.2.3.4. Palbocyklib

Z uwagi na brak dostępności danych dotyczących krzywej TTD dla PALB + IA, przyjęto że czas trwania leczenia PALB oraz IA będzie taki sam, jak czas trwania leczenia odpowiednio RBC oraz IA w schemacie RBC + IA, tzn. przyjęto takie same krzywe TTD dla PALB i IA jak w ramieniu RBC + IA). Założenie to utrzymano także w scenariuszach analizy wrażliwości, w których zmieniano modelowanie krzywej TTD dla jednego z leków stosowanych w schemacie RBC + IA. W szczególności w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym leczenie PALB będzie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby (scenariusz M7-TTD-1), czyli utożsamiono krzywą TTD z krzywą PFS.

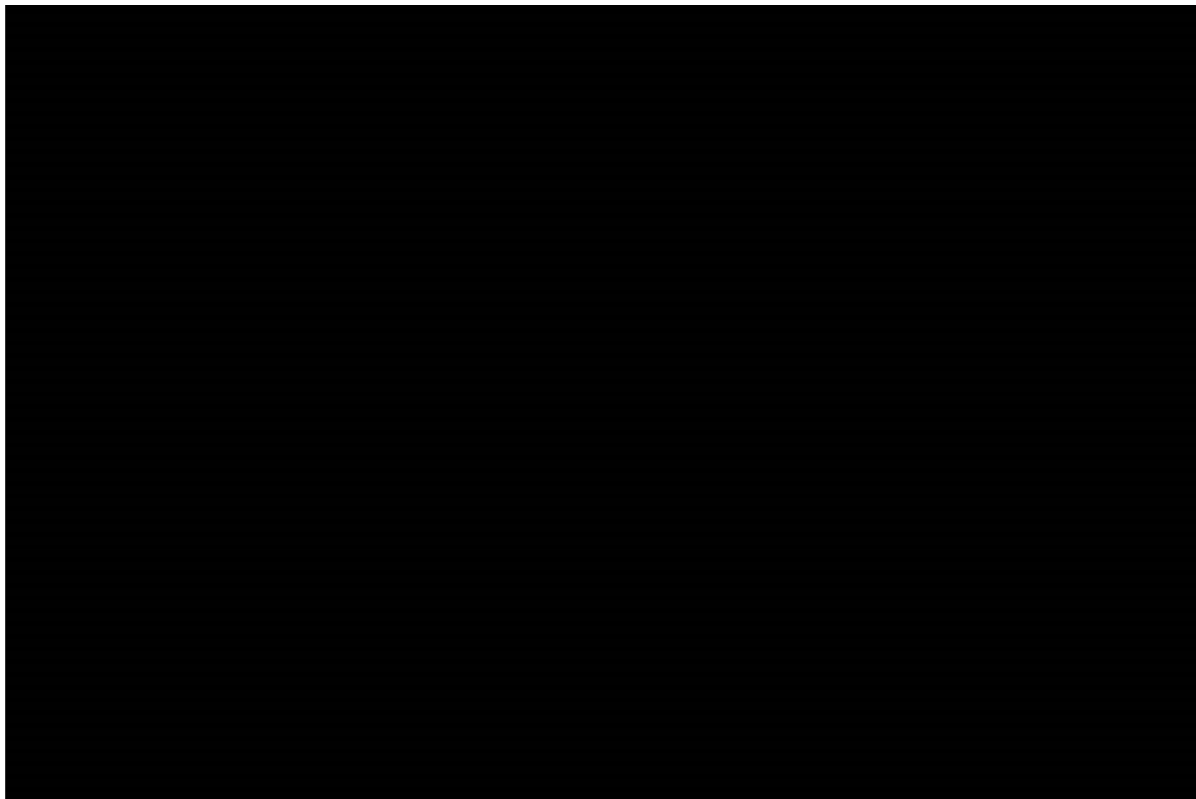
3.3.2.3.5. Goserelina

W modelu oryginalnym dla ramion RBC + IA oraz IA krzywe TTD dla gosereliny wyznaczono na podstawie danych z badania MONALEESA-7. W przypadku terapii tamoksyfenem przyjęto, że krzywa TTD dla gosereliny będzie taka sama, jak dla TMX (por. rozdz. 3.3.2.3.3), natomiast w przypadku terapii PALB + IA założono, że TTD dla GOS będzie kształtować się na takim samym poziomie, jak dla RBC + IA (opis poniżej). W ramach analizy wrażliwości testowano wspomniany wcześniej scenariusz, w którym założono, że we wszystkich ramionach pacjenci leczeni są do progresji choroby, tj. utożsamiano krzywe TTD dla GOS z krzywymi PFS poszczególnych ramion (scenariusz M7-TTD-1).

Na rysunku poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla schematu RBC + IA oraz placebo + IA oraz krzywe TTD dla GOS w obu ramionach badania. Krzywa TTD dla GOS leży

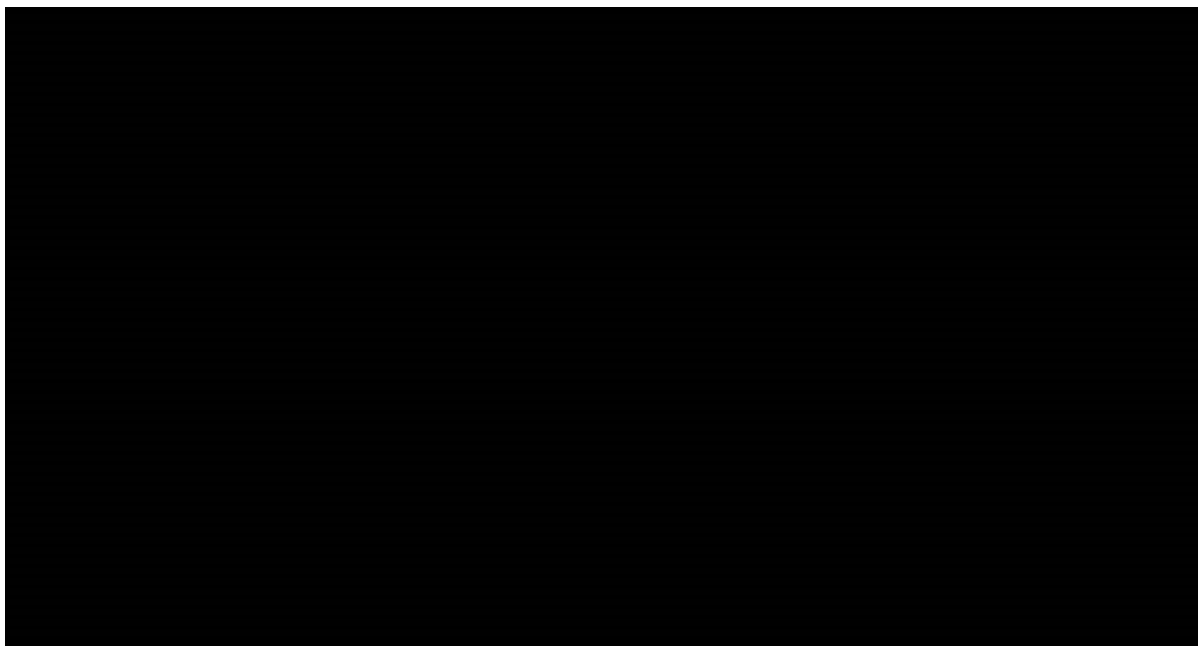
znacznie poniżej krzywej PFS dla ramienia RBC + IA przez cały okres obserwacji, podobnie dla grupy leczonej placebo + IA.

Rysunek 28.
Krzywe PFS obu ramion badania MONALEESA-7 oraz TTD dla GOS stosowanej w ramach poszczególnych ramion

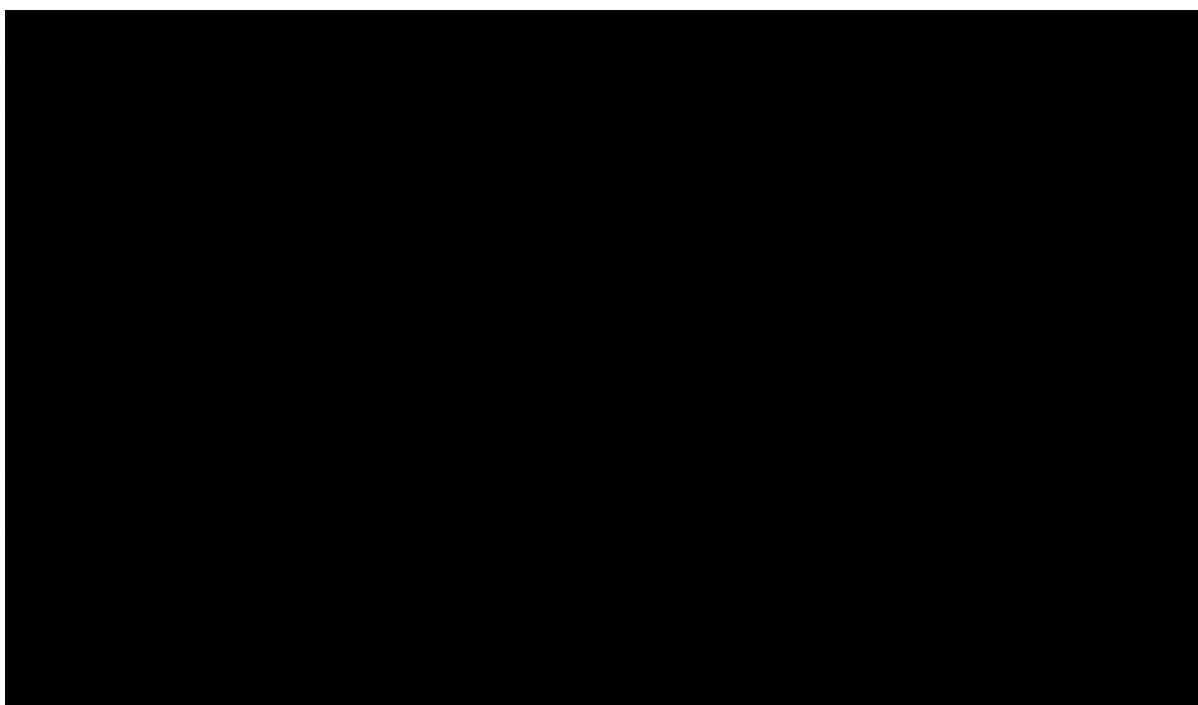


Ekstrapolację krzywych TTD dla GOS przeprowadzono analogicznie, jak w przypadku pozostałych krzywych TTD. Rozważano 5 modeli o najniższym współczynniku BIC (Rysunek 29).

Rysunek 29.
Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – MONALEESA-7



Rysunek 30.
Wyniki ekstrapolacji krzywych TTD z badania MONALEESA-7 dla gosereliny w długim horyzoncie czasowym



Finalnie, porównując otrzymane krzywe TTD dla GOS z krzywymi Kaplana-Meiera z badania oraz uprzednio wyznaczonymi parametrycznymi krzywymi PFS (Rysunek 28, Rysunek 29), w analizie podstawowej w ramieniu RBC + IA oraz IA wykorzystano ekstrapolację odpowiadających krzywych TTD dla GOS z zastosowaniem modelu Weibulla typu „*restricted*”. Krzywe parametryczne wyznaczone na jego podstawie były najlepiej dopasowane do danych źródłowych.

W niniejszej analizie koszty kolejnych linii terapii naliczono w postaci średniego kosztu na cykl, który jest taki sam dla terapii RBC + FLV i monoterapii FLV (a także dla PALB + FLV). Jako że terapie kolejnych linii stosowane w Polsce mogą odbiegać od terapii stosowanych w badaniu MONALEESA-3, w analizie dane dotyczące terapii stosowanych w II linii leczenia populacji docelowej zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT (AE EWE) [18]. Analiza ta została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. W obliczeniach uwzględniono rozpowszechnienie terapii w kolejnej linii terapii po niepowodzeniu interwencji/komparatora. Nie określono rozpowszechnienia dalszych linii terapii ze względu na mnogość możliwych opcji terapeutycznych oraz ich zbieżność z opcjami uwzględnionymi w obliczeniach.

3.4.1.1. Rozpowszechnienie leków stosowanych w II linii leczenia

Rozpowszechnienie chemio- i hormonoterapii

Dane dotyczące terapii stosowanych w II linii leczenia populacji docelowej zaczerpnięto z AE EWE [18]. W ramach analizy dla ewerolimusu przeprowadzono badanie ankietowe wśród trzech ekspertów klinicznych dotyczące leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi.

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

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

Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia zgodną z opinią ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia – opinie ekspertów

Na podstawie wartości PFS po 6 miesiącach dla interwencji ocenianej oraz komparatorów (Tabela 10) wyznaczono rozkład pacjentek z krótszą (PROG < 6) i dłuższą (PROG > 6) odpowiedzią na leczenie w I linii (Tabela 11).

Tabela 10.
Odsetek pacjentek z chorobą wolną od progresji po 6 miesiącach stosowania leczenia I linii – dane na podstawie obliczeń modelu dla RBC + FLV

Tabela 11.
Rozkład pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii wśród pacjentek leczonych w II linii – dane na podstawie obliczeń modelu dla RBC + FLV

Zgodnie z rozkładem pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie stosowane w I linii wyznaczono średnią częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w zależności od terapii stosowanej w I linii. W analizie uwzględniono opcję naliczania kosztów kolejnych linii terapii w postaci średniego kosztu na cykl, który jest taki sam dla każdej interwencji, w związku z tym częstość

stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii uśredniono ze względu na stosowaną interwencję (Tabela 12).

Tabela 12.
Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia – model dla RBC + FLV

Leki stosowane w hormonoterapii

Średnie udziały poszczególnych leków stosowanych w ramach hormonoterapii oszacowano w oparciu o dane z badania MONALEESA-3 (Tabela 8, pierwsze leczenie po progresji) oraz dane z AE EWE [18].

Poniżej w tabeli przedstawiono średnie udziały poszczególnych technologii medycznych stosowanych w ramach hormonoterapii w II linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie stosowane w I linii z AE EWE.

Tabela 13.
Rozkład terapii stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – AE EWE - hormonoterapia

W AE EWE przyjęto, że jeżeli tamoksyfen był podawany w I linii, nie będzie stosowany ponownie w II linii. Ze względu na rozważaną w AE EWE [18] populację pacjentek po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach terapii uzupełniającej, nie uwzględnia ona możliwości stosowania anastrozolu i letrozolu w II linii leczenia raka piersi. Jednak w populacji docelowej niniejszej analizy terapia tamoksyfenem, anastrozolem lub letrozolem II linii może mieć zastosowanie.

W niniejszej analizie w I linii leczenia pacjenci otrzymają jeden ze schematów zawierających fulwestrant. W związku z tym przyjęto, iż pacjenci, u których wystąpiła progresja, nie otrzymają ponownie fulwestrantu. Według opinii ekspertów przedstawionej w AE EWE fulwestrant stosowany jest u około 60% pacjentów w II linii leczenia. Biorąc pod uwagę, iż w niniejszej analizie fulwestrant nie jest uwzględniany w II linii leczenia oraz terapia anastrozolem lub letrozolem w II linii może mieć

zastosowanie, przeanalizowano dane z badania MONALEESA-3. W analizie nie uwzględniono stosowania octanu megestrolu w II linii leczenia, z uwagi na bardzo niewielkie rozpowszechnienie, co prawdopodobnie nie wpłynie na wyniki analizy.

W pierwszym kroku na podstawie danych z badania MONALEESA-3 oraz przy uwzględnieniu jedynie tych terapii, które są refundowane w Polsce, oszacowano rozkład terapii stosowanych w II linii (Tabela 14).

Tabela 14.
Rozkład terapii stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - badanie MONALEESA-3, przy uwzględnieniu leków refundowanych w Polsce – hormonoterapia

Z uwagi na brak informacji dotyczących częstości stosowania letrozolu i anastrozolu u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w Polsce, rozpowszechnienie letrozolu przyjęto w oparciu o dane z badania MONALEESA-3. Porównując dane z badania MONALEESA-3 oraz z AE EWE dotyczące częstości stosowania eksemestanu oraz tamoksyfenu można zauważyć, że proporcje stosowania tych leków w przybliżeniu są odwrotne. W związku z tym, częstość stosowania eksemestanu oraz tamoksyfenu przyjęto w oparciu o proporcje zgodne z danymi z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu. Oprócz letrozolu w Polsce pacjenci mogą również otrzymać anastrozol, odsetki dla poszczególnych leków wyznaczono zgodnie z rozpowszechnieniem tych dwóch substancji czynnych według danych refundacyjnych z komunikatów DGL NFZ [19] (Tabela 15), tak aby łącznie ich udział był równy obliczonemu rozpowszechnieniu letrozolu z badania MONALEESA-3 (Tabela 14).

Tabela 15.
Rozpowszechnienie ANS i LTR na podstawie danych sprzedażowych

a) udziały obliczone na podstawie liczby zrefundowanych tabletek w okresie od kwietnia 2018 r. do marca 2019 r. (dane za ostatnie 12 miesięcy)

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie częstości stosowania poszczególnych schematów hormonoterapii.

Tabela 16.
Rozkład schematów stosowanych w ramach hormonoterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – analiza podstawowa – model dla RBC + FLV

Leki stosowane w chemioterapii

Średnie udziały poszczególnych technologii medycznych stosowanych w ramach chemioterapii w II linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie stosowane w I linii zaczerpnięto bezpośrednio z AE EWE.

Tabela 17.
Rozkład terapii stosowanej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia

Tabela 18.
Schematy wielolekowe chemioterapii stosowane w II linii leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi z uwzględnieniem schematów wielolekowych (Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 19.
Rozkład schematów stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia

W tabeli poniżej (Tabela 20) przedstawiono obliczone na potrzeby analizy na podstawie powyższych danych częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii (ważone średnimi odsetkami pacjentek z rodzajem odpowiedzi na leczenie, Tabela 11).

Tabela 20.
Rozkład schematów stosowanych w ramach chemioterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – analiza podstawowa – model dla RBC + FLV

3.4.1.2. Czas trwania terapii

W celu wyznaczenia średniego kosztu po progresji na cykl oszacowano czas trwania leczenia poszczególnymi schematami stosowanymi w chemioterapii i hormonoterapii w kolejnych liniach terapii. Czas trwania leczenia poszczególnymi schematami stosowanymi w chemioterapii

i hormonoterapii w II linii leczenia podany przez ekspertów w analizie ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Czas trwania terapii według ekspertów

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

Na podstawie powyższych odpowiedzi ekspertów klinicznych wyznaczono średni czas leczenia poszczególnymi terapiami w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie stosowane w I linii (PROG < 6, PROG > 6) (Tabela 22). W przypadku podania przez eksperta przedziału czasu trwania danej terapii, do obliczeń przyjęto średnią z raportowanego zakresu.

Tabela 22.
Średni czas trwania terapii w II linii w zależności od czasu trwania odpowiedzi w I linii leczenia

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

Średni czas trwania poszczególnych terapii stosowanych w II linii (Tabela 23) wyznaczono na podstawie powyższych danych oraz rozkładu pacjentek ze względu na czas trwania odpowiedzi na I linię leczenia (Tabela 11, średni rozkład).

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

Tabela 23.
Średni czas trwania terapii w II linii – model dla RBC + FLV

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

Na podstawie wartości PFS po 6 miesiącach dla interwencji ocenianej oraz komparatorów (Tabela 24) wyznaczono rozkład pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii (PROG < 6, PROG > 6) dla poszczególnych interwencji (Tabela 25).

Tabela 24.
Odszetek pacjentek z chorobą wolną od progresji po 6 miesiącach stosowania leczenia I linii – dane na podstawie obliczeń modelu dla RBC + IA

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

Tabela 25.
Rozkład pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii wśród pacjentek leczonych w II linii – dane na podstawie obliczeń modelu dla RBC + IA

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

Zgodnie z rozkładem pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie stosowane w I linii wyznaczono średnią częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w zależności od terapii stosowanej w I linii. W analizie uwzględniono opcję naliczania kosztów kolejnych linii terapii w postaci średniego kosztu na cykl, który jest taki sam dla terapii RBC + IA, PALB + IA, IA oraz TMX, w związku z tym częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii uśredniono ze względu na stosowaną interwencję (Tabela 26).

Tabela 26.
Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia – model dla RBC + IA

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

Leki stosowane w hormonoterapii

Średnie udziały poszczególnych leków stosowanych w ramach hormonoterapii oszacowano w oparciu o dane z badania MONALEESA-7 oraz dane z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [18].

W rozdziale 3.4.1.1 (Tabela 13) przedstawiono średnie udziały poszczególnych technologii medycznych stosowanych w ramach hormonoterapii w II linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie stosowane w I linii z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT.

W AE EWE przyjęto, że jeżeli tamoksyfen był podawany w I linii, nie będzie stosowany ponownie w II linii. Ze względu na rozważaną w analizie ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [18] populację pacjentek po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach terapii uzupełniającej, nie uwzględnia ona możliwości stosowania anastrozolu i letrozolu w II linii leczenia raka piersi. Jednak w populacji docelowej niniejszej analizy terapia tamoksyfenem, anastrozolem lub letrozolem II linii może mieć zastosowanie.

Z uwagi na brak informacji dotyczących częstości stosowania letrozolu i anastrozolu u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w Polsce, przyjęto że rozpowszechnienie letrozolu, anastrozolu i tamoksyfenu będzie równe rozpowszechnieniu tamoksyfenu z analizy dla ewerolimusu (Tabela 13). Dodatkowo założono, że pacjenci którzy otrzymywali w I linii terapii TMX, w II linii dostaną IA oraz na odwrót. W oparciu o dane z badania MONALEESA-7 dotyczące liczby pacjentów, którzy otrzymali NSAI lub TMX w I linii, oszacowano odsetek pacjentów którzy niezależnie od rodzaju terapii (Placebo lub RBC) otrzymywali w I linii NSAI lub TMX (Tabela 27). Udziały anastrozolu oraz letrozolu stosowanych w ramach IA wyznaczono zgodnie z rozpowszechnieniem tych dwóch substancji czynnych według danych sprzedażowych (Tabela 15).

Tabela 27.
Liczba pacjentów, którzy otrzymali NSAI lub TMX w I linii - MONALEESA-7

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie częstości stosowania poszczególnych schematów hormonoterapii.

Tabela 28.
Rozkład schematów stosowanych w ramach hormonoterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – model dla RBC + IA

Leki stosowane w chemioterapii

Średnie udziały poszczególnych technologii medycznych stosowanych w ramach chemioterapii w II linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie stosowane w I linii zaczerpnięto bezpośrednio z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT, analogicznie jak dla pacjentek po menopauzie (szczegóły w rozdz. 3.4.1.1).

W tabeli poniżej (Tabela 29) przedstawiono przyjęte w analizie częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii.

Tabela 29.
Rozkład schematów stosowanych w ramach chemioterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – model dla RBC + IA

3.4.2.2. Czas trwania terapii

W celu wyznaczenia średniego kosztu po progresji na cykl oszacowano czas trwania leczenia poszczególnymi schematami stosowanymi w chemioterapii i hormonoterapii w kolejnych liniach terapii. Czas trwania leczenia poszczególnymi schematami stosowanymi w chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia podany przez ekspertów w AE EWE przedstawiono w rozdz. 3.4.1.2

(Tabela 21). Średni czas trwania poszczególnych terapii stosowanych w II linii w zależności od leczenia stosowanego w I linii wyznaczono analogicznie, jak dla populacji pacjentek po menopauzie.

Tabela 30.
Średni czas trwania terapii w II linii – populacja pacjentek przed menopauza i w okresie okołomenopauzalnym

a) Przyjęto jako średni czas leczenia pozostałymi schematami hormonoterapii
b) Przyjęto jako średni czas leczenia pozostałymi schematami chemioterapii

3.5. Zdarzenia niepożądane

W oryginalnych modelach uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia co najmniej 3, które występowały u co najmniej 5% pacjentów dla co najmniej jednej z interwencji. Zdarzenia niepożądane stopnia 1 i 2 nie były uwzględnione w obliczeniach ze względu na fakt, iż w większości przypadków nie są związane ze znaczącym nakładem kosztów lub redukcją jakości życia związanej ze zdrowiem.

Należy zaznaczyć, że w modelu oryginalnym uwzględniono więcej interwencji niż w modelu dostosowanym do warunków polskich. Stąd dla części ze zdarzeń niepożądanych po dostosowaniu modelu nie jest osiągnięty próg wystąpienia u co najmniej 5% dla żadnej z interwencji.

3.5.1. RBC + FLV oraz komparatory

W modelu oryginalnym częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku terapii RBC + FLV oraz FLV w monoterapii określono na podstawie danych z badania MONALEESA-3, natomiast w przypadku PALB + FLV na podstawie danych z badania PALOMA-2.

Modelując bezpieczeństwo rozważanych interwencji porównano opublikowane dane zebrane w ramach analizy klinicznej [2], a także oryginalnie zaimplementowane dane w modelu. W obu przypadkach źródłem danych są wyniki tych samych badań klinicznych, jednak z przeprowadzonego porównania wynika, że część prawdopodobieństw wstąpienia zdarzeń niepożądanych różni się nieznacznie (ok. 1-2%) pomiędzy źródłami danych, dodatkowo w modelu oryginalnym wyodrębniono neutropenię bezobjawową. Z uwagi na fakt, że dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaimplementowane w modelu opierają się na danych pacjenckich, uwzględniono je w niniejszej analizie.

Tabela 31.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla RBC + FLV oraz komparatorów

3.5.2. RBC + IA oraz komparatory

W modelu oryginalnym częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku terapii RBC + IA oraz IA określono na podstawie danych z badania MONALEESA-7, natomiast w przypadku TMX na podstawie danych z badania Bachelot 2012 [21]. Dla terapii PALB + IA dane w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych nie były zaimplementowane do oryginalnego modelu. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [2] wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy RBC + IA względem PALB + IA dla występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz dla występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Tym samym przyjęto założenie, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest taka sama dla obu schematów.

Modelując bezpieczeństwo rozważanych interwencji porównano opublikowane dane zebrane w ramach analizy klinicznej [2], a także oryginalnie zaimplementowane dane w modelu. W obu

przypadkach źródłem danych dla terapii RBC + IA oraz IA są wyniki badania MONALEESA-7, jednak z powyższego porównania wynika, że część prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń niepożądanych różni się nieznacznie (ok. 1-2%) pomiędzy źródłami danych, dodatkowo w modelu oryginalnym wyodrębniono neutropenię bezobjawową. Z uwagi na fakt, że dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaimplementowane w modelu opierają się na danych pacjenckich, uwzględniono je w niniejszej analizie. Natomiast w przypadku terapii TMX w analizie klinicznej nie wyodrębniono częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na stopień ich nasilenia, w związku z tym uwzględniono dane zaimplementowane w modelu oryginalnym.

Tabela 32.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla RBC + IA oraz komparatorów

3.6. Użyteczności

3.6.1. Stany zdrowia i zdarzenia niepożądane

W oryginalnych modelach użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badań MONALEESA-3 (model dla RBC + FLV) i MONALEESA-7 (model dla RBC + IA), w których jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Dodatkowo uwzględniono spadki jakości życia związane z wiekiem, wykorzystując dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności populacji ogólnej.

Wpływ występowania zdarzeń niepożądanych na użyteczności stanów zdrowia ujęty został w sposób pośredni, poprzez zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia *Bez progresji* pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorami.

W modelu dostosowywanym do warunków polskich wybór wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyróżnionych w modelu poprzedzono przeglądem systematycznym badań

pierwotnych i wtórnych (opis przeszukania przedstawiono w aneksie A.1.2). W kolejnych podrozdziałach przedstawiono opis źródeł danych poddanych analizie w niniejszym opracowaniu.

3.6.1.1. Dane z badania MONALEESA-3

W badaniu MONALEESA-3 zbierano dane dotyczące jakości życia (mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L) w momencie kwalifikacji do badania oraz co 8 tygodni podczas pierwszych 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni do momentu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody, zakończenia leczenia. Ocenę jakości życia gromadzono również po zakończeniu leczenia. Jeśli pacjent zakończył leczenie i nie uzupełnił kwestionariusza, badacz miał podjąć wszelkie próby kontaktu. Niemniej jednak wystąpiły duże braki danych dotyczących jakości życia ocenianej w skali EQ-5D-5L po wystąpieniu progresji.

W modelu opracowanym na podstawie badania MONALEESA-3, na podstawie danych uzyskanych od pojedynczych pacjentów, wartości użyteczności docelowo przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności. W tym celu wykorzystano algorytm mapowania odpowiedzi opracowany przez van Houta [22] oraz kalkulator obliczający wartość użyteczności EQ-5D między wersją 5L a 3L kwestionariusza [23].

W ramach analizy danych wartości użyteczności uzyskanych od pojedynczych pacjentów, mającej na celu wyznaczenie użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, rozważono 6 różnych modeli regresji liniowej z różnymi zestawami uwzględnianych zmiennych. Finalnie w analizie uwzględniono model 6, w którym uwzględniono dodatkowe zmienne dla terapii RBC + FLV i monoterapii FLV (różnicując użyteczność w stanie wolnym od progresji względem terapii – pacjent leczony i po zaprzestaniu leczenia – oraz względem typu terapii – RBC + FLV i FLV w monoterapii). Zróżnicowanie użyteczności w stanie PFS w trakcie leczenia w sposób pośredni odpowiada za różnicę wynikającą z różnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu oryginalnym.

Tabela 33.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – model oryginalny na podstawie MONALEESA-3

SE – błąd standardowy

3.6.1.2. Dane z badania MONALEESA-7

W badaniu MONALEESA-7 zbierano dane dotyczące jakości życia (mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L) w momencie kwalifikacji do badania oraz co 8 tygodni podczas pierwszych 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni do momentu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody, zakończenia leczenia. Ocenę jakości życia gromadzono również po zakończeniu leczenia. Jeśli pacjent zakończył leczenie i nie uzupełnił kwestionariusza, badacz miał podjąć wszelkie próby kontaktu. Niemniej jednak wystąpiły duże braki danych dotyczących jakości życia ocenianej w skali EQ-5D-5L po wystąpieniu progresji.

W modelu opracowanym na podstawie badania MONALEESA-7, na podstawie danych uzyskanych od pojedynczych pacjentów, wartości użyteczności przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-5L z wykorzystaniem kanadyjskich norm użyteczności [24]. W ramach prac związanych z dostosowaniem modeli do warunków polskich nie odnaleziono przyczyny wyjaśniającej zastosowanie przez autorów oryginalnych modeli różnych podejść do analizy danych od pojedynczych pacjentów i wyznaczania wartości użyteczności.

Analogicznie jak w modelu na podstawie MONALEESA-3, w ramach analizy danych wartości użyteczności uzyskanych od pojedynczych pacjentów, mającej na celu wyznaczenie użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, w którym uwzględniono dodatkowe zmienne dla terapii RBC + IA oraz IA (różnicując użyteczność w stanie wolnym od progresji względem terapii – pacjent leczony i po zaprzestaniu leczenia – oraz względem typu terapii – RBC + IA oraz IA). Różnicowanie użyteczności w stanie PFS w trakcie leczenia w sposób pośredni odpowiada za różnicę wynikającą z różnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu oryginalnym.

Tabela 34.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – model oryginalny na podstawie MONALEESA-7

SE – błąd standardowy

3.6.1.3. Dane zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury

W ramach analizy polskiej przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed) w celu identyfikacji wszystkich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w analizowanym problemie decyzyjnym. Szczegóły przeszukania opisano w aneksie (rozdz. A.1.2). Finalnie do analizy włączono 6 badań opisanych w 8 publikacjach. W poniższej tabeli przedstawiono ich charakterystykę.

Tabela 35.
Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia włączone do analizy

Publikacja	Badana grupa	Kraj	Metody pomiaru	Cel badania
Brown 1998 [25], Brown 2001 [26], Hutton 1996 [27]	Pielęgniarki	USA, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania i Wielka Brytania	SG	Ocena ekonomiczna docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny w leczeniu zaawansowanego raka piersi.
Launois 1996 [28]	Pielęgniarki	Francja	SG	Ocena ekonomiczna docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny w II linii leczenia przerzutowego raka piersi.
Lloyd 2006 [29]	100 osób	Anglia, Walia	SG	Ocena preferencji społecznych dla różnych stanów zdrowia w MBC oraz 6 najczęściej występujących toksyczności. Stany zdrowia wyróżnione przez badaczy w oparciu o przegląd literatury oraz wywiadów z ekspertami w zakresie uwzględnionego problemu.
Hudgens 2014 [30]	1102 pacjentów	Badanie wieloośrodkowe	EORTC QLQ-C30	Ocena użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i porównanie ich z opublikowanymi wcześniej wartościami.
Hudgens 2016 [31]	788 pacjentów	Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania	EQ-5D	Ocena użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i porównanie ich z opublikowanymi wcześniej wartościami.
Lambert 2016 [32]	144 pacjentów oraz 56 opiekunów	Kanada	EQ-5D- 5L	Ocena pomiaru wartości użyteczności, utraty wydajności oraz zasobów opieki zdrowotnej u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi oraz ich opiekunów.

SG - metoda loterii (ang. *standard gamble*)

Badanie Hutton 1996 [27] (którego wyniki przedstawiono również w publikacji Brown 1998 [25] i Brown 2001 [26]) oraz badanie Launois 1996 [28] przeprowadzono w grupie pielęgniarek onkologicznych metodą handlowania czasem. Poniżej przedstawiono dane źródłowe z omawianych badań.

Tabela 36.
Wartości użyteczności otrzymane w oparciu o opinie pielęgniarek – publikacje Brown1998 i Lunois 1996

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

Celem badania Lloyd 2006 [29] było określenie użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w zaawansowanym raku piersi oraz sześciu najczęstszych działaniach niepożądanych (stopnia 3 lub 4). Próba badania obejmowała 100 osób, które stanowiły reprezentatywną próbę profilu demograficznego Anglii i Walii. Zebrane dane analizowano przy użyciu modelu mieszanego z efektami losowymi na poziomie pacjenta. Jako zmienne w modelu wyróżniono: wiek pacjenta, stany zdrowia (progresja, odpowiedź na leczenie, stan stabilny), działania niepożądane (gorączka neurogeniczna, zapalenie jamy ustnej, biegunka / wymioty, zmęczenie, syndrom - ręka – stopa, wypadanie włosów). W poniższej tabeli zamieszczono zestaw parametrów wraz z ich wartościami z badania Lloyd 2006.

Tabela 37.
Parametry i ich wartości służące obliczaniu użyteczności stanów zdrowia – Lloyd 2006

Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Stała	0,00887	0,31960
Wiek	0,02390	0,00695
Odpowiedź na leczenie	0,40630	0,05521
Progresja	-1,14770	0,10310
Gorączka neutropeniczna	-0,66030	0,08501
Biegunka i wymioty	-0,46290	0,09929
Zespół ręka-stopą	-0,51840	0,09929
Zapalenie jamy ustnej	-0,66340	0,09929
Zmęczenie	-0,51420	0,09929
Łysienie	-0,50860	0,09929

Poniżej przedstawiono oszacowanie użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w oparciu o powyższe parametry (przy uwzględnieniu wieku odpowiadającemu charakterystyce pacjentek z populacji docelowej, rozdz. 3.1).

Tabela 38.
Użyteczności stanów zdrowia – na podstawie Lloyd 2006

Stan zdrowia		
Stan stabilny	0,738	0,820
Częściowa / całkowita odpowiedź	0,809	0,872
Progresja	0,472	0,591

W badaniu opisanym w publikacji Hudgens 2014 [30] przeanalizowano użyteczności stanów zdrowia pacjentów z badania RCT. Dane zostały zebrane z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30, a następnie przeprowadzone zostało mapowanie uzyskanych wyników na użyteczności zgodne z kwestionariuszem EQ-5D. W ramach badania określono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Tabela 39.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2014

Stan zdrowia	Użyteczność
Stan stabilny	0,697
Odpowiedź	0,782

W publikacji Hudgens 2016 [31] zamieszczono wyniki badania przeprowadzonego wśród 788 pacjentów z 5 europejskich krajów z przerzutowym rakiem piersi. Użyteczności stanów zdrowia

wyznaczono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W poniższej tabeli zamieszczono wyniki tego badania.

Tabela 40.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2016

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

W publikacji Lambert 2016 [32] zamieszczono wyniki badań przeprowadzone w pięciu kanadyjskich ośrodkach onkologicznych. Do badania włączano kobiety po menopauzie z przerzutowym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER+/HER2-. W badaniu wzięło udział 144 pacjentów oraz 56 ich opiekunów. W poniższej tabeli zamieszczono wyniki tego badania.

Tabela 41.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Lambert 2016

Stan zdrowia	Użyteczność
Bez progresji - 1 linia	0,73
Progresja - 1 linia	0,62
Bez progresji \geq 2 linia	0,75
Progresja \geq 2 linia	0,63

W badaniu raportowanych w abstrakcie Lambert 2016 wartości użyteczności dla stanów zdrowia w 1. linii leczenia są niższe niż dla stanów zdrowia dla co najmniej drugiej linii leczenia, co jest nieintuicyjnym wynikiem. Z uwagi na brak szczegółowych informacji zamieszczonych w abstrakcie Lambert 2016 oraz mało intuicyjne wyniki, nie uwzględniono danych tej publikacji w analizie.

3.6.1.4. Podsumowanie

Porównanie RBC + FLV z komparatorami

Z uwagi na brak odnalezionych danych dotyczących jakości życia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w Polsce, w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych z badania MONALEESA-3, jak w modelu oryginalnym. Dane dotyczące stanów przed progresją z tego badania najlepiej odzwierciedlają jakość życia pacjentek z populacji docelowej.

Ze względu na wybór źródła danych, w analizie podstawowej nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych ze względu na odzwierciedlenie tego efektu poprzez zróżnicowanie wartości użyteczności stanu przed progresją względem stosowanego leczenia

– dodatkowe naliczenie spadków użyteczności stanów zdrowia związanych z ze zdarzeniami niepożądanymi powodowałoby podwójne naliczenie różnic w efektach zdrowotnych.

Ograniczeniem wybranego źródła danych jest, że nie dostarcza danych o jakości życia związanej z terapią PALB + FLV. Z tego względu, biorąc pod uwagę wnioski z analizy klinicznej [2] wskazujące na brak istotnej różnicy między tym schematem a interwencją ocenianą w zakresie skuteczności, założono że użyteczności stanu zdrowia będą takie same jak dla RCB + FLV. W analizie klinicznej nie odnotowano także różnic pomiędzy tymi interwencjami w odniesieniu do jakości życia, co potwierdza zasadność takiego założenia.

W analizie wrażliwości testowano wartości użyteczności stanów zdrowia przy zastosowaniu alternatywnych źródeł danych.

W scenariuszu M3-U-1 wartości użyteczności określono na podstawie danych z badania Lloyd 2006, które jest często stosowanym źródłem danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w modelach ekonomicznych dotyczących raka piersi. Dla stanu po wystąpieniu progresji uwzględniono bezpośrednio dane z badania. W przypadku danych dla stanu przed progresją w publikacji źródłowej rozróżnione zostały stany związane z odpowiedzią na leczenie (częściowa/całkowita odpowiedź oraz stan stabilny). Aby wyznaczyć wartość ogólną przed progresją z włączonym leczeniem, wartości źródłowe użyteczności zważono odsetkami pacjentów z odpowiedzią częściową/całkowitą oraz chorobą stabilną na podstawie wyników badania MONALEESA-3 dla terapii RBC + FLV oraz FLV. W przypadku schematu PALB + FLV, biorąc pod uwagę założenie o takiej samej skuteczności jak schematu RBC + FLV przyjęto taką samą wartość użyteczności. Wartość użyteczności dla stanu przed progresją oraz bez leczenia przyjęto jako najmniejszą z użyteczności stanu PFS w czasie trwania terapii.

Tabela 42.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz M3-U-1 (na podstawie Lloyd 2006)

Dodatkowo w tym scenariuszu wyznaczono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dane te pochodzą z badania Lloyd 2006 (przy uwzględnieniu wieku równego

początkowemu wieku w modelu 63 lata), zaś czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wynosi 1 miesiąc, zgodnie z założeniem przyjętym przez autorów oryginalnego modelu.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych i spadków użyteczności z nimi związanych uwzględnione w analizie.

Tabela 43.
Spadki użyteczności związane z występowaniem AE – model dla RBC + FLV – analiza wrażliwości

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

a) nie uwzględnione w Lloyd 2006, przyjęto taki sam spadek jak dla zmęczenia; b) przyjęto taki sam spadek jak dla gorączki neutropenicznej; c) przyjęto taki sam spadek jak dla zespołu ręka-stopa

W ramach kolejnego scenariusza analizy wrażliwości (scenariusz M3-U-2) przeprowadzono obliczenia w oparciu o dane dla stanu „bez progresji” i „progresja” na podstawie publikacji Hudgens 2016 [31], ponieważ jest to największe odnalezione badanie przeprowadzone wśród 788 pacjentów z 5 europejskich krajów z przerzutowym rakiem piersi, gdzie użyteczności stanów zdrowia wyznaczono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Również w tym przypadku użyteczności w stanie przed wystąpieniem progresji zważono odsetkami związanymi z uzyskaniem odpowiedzi lub pozostaniem w stanie stabilny z badania MONALEEESA-3 [5].

Analogicznie jak w scenariuszu M3-U-1, użyteczność dla PALB + FLV przyjęto taką samą jak dla RBC + FLV oraz dla stanu PFS bez leczenia określono jako najmniejszą z użyteczności stanu PFS w czasie trwania terapii. W scenariuszu tym uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych (na podstawie danych z badania Lloyd 2006).

Tabela 44.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz M3-U-2 (na podstawie Hudgens 2016)

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

Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 45).

Tabela 45.
Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie – model dla RBC + FLV

Porównanie RBC + IA z komparatorami

Z uwagi na brak odnalezionych danych dotyczących jakości życia pacjentów chorych na raka piersi w Polsce, w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zaczerpnięto z badania MONALEESA-7, jak w modelu oryginalnym. Dane dotyczące stanów przed progresją z badania MONALEESA-7 najlepiej odzwierciedlają jakość życia pacjentów z populacji docelowej.

Ze względu na wybór źródła danych, w analizie podstawowej nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych ze względu na odzwierciedlenie tego efektu poprzez zróżnicowanie wartości użyteczności stanu przed progresją względem stosowanego leczenia – dodatkowe naliczenie spadków użyteczności stanów zdrowia związanych z działaniami niepożądanymi powodowałoby podwójne naliczenie różnic w efektach zdrowotnych.

Ograniczeniem wybranego źródła danych jest, że nie dostarcza danych o jakości życia związanej z terapiami TMX oraz PALB + IA. Z tego względu, biorąc pod uwagę wnioski z analizy klinicznej [2] wskazujące na przewagę interwencji ocenianej nad TMX oraz brak istotnej różnicy między interwencją ocenianą a PALB + IA w zakresie skuteczności i ogólnego profilu bezpieczeństwa, założono że użyteczności stanu zdrowia w przypadku terapii TMX będą takie same jak dla terapii IA, zaś w przypadku terapii PALB + IA będą takie same jak dla RBC + IA.

W analizie wrażliwości testowano wartości użyteczności stanów zdrowia przy zastosowaniu odmiennych źródeł danych.

W scenariuszu M7-U-1 wartości użyteczności określono na podstawie danych z badania Lloyd 2006, analogicznie jak w pierwszym z modeli. Dla stanu po wystąpieniu progresji uwzględniono bezpośrednio dane z badania. W przypadku danych dla stanu przed progresją w publikacji źródłowej rozróżnione zostały stany związane z odpowiedzią na leczenie (częściowa/całkowita odpowiedź oraz stan stabilny). Aby wyznaczyć wartość ogólną przed progresją, wartości źródłowe użyteczności zważono odsetkami pacjentów z odpowiedzią częściową/całkowitą oraz chorobą stabilną osobno na podstawie wyników badania MONALEESA-7 dla terapii RBC + IA oraz IA. W przypadku TMX przyjętą taką samą wartość użyteczności jak dla IA. W przypadku schematu PALB + IA, biorąc pod uwagę założenie o takiej samej skuteczności jak schematu RBC + IA przyjęto taką samą wartość użyteczności. Wartość użyteczności dla stanu przed progresją oraz bez leczenia przyjęto jako najmniejszą z użyteczności stanu PFS w czasie trwania terapii.

Tabela 46.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz M7-U-1 (na podstawie Lloyd 2006)

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

Dodatkowo w tym scenariuszu wyznaczono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dane te pochodzą z badania Lloyd 2006 (przy uwzględnieniu wieku równego początkowemu wieku w modelu - 43 lata), zaś czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wynosi 1 miesiąc, zgodnie z założeniem przyjętym przez autorów oryginalnego modelu.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych i spadków użyteczności z nimi związanych uwzględnione w analizie.

Tabela 47.
Spadki użyteczności związane z występowaniem AE – model dla RBC + IA – analiza wrażliwości

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

a) nie uwzględnione w Lloyd 2006, przyjęto taki sam spadek jak dla zmęczenia; b) przyjęto taki sam spadek jak dla gorączki neutropenicznej; c) przyjęto taki sam spadek jak dla zespołu ręka-stopa

Poniżej przedstawiono wartości użyteczności zastosowane w scenariuszu M7-U-1. Dla stanu PFS bez leczenia uwzględniono wartość mniejszą spośród dwóch wartości użyteczności stanu przed progresją pacjentów leczonych.

W ramach kolejnego scenariusza analizy wrażliwości (scenariusz M7-U-2) przeprowadzono obliczenia w oparciu o dane dla stanu „bez progresji” i „progresja” na podstawie publikacji Hudgens 2016 [31], analogicznie jak w pierwszym z modeli. W scenariuszu M7-U-2 uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych (na podstawie danych z badania Lloyd 2006).

Tabela 48.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz M7-U-2 (na podstawie Hudgens 2016)

Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 45).

Tabela 49.
Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie – model dla RBC + IA

3.6.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

Zgodnie z założeniami przyjętymi w modelu oryginalnym, oprócz przypisania wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych, w analizie istnieje również możliwość uwzględnienia zmiany (spadku) jakości życia związane z wiekiem. W oryginalnym modelu w tym celu wykorzystano dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności populacji ogólnej, raportowane w publikacji Ara 2010 [33]. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z dwóch publikacji Golicki 2015 [34, 35], które dostarczają polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D w wersji 3L i 5L.

Spadek użyteczności związany z wiekiem uwzględniono w sposób addytywny dla każdego stanu oraz cyklu modelu jako różnicę między użytecznościami populacji ogólnej w wieku kohorty odpowiedniej do rozpatrywanego cyklu modelu oraz w wieku początkowym modelu. W celu zachowania spójności z wyborem źródła danych w analizie podstawowej, w modelu opartym o wyniki badania MONALEESA-3 (porównanie RBC + FLV z komparatorami) spadki użyteczności związane z wiekiem obliczono na podstawie publikacji Golicki 2015 [35] z kwestionariuszem w wersji 3L, zaś w modelu opartym o wyniki badania MONALEESA-7 (porównanie RBC + IA z komparatorami) spadki użyteczności związane z wiekiem obliczono na podstawie publikacji Golicki 2015 [34] z kwestionariuszem w wersji EQ-5D-5L.

Tabela 50.
Polski zestaw norm EQ-5D-3L – dostosowanie do wieku

Wiek lata, zakres]	Użyteczności (kobiety)		Spadek użyteczności	
	EQ-5D-3L	EQ-5D-5L		
25-34	0,958	0,948		
35-44	0,942	0,934		
45-54	0,891	0,887		
55-64	0,870	0,861		

Wiek lata, zakres]	Użyteczności (kobiety)		Spadek użyteczności	
	EQ-5D-3L	EQ-5D-5L		
65-74	0,802	0,793		
75 i więcej	0,712	0,715		

w wariancie wiek początkowy wynosi odpowiednio 63 oraz 43 lata (rozd. 3.1); spadki użyteczności dla scenariusza analizy wrażliwości, w którym zmienia się początkowy wiek populacji docelowej obliczane są na podstawie wartości z drugiej i trzeciej kolumny

3.7. Dawkowanie

3.7.1. Rybocyklib (Kisqali®)

Zgodnie z zapisem projektu programu lekowego, tj. w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego tej substancji [8], początkowa dawka Kisqali® wynosi 600 mg dziennie, a następnie może być zredukowana do 400 mg lub 200 mg dziennie. Pojedynczy cykl leczenia trwa 28 dni: przez pierwsze 21 dni cyklu podawany jest lek, a następnie następuje 7 dni przerwy w leczeniu.

3.7.1.1. Schemat RBC + FLV

Odsetki pacjentów stosujących poszczególne dawki RBC w kolejnych cyklach określono na podstawie danych z badania MONALEESA-3 (dane niepublikowane zaimplementowane w oryginalnym modelu). Dane dotyczące dawkowania zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

W niniejszej analizie uwzględniono redukcję dawki RBC poprzez zaimplementowanie danych z badania MONALEESA-3, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Dawkowanie rybocyklibu w badaniu MONALEESA-3

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

■■■■■
 ■■■■■
 ■■■■■
 ■■■■■
 ■■■■■
 ■■■■■
 ■■■■■

3.7.1.2. Schemat RBC + IA

Odsetki pacjentów stosujących poszczególne dawki RBC w kolejnych cyklach określono na podstawie danych z badania MONALEESA-7 (dane niepublikowane zaimplementowane w oryginalnym modelu). Dane dotyczące dawkowania zestawiono w poniższej tabeli. ■■■■■

■■■■■

3.7.2. Pozostałe leki

Dawkowanie komparatorów oraz poszczególnych substancji czynnych w uwzględnionych schematach II linii leczenia zaawansowanego raka piersi przyjęto zgodnie z charakterystykami ich produktów leczniczych oraz opinią ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT (Tabela 53).

Tabela 53.
Dawkowanie leków stosowanych w II i III linii leczenia uwzględnione w analizie

Schemat	Dawkowanie	Źródło
Hormonoterapia		
Tamoksyfen	20 mg / dobę	ChPL [36], opinia ekspertów z AE EWE [18]
Fulwestrant	500 mg w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki	ChPL [37], opinia ekspertów z AE EWE [18]
Eksemestan	25 mg / dobę	ChPL [38], opinia ekspertów z AE EWE [18]
Anastrozol	1 mg / dobę	ChPL [39]
Letrozol	2,5 mg / dobę	ChPL [40]
Goserelina	3,6 mg co 28 dni	ChPL [41]
Chemioterapia		
Doksorubicyna	25 mg / tydzień	Średnia z 20–30 mg według opinii eksperta z AE EWE [18]
Paklitaksel	80 mg / m ² p.c. / tydzień	Opinia ekspertów z AE EWE [18]
Docetaksel	100 mg / m ² p.c. co 3 tygodnie	ChPL [42]
Kapecytabina	1250 mg / m ² p.c. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m ² p.c.) przez 14 dni, a następnie 7-dniowa przerwa.	ChPL [43], Opinia ekspertów z AE EWE [18]
Winorelbina (postać doustna)	Trzy pierwsze podania: 60 mg / m ² p.c. / tydzień; Kolejne podania: 80 mg / m ² p.c. / tydzień	ChPL [44], Opinia ekspertów z AE EWE [18]
Cisplatyna	37,5 mg / m ² p.c. co 3 tygodnie	Średnia z 25-50 mg / m ² według AE EWE [18]
Gemcytabina	1250 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu	ChPL [45], AE EWE [18]
Winorelbina 25 mg / m² + fluorouracyl 500 mg / m²	Winorelbina dożylnie 25 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu + fluorouracyl 500 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu	AE EWE [18]
Winorelbina (doustna) 60 mg / m² + kapecytabina 1650 mg / m²	Winorelbina w formie doustnej 60 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu, kapecytabina 1650 mg / m ² p.c. w dniach 1-14 każdego 3-tygodniowego cyklu	AE EWE [18], strona internetowa Cancer Network [46]
Docetaksel 75 mg / m² + cyklofosfamid 800 mg / m²	Docetaksel 75 mg / m ² p.c., cyklofosfamid 800 mg / m ² p.c. w trakcie 3-tygodniowego cyklu	AE EWE [18]

Schemat	Dawkowanie	Źródło
Inhibitory CKD4/6		
Palbocyklib	125 mg / dobę ^a przez kolejnych 21 dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, co stanowi pełny cykl 28 dni	ChPL [47]

a) ze względu na ewentualne zdarzenia niepożądane możliwe jest zmniejszenie dawki dobowej do 100 mg lub 75 mg. Ze względu na taką samą cenę leku, bez względu na dawkę (rozdz. 3.8.1.2), w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie podstawowy schemat dawkowania

Zgodnie z zapisem projektu programu lekowego, tj. w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego PALB, początkowa dawka wynosi 125 mg dziennie, a następnie może być zredukowana do 100 mg lub 75 mg dziennie. Zmniejszenie dawki wynika z wystąpienia zdarzenia niepożądanego, a więc może nastąpić w dowolnym momencie terapii. Należy zaznaczyć, że w przypadku terapii PALB (dostępne są opakowania w dawce 125 mg, 100 mg i 75 mg po 21 tabletek; koszt za tabletkę nie jest zależny od jej mocy) uwzględnienie redukcji dawki oraz *wastage* generowałoby dodatkowe koszty, ponieważ przy zmniejszeniu dawki marnowałaby się część opakowania z większą dawką (opakowanie wydawane jest pacjentowi do domu). W przypadku terapii RBC (dostępne jest opakowanie w dawce 200 mg) uwzględnienie redukcji dawki do 400 mg lub 200 mg dziennie spowoduje zmniejszenie kosztów leku. Rozważenie *wastage* nie wpłynie na koszt leku, ponieważ redukcja dawki leku nie będzie oznaczała zmiany opakowania. W modelu nie uwzględniono *wastage*, co stanowi podejście konserwatywne ponieważ uwzględnienie redukcji dawki oraz *wastage* dla PALB potencjalnie zwiększy koszty leku, natomiast w przypadku terapii RBC zmniejszy koszty leku.

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty leków

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

3.8.1.2. Koszty pozostałych leków

Koszty jednostkowe FLV, IA, TMX oraz GOS wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR) oraz na podstawie danych refundacyjnych NFZ raportowanych w komunikatach DGL zaczerpniętych z serwisu IkarPro [19] oraz komunikacie DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [49]. W przypadku PALB nie było możliwe obliczenie jego ceny na podstawie danych

refundacyjnych NFZ, ponieważ lek ten jest refundowany dopiero od 1 września 2019 r. W celu odnalezienia informacji dotyczących rzeczywistej ceny palbocyklibu poszukiwano danych o przetargach na zakup tego leku przez szpitale.

W ramach perspektywy płatnika publicznego oszacowano koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych leków, na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków refundowanych w ramach wykazu otwartego zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 06.2018–07.2019 (ostatnie 12 miesięcy dla których raportowane są dane) jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby jednostek (mg). Średni koszt fulwestrantu stosowanego w chemioterapii zaczerpnięto z komunikatu DGL z dnia 2. października 2019 roku [49]. Uzyskane wartości porównano z kosztami wyznaczonymi na podstawie aktualnie obowiązującego WLR jako średnie ceny za mg substancji czynnej ważone liczbą sprzedanych jednostek (mg) danej substancji we wzmiankowanym okresie. Porównano następnie obie wartości – wyznaczoną wyłącznie w oparciu o komunikaty DGL oraz na podstawie WLR – przyjmując w analizie podstawowej mniejszą z nich.

Koszty jednostkowe leków zaprezentowana w aneksie (rozdz. A.4).

Palbocyklib

Palbocyklib jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” od 1 września 2019 r. (grupa limitowa 1194.0). W tabeli poniżej zestawiono dane kosztowe dla tej substancji zgodnie z aktualnie obowiązującym WLR (Tabela 56). W trakcie terapii PALB możliwa jest modyfikacja dawkowania, jednakże wszystkie refundowane obecnie produkty lecznicze PALB (w dawce 125 mg, 100 mg i 75 mg) mają taką samą cenę, zatem miesięczny koszt stosowania PALB będzie stały niezależnie od dawki przyjmowanej przez pacjentki. Ze względu na sposób finansowania palbocyklibu pacjentki nie ponoszą kosztu związanego z zakupem tej substancji.

Tabela 56.
Cena palbocyklibu – wykaz leków refundowanych

Nazwa leku	Dawka, opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Cena za opakowanie
Ibrance	125 mg, 21 szt.	9 869,04 zł	10 362,49 zł	10 362,49 zł	10 362,49 zł
	100 mg, 21 szt.	9 869,04 zł	10 362,49 zł	10 362,49 zł	10 362,49 zł
	75 mg, 21 szt.	9 869,04 zł	10 362,49 zł	10 362,49 zł	10 362,49 zł

Odnaleziono informacje o trzech zakończonych postępowaniach dotyczących przetargów na zakup palbocyklibu przez szpitale, na podstawie których obliczono średnią realną cenę za opakowanie PALB (Tabela 57).

Tabela 57.
Dane dotyczące przetargów na zakup palbocyklubu przez szpitale

Jednostka	Dawka, wymiary	Liczba opakowań	Cena oferty	Cena za opakowanie
Szpital Kliniczny w Poznaniu [50]	125 mg, opakowanie 21 sztuk	30	172 445,10 zł	5 748,17 zł
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie [51]	125 mg, opakowanie 21 kaps.	77	442 609,12 zł	5 748,17 zł
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu [52]	75 mg lub 100 mg lub 125 mg, opakowanie 21 kaps.	100	574 817,04 zł	5 748,17 zł

Realna cena za opakowanie PALB jest niemal dwukrotnie niższa niż cena z aktualnego WLR.

[Redacted content]

Tabela 58.

[Redacted content]

Fulwestrant

Realny koszt jednostkowy FLV wyznaczono na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w lipcu 2019 roku [49]. Koszt NFZ wyznaczony w oparciu o powyższy komunikat jest niższy niż wyznaczony w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie MZ, zatem w analizie podstawowej przyjęto odpłatność NFZ wyznaczoną w oparciu o komunikat DGL. W ramach analizy wrażliwości w wariacie bez RSS (scenariusz M3-K-1) przyjęto koszt FLV obliczony na podstawie WLR.

Inhibitory aromatazy i tamoksyfen

Wskazania refundacyjne dla LTR i ANS obejmują stosowanie tych leków w ramach pierwszej linii terapii jedynie w przypadku wczesnego raka piersi. W zaawansowanym raku piersi stosowanie tych leków, jak również stosowanie EXE, finansowane jest jedynie w ramach drugiej linii leczenia. W konsekwencji LTR, ANS i EXE nie są finansowane przez NFZ w części populacji docelowej niniejszej analizy. W związku z tym w ramach analizy podstawowej przyjęto, że koszty terapii tymi lekami są ponoszone jedynie przez pacjenta. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz M7-K-1) przeprowadzono obliczenia przy założeniu finansowania terapii przez NFZ zgodnie z zasadami refundacyjnymi obowiązującymi dla terapii w drugiej linii.

We wszystkich przypadkach odpłatność NFZ za mg danej substancji czynnej wyznaczona na podstawie cen z WLR była niższa niż wyznaczona wyłącznie w oparciu o komunikaty DGL ze względu na obniżenie limitu finansowania w poszczególnych grupach limitowych w ciągu kilku ostatnich miesięcy. W związku z tym w scenariuszu podstawowym analizy przyjęto koszt terapii IA oraz TMX na poziomie cen wyznaczonych w oparciu o aktualnie obowiązujący WLR. W przypadku IA powyższe założenie dotyczy jedynie analizy wrażliwości, jako że w analizie podstawowej przyjęto, że całkowity koszt terapii I linii tymi lekami ponosi pacjent.

Średni koszt terapii IA oszacowano jako średnią ważoną LTR, ANS i EXE. Rozpowszechnienie tych terapii obliczono w oparciu o dane sprzedażowe w okresie 07.2018–06.2019 według danych refundacyjnych z komunikatów DGL NFZ dostępnych za pośrednictwem serwisu IkarPro [19].

Tabela 59.
Rozpowszechnienie stosowania LTR, ANS i EXE w ramach terapii IA

Substancja	Rozpowszechnienie
LTR	63,84%
ANS	32,92%
EXE	3,23%

a) udziały obliczone na podstawie liczby zrefundowanych tabletek w okresie od lipca 2018 r. do czerwca 2019 r. (dane za ostatnie 12 miesięcy)

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

Goserelina

Odpłatność NFZ za mg gosereliny wyznaczona na podstawie cen z WLR była niższa niż wyznaczona wyłącznie w oparciu o komunikaty DGL. W związku z tym w scenariuszu podstawowym analizy przyjęto koszt terapii GOS na poziomie cen wyznaczonych w oparciu o aktualnie obowiązujący WLR.

Ze względu na pierwotne założenia oryginalnych modeli (por. rozdz. 1.2, 2.1), koszt GOS naliczany jest w nich wyłącznie w modelu porównującym RBC + IA względem komparatorów. Pierwotnie model ten był dedykowany dla populacji pacjentek w okresie przed- lub okołomenopauzalnym, gdzie stosowanie GOS jako leku dodatkowego jest konieczne. Dla zdefiniowanej populacji docelowej niniejszej analizy w praktyce klinicznej GOS będzie stosowany u pewnego odsetka pacjentek, zarówno w terapii RBC + IA, jak i RBC + FLV, oraz dla każdego z pięciu komparatorów. W ramach dostosowania modeli do warunków polskich nie modyfikowano obliczeń w tym zakresie. Tym samym finalnie w modelu porównującym RBC + FLV z komparatorami koszt GOS nie jest uwzględniony, zaś w modelu porównującym RBC + IA z komparatorami koszt GOS jest dodatkowo naliczony dla każdej z interwencji. W celu zbadania ewentualnego wpływu na wyniki tego założenia, w modelu oceniającym RBC + IA w ramach analizy wrażliwości przyjęto zerowy koszt GOS (scenariusz M7-K-3).

Podsumowanie

W poniższych tabelach zestawiono koszty terapii komparatorów przyjęte w obliczeniach w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej oraz w ramach analizy wrażliwości (Tabela 60, Tabela 61).

Tabela 60.
Koszty terapii komparatorami – analiza podstawowa

Substancja	Dzienna dawka	Koszt za mg		Koszt za cykl	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Leki podstawowe					
FLV	500 mg*	3,33 zł	3,33 zł	1 667,45 zł	1 667,45 zł
PALB	125 mg	1,28 zł	1,28 zł	3 349,63 zł	3 349,63 zł
TMX	20 mg	0,02 zł	0,02 zł	13,00 zł	13,57 zł
LTR	2,5 mg	0,00 zł	0,82 zł	0,00 zł	57,54 zł
ANS	1 mg	0,00 zł	2,23 zł	0,00 zł	62,48 zł
EXE	25 mg	0,00 zł	0,10 zł	0,00 zł	70,44 zł
IA - średnia ważona	-	0,00 zł	1,26 zł	0,00 zł	59,59 zł

Substancja	Dzienna dawka	Koszt za mg		Koszt za cykl	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Lek dodatkowy					
GOS	3,6 mg**	47,78 zł	54,86 zł	172,00 zł	197,48 zł

* Podanie raz w miesiącu, z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki
** Co 28 dni podskórnie

Tabela 61.
Koszty terapii komparatorami – analiza wrażliwości

Substancja	Dzienna dawka	Scenariusz	Koszt za mg		Koszt za cykl	
			NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Leki podstawowe						
FLV	500 mg*	M3-K-1	5,67 zł	5,67 zł	2 835,00 zł	2 835,00 zł
PALB	125 mg	M3-K-1 M7-K-2	3,95 zł	3,95 zł	10 362,49 zł	10 362,49 zł
		M3-K_RSS-1 M7-K_RSS-1	2,19 zł	2,19 zł	5 748,17 zł	5 748,17 zł
LTR	2,5 mg		0,76 zł	0,82 zł	53,07 zł	57,54 zł
ANS	1 mg	M7-K-1	1,89 zł	2,23 zł	52,98 zł	62,48 zł
EXE	25 mg		0,08 zł	0,10 zł	53,10 zł	70,44 zł
IA - średnia ważona	-		1,11 zł	1,26 zł	53,04 zł	59,59 zł
Lek dodatkowy						
GOS	niewzględniona	M7-K-3	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł

* Podanie raz w miesiącu, z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki

3.8.2. Koszty podania leków

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

Podanie innych leków stosowanych w postaci tabletek (tj. LTR, ANS i EXE, TMX) również nie wiąże się z dodatkowymi kosztami. Koszt podania leków z katalogu chemioterapii (w tym fulwestrantu, który jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii) przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 81/2019/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [53]. Przyjęto, że podanie leków w postaci iniekcji będzie rozliczone procedurą: *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A* (Tabela 62). Zgodnie z informacjami podanymi w ulotce dla pacjenta, GOS powinna być podana przez lekarza lub pielęgniarkę, w związku z powyższym przyjęto, iż koszt podania GOS będzie rozliczany zgodnie z wyceną punktową świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* [54].

Tabela 62.
Koszt podania leków w chemioterapii oraz fulwestrantu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	389,92	1,00 zł	389,92 zł

a) przyjęto, że cena punktu = 1,00 zł

Tabela 63.
Koszt podania gosereliny

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	67	1,07 zł	72,01 zł

a) wycena punktu obliczona na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2019 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii (kod produktu: 02.1240.001.02)

3.8.3. Koszty monitorowania terapii

Koszt monitorowania terapii rybocyklibem albo palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem albo inhibitorem aromatazy w programie lekowym określono na podstawie zarządzenia Nr 134/2019/DGL Prezesa NFZ [55]. Koszt monitorowania terapii w ramach programu lekowego *B.9. Leczenie raka piersi* określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu*. Uwzględniony w analizie koszt monitorowania leczenia RBC + FLV, RBC + IA, PALB + FLV oraz PALB + IA przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszt monitorowania dla schematów RBC + FLV, RBC + IA, PALB + FLV i PALB + IA

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia	Koszt miesięczny
5.08.08.0000131	Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu	3218,00	1 zł	3 218,00 zł	268,17 zł

a) przyjęto, że cena punktu = 1,00 zł

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

Założono, że monitorowanie leczenia lekami z katalogu chemioterapii (w tym fulwestrantu, jako że jest on finansowy w ramach katalogu chemioterapii) odbywa się w ramach świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie zarządzenia Nr 99/2019/DGL Prezesa NFZ [56]). Przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Koszty uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 65).

Tabela 65.
Koszt monitorowania – chemioterapia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia	Koszt roczny	Koszt miesięczny
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00 zł	270,40 zł	1 622,40 zł	135,20 zł

a) przyjęto, że cena punktu = 1,00 zł

Koszty monitorowania podczas hormonoterapii wyznaczono uwzględniając metodykę wykorzystaną w ramach analizy dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [18]. W tym celu wykorzystano zasady monitorowania wskazane w wytycznych NCCN 2018 [57] (Tabela 66).

Tabela 66.
Zalecenia monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią lub chemioterapią

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

Dla scyntygrafii kości przyjęto wycenę świadczenia *Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)*, dla tomografii komputerowej wycenę świadczenia *TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym*, natomiast dla pozostałych badań przyjęto, iż będą one rozliczane zgodnie z wyceną punktową świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* [54]. Koszty uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszty monitorowania poza programem lekowym – hormonoterapia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia	Częstość w cyklu	Koszt miesięczny
5.03.00.0000020	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388	1,06 zł	410,54 zł	0,2	82,11 zł
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	67	1,07 zł	72,01 zł	0,5	36,00 zł
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481	0,98 zł	469,95 zł	0,25	117,49 zł
Razem						235,60 zł

a) wycena punktu obliczona na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2019 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie badań medycyny nuklearnej (kod produktu: 02.0000.073.02), w zakresie hematologii (kod produktu: 02.1240.001.02) oraz w zakresie badania tomografii komputerowej (kod produktu: 02.7220 072.02)

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania leczenia pacjenta, który nie uzyskał progresji oraz nie otrzymuje leczenia, równy kosztowi wizyty u specjalisty. Przyjęto, że wizyta u specjalisty odbywa się w ramach świadczenia: *Świadczenie w zakresie onkologii* (na podstawie zarządzenia Nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ [54]). Przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co miesiąc. Koszty uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 68).

Tabela 68.
Koszt monitorowania w stanie PFS, bez leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia
02.1240.001.02	Świadczenie w zakresie onkologii	34	1,07 zł	36,54 zł

a) wycena punktu obliczona na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2019 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii (kod produktu: 02.1240.001.02)

3.8.4. Koszty kolejnych linii po progresji choroby

W analizie przyjęto, że pacjenci stosujący RBC + FLV, RBC + IA oraz porównywane względem nich interwencje po wystąpieniu progresji choroby poddawani są hormonoterapii lub chemioterapii. Koszty kolejnych linii terapii naliczane są w postaci średnich kosztów na cykl. W obliczeniach uwzględniono rozpowszechnienie terapii w kolejnej linii terapii po niepowodzeniu interwencji/komparatora. Nie określono rozpowszechnienia dalszych linii terapii ze względu na mnogość możliwych opcji terapeutycznych oraz ich zbieżność z opcjami uwzględnionymi w obliczeniach. Na koszty leczenia kolejnej linii składają się koszty leków, ich podania oraz monitorowania terapii.

Sposób oszacowania kosztów hormonoterapii opisano w rozdziale 3.8.1.2, ponieważ w analizie są one również komparatorami dla ocenianej interwencji.

W scenariuszu podstawowym analizy w ramach perspektywy NFZ oszacowano koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych leków z katalogu chemioterapii na podstawie danych raportowanych w komunikatach DGL zaczerpniętych z serwisu IkarPro [19] oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [49]. Średnie koszty analizowanych leków przyjęto na poziomie wartości z lipca 2019 roku publikowanych w komunikacie DGL z dnia 2. października 2019 roku [46], a dla substancji czynnych, których nie wyszczególniono we wspomnianym komunikacie, średni koszt wyznaczono w oparciu o dane za okres 04.2018-03.2019 jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby jednostek (mg). W grupie limitowej 1042.2 (winorelbina w postaci doustnej) od września 2019 r. refundowany jest pierwszy odpowiednik, który zgodnie z art. 15 ust. 7 Ustawy refundacyjnej [7] wyznacza limit w tej grupie. W konsekwencji koszt NFZ za 1 mg tej substancji czynnej spadł z kwoty 9,15 zł (wg oszacowań opartych na komunikatach DGL) do kwoty 6,80 zł (na podstawie nowego limitu finansowania w grupie) i tę wartość uwzględniono w obliczeniach.

W ramach analizy wrażliwości w wariancie bez RSS (scenariusze M3-K-1 oraz M7-K-2) koszty leków stosowanych w chemioterapii uwzględnionych w ramach leczenia po progresji choroby wyznaczono

na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), zaczerpniętych z serwisu IkarPro [19] jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 04.2018–03.2019 r. W wariantach tych koszty substancji czynnych stosowanych w hormonoterapii nie ulegają zmianie z wyjątkiem fulwestrantu (por. rozdz. 3.8.1.2).

Koszty jednostkowe leków stosowanych w hormonoterapii i chemioterapii w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby zaprezentowano w aneksie (rozdz. A.4). Poniżej zestawiono uwzględnione w analizie średnie koszty za miligram dla poszczególnych substancji czynnych ważonych danymi sprzedażowymi za okres od kwietnia 2018 do marca 2019 r. w przypadku leków stosowanych w chemioterapii oraz za okres od lipca 2018 do czerwca 2019 r. w przypadku leków stosowanych w hormonoterapii (Tabela 69).

Tabela 69.
Cena za 1 mg leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości – scenariusze M3-K-1 oraz M7-K-2	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Hormonoterapia				
Fulwestrant	3,33 zł	3,33 zł	5,67 zł	5,67 zł
Letrozol	0,76 zł	0,82 zł	0,76 zł	0,82 zł
Eksemestan	0,08 zł	0,10 zł	0,08 zł	0,10 zł
Anastrozol	1,89 zł	2,23 zł	1,89 zł	2,23 zł
Tamoksyfen	0,02 zł	0,02 zł	0,02 zł	0,02 zł
Goserelina	47,78 zł	54,86 zł	47,78 zł	54,86 zł
Chemioterapia				
Dokсорubicyna	0,65 zł	0,65 zł	0,81 zł	0,81 zł
Paklitaksel	0,39 zł	0,39 zł	0,77 zł	0,77 zł
Docetaksel	0,76 zł	0,76 zł	2,24 zł	2,24 zł
Kapcytabina	0,00 zł	0,00 zł	0,01 zł	0,01 zł
Winorelbina (postać doustna)	6,80 zł	6,80 zł	6,80 zł	6,80 zł
Winorelbina (postać dożylna)	6,80 zł	6,80 zł	6,80 zł	6,80 zł
Cisplatyna	0,52 zł	0,52 zł	0,75 zł	0,75 zł
Gemcytabina	0,05 zł	0,05 zł	0,10 zł	0,10 zł
Fluorouracyl	0,01 zł	0,01 zł	0,01 zł	0,01 zł
Cyklofosfamid	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł

W celu oszacowania średniego miesięcznego kosztu leczenia po progresji choroby na cykl, obliczono całkowite miesięczne koszty poszczególnych terapii, w których zawierały się koszt leków oraz podania (Tabela 70, Tabela 71, Tabela 72, Tabela 73). W przypadku modelu porównującego schemat RBC + IA względem komparatorów w scenariuszu M7-K-3 analizy wrażliwości nie doliczono kosztu

gosereliny podawanej dodatkowo pacjentkom w ramach hormonoterapii w kolejnej linii leczenia, podobnie jak ma to miejsce w hormonoterapii przed progresją choroby.

Tabela 70.

Miesięczny koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby – hormonoterapia – model dla RBC + FLV

Schemat leczenia	Analiza podstawowa	
	NFZ	NFZ + pacjent
Letrozol	57,69 zł	62,55 zł
Eksemestan	57,72 zł	76,57 zł
Anastrozol	57,59 zł	67,92 zł
Tamoksyfen	14,14 zł	14,76 zł

Tabela 71.

Miesięczny koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby – chemioterapia – model dla RBC + FLV

Schemat leczenia	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości – scenariusz M3-K-1	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Doksorubicyna	1 765,90 zł	1 765,90 zł	1 783,17 zł	1 783,17 zł
Paklitaksel	1 931,07 zł	1 931,07 zł	2 158,46 zł	2 158,46 zł
Docetaksel	755,57 zł	755,57 zł	1 123,15 zł	1 123,15 zł
Kapecytabina	333,41 zł	333,41 zł	659,64 zł	659,64 zł
Winorelbina (postać doustna)	3 978,40 zł	3 978,40 zł	3 978,40 zł	3 978,40 zł
Cisplatyna	613,96 zł	613,96 zł	635,46 zł	635,46 zł
Gemcytabina	1 431,32 zł	1 431,32 zł	1 752,50 zł	1 752,50 zł
Winorelbina 25 mg / m ² + fluorouracyl 500 mg / m ²	1 428,47 zł	1 428,47 zł	1 450,14 zł	1 450,14 zł
Winorelbina (doustna) 60 mg / m ² + kapecytabina 1650 mg / m ²	2 255,52 zł	2 255,52 zł	2 470,83 zł	2 470,83 zł
Docetaksel 75 mg / m ² + cyklofosfamid 800 mg / m ²	819,21 zł	819,21 zł	1 098,75 zł	1 098,75 zł

Tabela 72.
Miesięczny koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby – hormonoterapia – model dla RBC + IA

Schemat leczenia	Analiza podstawowa*		Analiza wrażliwości – scenariusz M7-K-2 *		Analiza wrażliwości – scenariusz M7-K-3	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Fulwestrant	2 571,04 zł	2 598,75 zł	3 923,99 zł	3 951,69 zł	2 384,07 zł	2 384,07 zł
Letrozol	316,67 zł	349,24 zł	316,67 zł	349,24 zł	57,69 zł	62,55 zł
Eksemestan	316,70 zł	363,26 zł	316,70 zł	363,26 zł	57,72 zł	76,57 zł
Anastrozol	316,58 zł	354,61 zł	316,58 zł	354,61 zł	57,59 zł	67,92 zł
Tamoksyfen	273,12 zł	301,44 zł	273,12 zł	301,44 zł	14,14 zł	14,76 zł

* w każdym schemacie leczenia w tym scenariuszu jest uwzględniony koszt gosereliny

Tabela 73.
Miesięczny koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby – chemioterapia – model dla RBC + IA

Schemat leczenia	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości – scenariusz M7-K-2	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Dokсорubicyna	1 765,90 zł	1 765,90 zł	1 783,17 zł	1 783,17 zł
Paklitaksel	1 935,28 zł	1 935,28 zł	2 166,74 zł	2 166,74 zł
Docetaksel	758,97 zł	758,97 zł	1 133,13 zł	1 133,13 zł
Kapcytabina	339,37 zł	339,37 zł	671,44 zł	671,44 zł
Winorelbina (postać doustna)	4 049,39 zł	4 049,39 zł	4 049,39 zł	4 049,39 zł
Cisplatyna	614,84 zł	614,84 zł	636,71 zł	636,71 zł
Gemcytabina	1 436,71 zł	1 436,71 zł	1 763,63 zł	1 763,63 zł
Winorelbina 25 mg / m² + fluorouracyl 500 mg / m²	1 433,80 zł	1 433,80 zł	1 455,86 zł	1 455,86 zł
Winorelbina (doustna) 60 mg / m² + kapcytabina 1650 mg / m²	2 295,86 zł	2 295,86 zł	2 515,02 zł	2 515,02 zł
Docetaksel 75 mg / m² + cyklofosfamid 800 mg / m²	823,76 zł	823,76 zł	1 108,29 zł	1 108,29 zł

Następnie przy uwzględnieniu powyższych miesięcznych kosztów poszczególnych terapii, rozpowszechnia stosowania poszczególnych terapii w ramach hormonoterapii oraz chemioterapii oraz czasu ich trwania (wyznaczonych w rozdz. 3.4), wyznaczono całkowite koszty II i kolejnej linii dla hormonoterapii oraz chemioterapii. W kolejnym kroku wyznaczono średni ważony czas trwania terapii w oparciu o wyznaczone rozpowszechnienie i czas trwania poszczególnych terapii (wyznaczonych w rozdz. 3.4). Średni koszt terapii w kolejnych liniach leczenia na cykl oszacowano przy uwzględnieniu całkowitych kosztów kolejnych linii oraz średniego ważonego czasu trwania terapii. Z uwagi na niepewność obliczeń związaną z rozpowszechnieniem terapii w kolejnych liniach leczenia (szczegóły w rozdz. 3.4), w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których uwzględniono dwukrotnie mniejszy oraz większy miesięczny koszt po progresji.

W tabeli poniżej zestawiono finalne wartości miesięcznego kosztu terapii po progresji choroby uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy ekonomicznej (Tabela 74).

Tabela 74.
Miesięczny koszt terapii po progresji choroby – podsumowanie scenariuszy analizy

Scenariusz	Koszt miesięczny	
	NFZ	NFZ + pacjent
Model dla porównania RBC + FLV względem komparatorów		
Analiza podstawowa	824 zł	829 zł
M3-K_PPS-1	412 zł	415 zł
M3-K_PPS-2	1 648 zł	1 659 zł
M3-K-1	898 zł	903 zł
Model dla porównania RBC + IA względem komparatorów		
Analiza podstawowa	1 807 zł	1 826 zł
M7-K_PPS-1	904 zł	913 zł
M7-K_PPS-2	3 614 zł	3 653 zł
M7-K-2	2 393 zł	2 412 zł
M7-K-3	1 683 zł	1 686 zł

Dodatkowo w analizie uwzględniono miesięczny koszt monitorowania pacjentek otrzymujących kolejne linie leczenia w obu populacjach wyznaczony jako iloczyn odsetków pacjentek otrzymujących hormonoterapię i chemioterapię (por. rozdz. 3.4.1.1 oraz 3.4.2.1) i kosztów monitorowania hormonoterapii i chemioterapii opisanych w rozdz. 3.8.3). Finalne wartości wykorzystane w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.
Miesięczny koszt monitorowania terapii po progresji choroby

Model	Koszt miesięczny
Porównanie RBC + FLV względem komparatorów	193,67 zł
Porównanie RBC + IA względem komparatorów	157,51 zł

3.8.5. Koszty opieki terminalnej

W niniejszej analizie przyjęto (zgodnie z działaniem modelu), że w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w analizowanym horyzoncie czasowym naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia - założono, że wynosi on 2 tygodnie.

Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym oszacowano na podstawie danych

z umów jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami na 2019 rok. Koszt poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [58] oraz Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ [59] (Tabela 76).

Tabela 76.
Koszt opieki hospicyjnej na podstawie katalogu NFZ

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,35 zł	6,10
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	53,99 zł	1,00

Wartość jednostkową oraz sumaryczny koszt opieki terminalnej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 77).

Tabela 77.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	337,61 zł	6 417 069	57,34%	14	4 726,57 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	53,99 zł	4 774 386	42,66%	14	755,89 zł
Średni koszt opieki terminalnej					3 032,64 zł

3.8.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy uwzględniono następujące działania niepożądane (por. rozdz. 3.5):

- anemia,
- zmniejszona liczba leukocytów,
- biegunka,
- zmęczenie,
- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej,
- infekcja,
- neutropenia,
- neutropenia bezobjawowa,
- ból,
- zapalenie jamy ustnej,
- zapalenie nerwów obwodowych.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.5.

W zakresie analizy kosztów wykorzystano:

- dane publikowane przez NFZ (katalog, statystyki JGP),
- koszty leczenia neutropenii oraz biegunki zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [60], w której zostały omówione koszty leczenia czerniaka w Polsce, w tym koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i więcej. Pomimo innej jednostki chorobowej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie powinny się różnić (koszty te związane są z leczeniem konkretnego schorzenia, a nie jego przyczyny).
- przyjęto założenie, że koszt neutropenii bezobjawowej, bólu i zapalenia nerwów obwodowych będzie wynosił 0 zł.

Anemia

Koszt leczenia anemii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2018 roku. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczerpniętych ze statystyk JGP za rok 2018 rok [61]), przyjmując, że wartość jednego punktu wynosi 1 zł. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia anemii wyniósł 2 094,84 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 78).

Tabela 78.
Koszt leczenia anemii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	12 885	5 043,10 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 357	1 595,41 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 176	562,29 zł
Średni koszt leczenia anemii		2 094,84 zł

Zmniejszona liczba leukocytów

W przypadku wystąpienia spadku liczby leukocytów przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [54] (Tabela 79).

Tabela 79.
Koszt leczenia spadku liczby leukocytów

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu ^a	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34	1,07 zł	36,54 zł

a) wycena punktu obliczona na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2019 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii (kod produktu: 02.1240.001.02)

Biegunka

Koszty leczenia biegunki zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [60], w której zawarto koszty oszacowane w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczących zdrowia (za lata 2013 – 2018) [62–67]. Wartość zaczerpnięta w publikacji Ługowska 2012 oraz wartości wskaźnika CPI wykorzystane w analizie zostały przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 80, Tabela 81).

Tabela 80.
Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem w latach 2013–2018

Wskaźnik	2013	2014	2015	2016	2017	2018
CPI	101,8	100,2	101,9	99,2	101,2	102,0

Tabela 81.
Koszt leczenia biegunki

Zdarzenie niepożądane	Koszt w 2012 r.	Aktualny koszt
Biegunka	2 860,00zł	3 044,02 zł

Zmęczenie

W przypadku leczenia zmęczenia w analizie przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [54] (Tabela 82).

Tabela 82.
Koszt leczenia zmęczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu ^a	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34	1,07 zł	36,54 zł

a) wycena punktu obliczona na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2019 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii (kod produktu: 02.1240.001.02)

Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

Koszt leczenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP G16 – *Ostre zapalenie wątroby*. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczerpniętych ze statystyk JGP za rok 2018 rok [61]), przyjmując, że wartość jednego punktu wynosi 1 zł.

Tabela 83.
Koszt leczenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
G16 – Ostre zapalenie wątroby	3 571,79 zł

Infekcja

Koszt leczenia infekcji przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji czterech grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2018 roku. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2018 rok [61]), przyjmując, że wartość jednego punktu wynosi 1 zł. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia infekcji wyniósł 1 907,86 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 84).

Tabela 84.
Koszt leczenia infekcji

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
D20 - Gruźlica	1 083	2 227,36
D47 - Zapalenie płuc z pw	9 129	2 574,56
D48 - Zapalenie płuc bez pw	25 524	1 955,33
L07 - Zakażenia nerek lub dróg moczowych	17 056	1 459,68
Średni koszt leczenia infekcji		1 907,86 zł

Neutropenia

Koszty leczenia neutropenii zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [60], w której zawarto koszty oszacowane w 2012 roku i skorygowano o wartość wskaźnika CPI opisaną we wcześniejszym rozdziale.

Tabela 85.
Koszt leczenia neutropenii

Zdarzenie niepożądane	Koszt w 2012r.	Aktualny koszt
Neutropenia	5 771,29 zł	6 142,64 zł

Zapalenie jamy ustnej

Koszt leczenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP *C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa*. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2018 rok [61]), przyjmując, że wartość jednego punktu wynosi 1 zł.

Tabela 86.
Koszt leczenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 003,30 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 87) zestawiono koszty działań niepożądanych przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 87.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Działania niepożądane	Koszt
Anemia	2 094,84 zł
Zmniejszona liczba leukocytów	36,54 zł
Biegunka	3 044,02 zł
Zmęczenie	36,54 zł
Zwiększony poziom ALT	3 571,79 zł
Infekcja	1 907,86 zł
Neutropenia	6 142,64 zł
Neutropenia bezobjawowa	0,00 zł
Ból	0,00 zł
Zapalenie nerwów obwodowych	0,00 zł
Zapalenie jamy ustnej	1 003,30 zł

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

Wspólne dla obu modeli

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model centralny dostosowany do warunków polskich. Dostosowanie modelu polegało na:
 - modyfikacji założeń (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, stopy dyskontowe, perspektywa analizy, próg opłacalności),
 - uzupełnieniu danych dla efektywności, użyteczności stanów zdrowia, kosztów,
 - uzupełnienie arkuszy wynikowych (m.in. cena progowa, CER, CUR).
- W obliczeniach uwzględniono 40-letni horyzont czasowy (który odpowiada horyzontowi dożywności). Długość cyklu w modelu jest równa 4 tygodnie (28 dni). Model składa się z trzech stanów zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby (stan wolny od progresji, progresja choroby, zgon).
- W analizie uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz łączną perspektywę płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- W obliczeniach uwzględniono dyskontowanie kosztów ze stopą 5% i dyskontowanie efektów zdrowotnych ze stopą 3,5%.
- Koszty jednostkowe określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty ponoszone po progresji choroby, koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.
- Koszty kolejnych linii terapii naliczane są w postaci średnich kosztów na cykl. W obliczeniach uwzględniono rozpowszechnienie terapii w kolejnej linii po niepowodzeniu interwencji/komparatora. Nie określono rozpowszechnienia dalszych linii terapii ze względu na mnogość możliwych opcji terapeutycznych oraz ich zbieżność z opcjami uwzględnionymi w obliczeniach.

Model dla porównania RBC + FLV z komparatorami

- Model został skonstruowany w postaci modelu semi-Markowa.
- Efektywności (PFS, PPS) porównywanych w analizie interwencji określono:
 - dla porównania z FLV w oparciu o surowe dane pacjentów z badania MONALEESA-3, do których dopasowano krzywe parametryczne (osobno dla interwencji i komparatora) dla czasu wolnego od progresji i przeżycia po progresji (łącznie dla interwencji i komparatora).
 - dla porównania z PALB + FLV:

- w wariacie podstawowym analizy PFS na podstawie wniosków z analizy klinicznej przyjęto takie samo dla komparatora jak dla interwencji ocenianej,
 - w analizie wrażliwości PFS w oparciu o dopasowane krzywe parametryczne z badania MONALEESA-3 (interwencja oceniana) oraz wartości współczynników hazardu względnego (komparator) uzyskane z porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej,
 - PPS dla PALB + FLV przyjęto jak dla RBC + FLV oraz FLV (taki sam dla wszystkich).
- Bezpieczeństw porównywanych w analizie interwencji określono:
 - dla czasu do przerwania leczenia dla RBC + FLV lub FLV w oparciu o surowe dane pacjentów z badania MONALEESA-3, do których dopasowano krzywe parametryczne (osobno dla interwencji i komparatora), zaś dla PALB + FLV, ze względu na brak danych w tym zakresie przyjęto, że jest on taki sam jak PFS.
 - dla występowania zdarzeń niepożądanych obliczono prawdopodobieństwa na podstawie danych z badań klinicznych.
 - Użyteczności stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym analizy przyjęto w oparciu o dane z badania MONALEESA-3. Dla PALB + FLV przyjęto takie same wartości jak dla interwencji ocenianej.

Model dla porównania RBC + IA z komparatorami

- Model został skonstruowany z wykorzystaniem techniki „*partitioned survival*”,
- Efektywności (PFS, OS) porównywanych w analizie interwencji określono
 - dla porównania z IA w oparciu o surowe dane pacjentów z badania MONALEESA-7, do których dopasowano krzywe parametryczne (osobno dla interwencji i komparatora) dla czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego,
 - dla porównania z TMX w oparciu o dopasowaną krzywą parametryczną z badania MONALEESA-7 (interwencja oceniana) oraz wartości współczynników hazardu względnego (komparatory) uzyskane z oryginalnego modelu lub z porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej,
 - dla porównania z PALB + IA:
 - w scenariuszu podstawowym analizy na podstawie wniosków z analizy klinicznej przyjęto takie same PFS i OS dla komparatora jak dla interwencji ocenianej,
 - w analizie wrażliwości PFS w oparciu o dopasowane krzywe parametryczne z badania MONALEESA-7 (interwencja oceniana) oraz wartości współczynników hazardu względnego (komparator) uzyskane z porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej.
- Bezpieczeństw porównywanych w analizie interwencji określono:
 - dla czasu do przerwania leczenia dla RBC + IA lub IA w oparciu o surowe dane pacjentów z badania MONALEESA-7, do których dopasowano krzywe parametryczne (osobno dla

interwencji i komparatora), dla TMX na podstawie wartości współczynnika hazardu względnego z badań klinicznych (zaimplementowane do oryginalnego modelu), zaś dla PALB + IA, ze względu na brak danych w tym zakresie przyjęto, że jest on taki sam jak dla interwencji ocenianej.

- dla występowania zdarzeń niepożądanych obliczono prawdopodobieństwa na podstawie danych z badań klinicznych lub odpowiednich założeń.
- Użyteczności stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym analizy przyjęto w oparciu o dane z badania MONALEESA-7. Dla PALB + IA przyjęto takie same wartości, jak dla interwencji ocenianej oraz dla TMX przyjęto takie same wartości, jak dla IA.

4.2. Zasada działania

Modele zbudowane zostały w oparciu o krzywe przeżycia. Uwzględniono następujące krzywe:

- porównanie RBC + FLV względem komparatorów (model semi-Markowa):
 - krzywa PFS i PPS,
 - krzywa TTD.
- porównanie RBC + IA względem komparatorów (technika „*partitioned survival*”):
 - krzywa PFS i OS,
 - krzywa TTD.

Na początku symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie przed progresją (PFS). W każdym cyklu modelu pacjent może przejść do stanu po progresji (PPS) lub do stanu *Zgon*, będącym stanem pochłaniającym. Po przejściu do stanu PPS w kolejnych cyklach modelu pacjent może przejść do stanu *Zgon* lub pozostać w stanie PPS. W przypadku przebywania w stanie PFS pacjentom naliczany jest również czas do przerwania leczenia (powodem wcześniejszego, niż wystąpienie progresji, przerwania leczenia, może być przykładowo wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności).

Dodatkowo, w modelu dla porównania RBC + FLV z komparatorami, po wystąpieniu zdarzenia z stanie PFS losowany jest typ zdarzenia (progresja lub zgon). Podejście to (w odróżnieniu od estymacji parametrów progresji i zgonu oddzielnie) zostało zastosowane ze względu na niewielką liczbę zgonów raportowanych w badaniu MONALEESA-3 w obrębie krzywej PFS.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów

klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 88).

Tabela 88.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Moduł	Charakterystyka
Overview	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów. W obrębie modułu wyróżniono arkusze: <i>Background</i> , <i>About Model</i> i <i>User Guide</i>
Model Setup	Moduł umożliwiający użytkownikowi zmianę wartości parametrów: <ul style="list-style-type: none"> o technicznych modelu (arkusz <i>Model Settings</i>), o wybór komparatorów w modelu (arkusz <i>Comparators</i>).
Regimens	Moduł umożliwiający użytkownikowi zmianę parametrów: <ul style="list-style-type: none"> o dotyczących dawkowania interwencji uwzględnionych w analizie i czasu trwania terapii po progresji choroby (arkusz <i>Dose</i>), o prawdopodobieństwa wcześniejszego przerwania terapii (arkusz <i>Discontinuation</i>), o rozkładu wie kości dawek u pacjentów stosujących rybocyklib (arkusz <i>Dose proportion</i>).
Survival	Zestawienia danych dotyczących przeżycia: <ul style="list-style-type: none"> o model nieparametryczny (arkusz <i>Nonparametric</i>), o modele parametryczne (arkusz <i>Parametric</i>), o tablice trwania życia dla populacji ogólnej (arkusz <i>Life Table</i>).
Efficacy	Podsumowanie danych dotyczących przeżycia wybranych do przeprowadzenia obliczeń: <ul style="list-style-type: none"> o dane dla przeżycia wolnego od progresji (arkusz <i>PFS</i>), o dane dla przeżycia po progresji choroby (arkusz <i>PPS - model RBC + FLV</i>) o dane dla przeżycia całkowitego (arkusz <i>OS - model RBC + IA</i>).
Adverse Events	Moduł umożliwiający użytkownikowi zmianę wartości parametrów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi: <ul style="list-style-type: none"> o częstość występowania zdarzeń niepożądanych (arkusz <i>Incidence</i>), o czas trwania zdarzeń niepożądanych (arkusz <i>Duration</i>).
Costs	Moduł zawierający dane kosztowe: <ul style="list-style-type: none"> o koszty leków, w tym koszty związane z leczeniem po wystąpieniu progresji (arkusz <i>Drug</i>), o koszty monitorowania terapii (arkusz <i>Follow-Up</i>), o koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (arkusz <i>Adverse Events</i>), o koszty opieki terminalnej (arkusz <i>Terminal</i>).
Utilities	Moduł zawierający dane dotyczące wartości użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> o stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (arkusz <i>State</i>), o model związku użyteczności stanu zdrowia z wiekiem (arkusz <i>General Pop.</i>), o spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych (arkusz <i>AE Disutility</i>).
Results	Wyniki deterministyczne analizy zebrane w sposób tabelaryczny (arkusz <i>Tabular</i>) i graficzny (arkusz <i>Figures</i>). Moduł zawiera dodatkowe dwie części: <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>SA (Scenario Inputus)</i> pozwalający na wygenerowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości z podziałem na: <ul style="list-style-type: none"> o analizę scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości (arkusz <i>Scenario Inputs</i>), o wyniki zdefiniowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości (arkusz <i>Scenario Results</i>); 2. <i>PSA (Probabilistic Sensitivity Analysis)</i> pozwalający na wygenerowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z podziałem na: <ul style="list-style-type: none"> o dane wejściowe (arkusz <i>PSA Inputs</i>), o dane wejściowe w zakresie przeżycia (arkusz <i>Bootstrap Inputs</i>), o wyniki w postaci tabelarycznej (arkusz <i>Results Table</i>), o wyniki w postaci graficznej (arkusz <i>Results Figure</i>).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted Table Content]

[Redacted text blocks]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 blocks]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text lines]

[Redacted text lines]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text block]

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

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

[Redacted text block]

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

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

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 137). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej. Wszystkie parametry podlegające zmianie znajdują się w plikach obliczeniowych analizy na arkuszach *Setup_Settings*, *Utilities_State*, *Regimens_Disc*, *Costs_Drug*, *Regimens_Formulation*, *Efficacy_PFS*, oraz *Efficacy_PPS* lub *Efficacy_PPS_OS*. Na arkuszach *Scenario_Inputs* zdefiniowano scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 137.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – model dla RBC + FLV

Scenariusz	Parametr	Wartość	Opis	Wartość
1	1	0	2	0
	3	0	4	0
2	1	0	2	0
	3	0	4	0
3	1	0	2	0
	3	0	4	0
4	1	0	2	0
	3	0	4	0
5	1	0	2	0
	3	0	4	0
6	1	0	2	0
	3	0	4	0
7	1	0	2	0
	3	0	4	0
8	1	0	2	0
	3	0	4	0
9	1	0	2	0
	3	0	4	0
10	1	0	2	0
	3	0	4	0

a) scenariusz dotyczy tylko wariantu z RSS

b) scenariusz dotyczy tylko wariantu bez RSS

Tabela 138.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – model RBC + IA

№	Opis parametru	Wartość	Opis parametru	Wartość
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

- a) scenariusz dotyczy tylko wariantu z RSS
- b) scenariusz dotyczy tylko wariantu bez RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Lp	Wskazania do stosowania												Klasyfikacja	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1														
2														
3														
4														
5														
6														

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lp	Wskazania do stosowania												Klasyfikacja	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1														
2														
3														
4														

	Kryteria oceny			Ocena			Opis			Wskazania		
	Waga	Skala	Wzrost	Skala	Wzrost	Skala	Wzrost	Skala	Wzrost	Skala	Wzrost	Skala

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lp	Kryteria oceny										Ocena			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted text block]

Lp	Kryteria włączenia				Kryteria wyłączenia				Kryteria przeciwwskazania				Kryteria bezpieczeństwa			
	Wiek	Waga	Wykonalność	Stwierdzenie	Wiek	Waga	Wykonalność	Stwierdzenie	Wiek	Waga	Wykonalność	Stwierdzenie	Wiek	Waga	Wykonalność	Stwierdzenie
1	18-75	>50	nie	nie	<18	<50	nie	nie	>75	>50	nie	nie	>18	>50	nie	nie
2	18-75	>50	nie	nie	<18	<50	nie	nie	>75	>50	nie	nie	>18	>50	nie	nie
3	18-75	>50	nie	nie	<18	<50	nie	nie	>75	>50	nie	nie	>18	>50	nie	nie
4	18-75	>50	nie	nie	<18	<50	nie	nie	>75	>50	nie	nie	>18	>50	nie	nie
5	18-75	>50	nie	nie	<18	<50	nie	nie	>75	>50	nie	nie	>18	>50	nie	nie
6	18-75	>50	nie	nie	<18	<50	nie	nie	>75	>50	nie	nie	>18	>50	nie	nie
7	18-75	>50	nie	nie	<18	<50	nie	nie	>75	>50	nie	nie	>18	>50	nie	nie
8	18-75	>50	nie	nie	<18	<50	nie	nie	>75	>50	nie	nie	>18	>50	nie	nie
9	18-75	>50	nie	nie	<18	<50	nie	nie	>75	>50	nie	nie	>18	>50	nie	nie
10	18-75	>50	nie	nie	<18	<50	nie	nie	>75	>50	nie	nie	>18	>50	nie	nie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The table features a grey header with approximately 15 columns. Below the header, there are 25 rows of data. Each row contains 15 cells, most of which are completely blacked out, making the data unreadable. The structure of the table suggests a comparison of two treatment regimens across various parameters.

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modeli dostarczonych przez Zamawiającego, których główna walidacja została przeprowadzona przez jego twórców. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych zmian, których poprawność została sprawdzona.

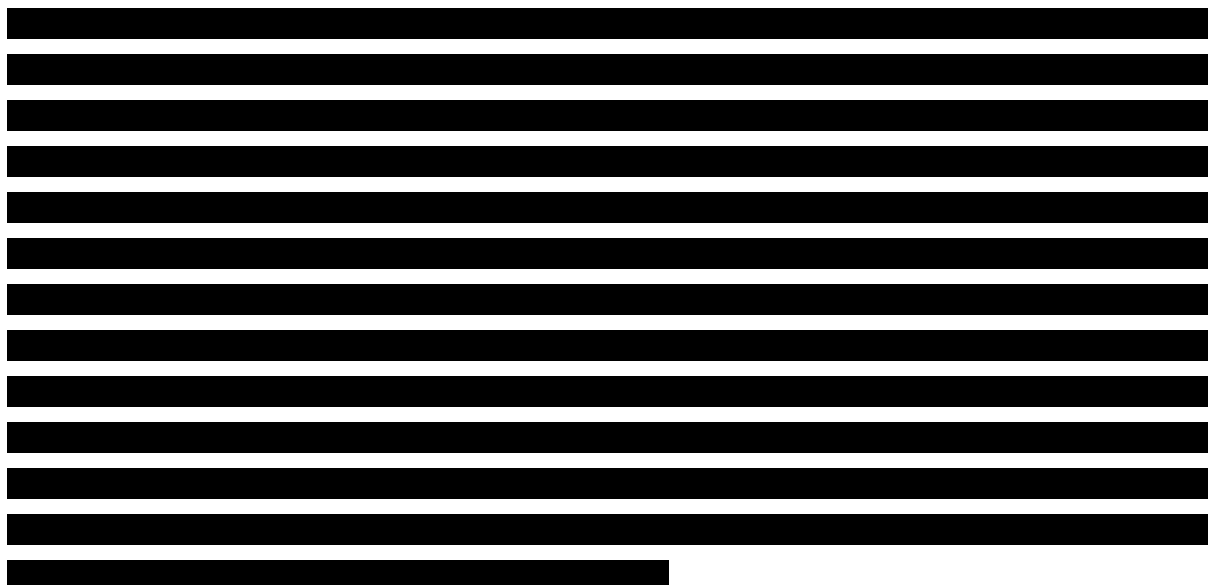
7.2. Walidacja konwergencji

Porównanie RBC + FLV względem komparatorów

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie, rozdz. A.1.1. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono publikacji umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji wykorzystanego w niniejszej analizie modelu. Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania bazy AOTMiT [68] pod kątem zastosowania palbocyklubu lub fulwestrantu w populacji kobiet chorych na zaawansowanego raka piersi, w którego wyniku odnaleziono analizę ekonomiczną dla palbocyklubu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po uprzedniej hormonoterapii [69].

W poniższej tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy oraz wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej (Tabela 159).

Tabela 159.
Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych dla rybocyklubu w skojarzeniu z fulwestrantem



Porównanie RBC + IA względem komparatorów

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono osiem analiz ekonomicznych dla RBC + LTR w porównaniu z LTR lub PALB + LTR. Dodatkowo w sposób niesystematyczny odnaleziono analizę ekonomiczną dla palbocyklbu w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej [70].

W poniższej tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy oraz wyniki odnalezionych analizy ekonomicznych (Tabela 160).

Tabela 160.
Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych dla rybocyklbu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

7.3. Walidacja zewnętrzna

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

W ramach walidacji zewnętrznej porównano modelowane przeżycie z wynikami raportowanymi w abstrakcie konferencyjnym Le Saux 2017 [78], gdzie zaprezentowano dane dla pacjentów zarejestrowanych w ramach bazy ESME. Baza ta uwzględnia dane nowozdiagnozowanych pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w latach 2008-2014) z 18 francuskich centrów onkologicznych. W publikacji zaprezentowano dane dot. 9921 pacjentów z rakiem piersi HR+/HER2- stosujących hormonoterapię (z wykluczeniem pacjentów stosujących hormonoterapię w skojarzeniu z terapią celowaną). Mediana OS wyniosła 42,15 miesięcy, podczas gdy w modelu dla rybocyklu w skojarzeniu z fulwestranem mediana przeżycia wyniosła [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo wyniki modelowania w zakresie PFS oraz OS zestawiono z wynikami badań klinicznych dla FLV, przedstawionymi w walidacji zewnętrznej w analizie ekonomicznej dla palbocyklubu w skojarzeniu z fulwestranem, ocenianej przez AOTMiT [69]. Dla terapii FLV porównano wyniki modelu dla RBC + FLV z wynikami badania Di Leo 2014 [79], które dotyczyły badania CONFIRM, mającego na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania FLV w dawce 500 mg vs FLV w dawce 250 mg.

Tabela 161.
Przeżycie całkowite – zestawienie wyników modelowania oraz wyników badań klinicznych FLV – model dla RBC+FLV

	Źródło danych	Odsetek przeżyć całkowitych				
		1 rok	3 rok	5 rok	6 rok	10 rok
FLV	Niniejsza analiza	49%	21%	12%	10%	5%
	Di Leo 2014	31%	10%	Brak danych	Brak danych	Brak danych

Tabela 162.
Przeżycie bez progresji - zestawienie wyników modelowania oraz wyników badań klinicznych FLV – model dla RBC+FLV

	Źródło danych	Odsetek przeżyć bez progresji				
		1 rok	3 rok	5 rok	6 rok	10 rok
FLV	Niniejsza analiza	49%	21%	12%	10%	5%
	Di Leo 2014	31%	10%	Brak danych	Brak danych	Brak danych

[This section contains multiple rows of redacted data, represented by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

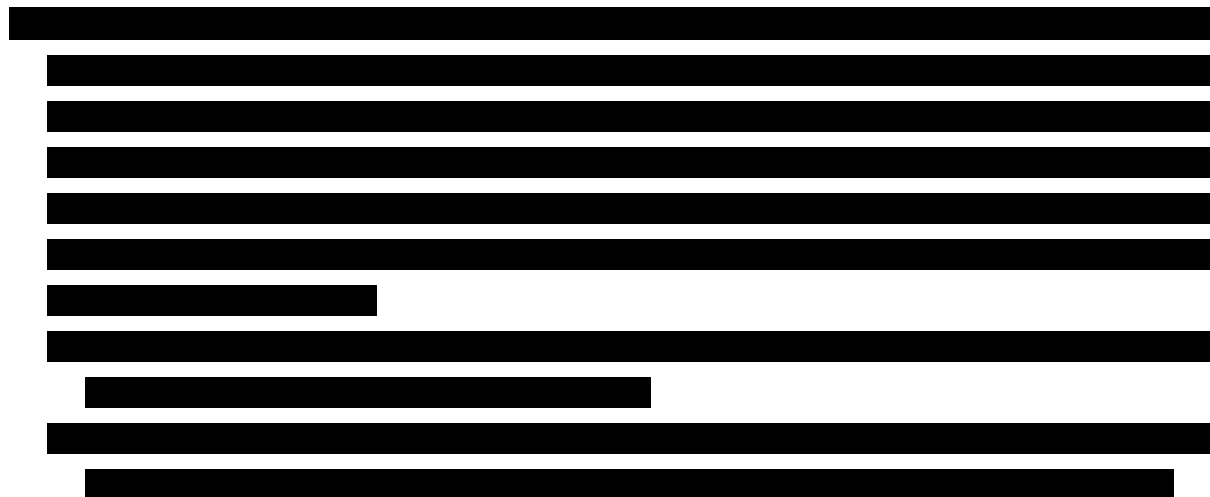
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

10. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o dwa modele dostarczone przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnych modeli, wynikające np. z ich struktury czy też przyjmowanych upraszczających założeń, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.



- Parametry dotyczące PFS, PPS, OS oraz TTD dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywnym konieczna była ich ekstrapolacja.
- Jak wspomniano powyżej, dla porównania RBC + FLV względem FLV oraz dla porównania RBC + IA względem IA wykorzystano dane z badań przeprowadzonych w populacji węższej niż populacja docelowa analizy. Dla porównania RBC + IA względem TMX wykorzystano dane kliniczne zaimplementowane do oryginalnego modelu. Dla porównania schematów leczenia z RBC względem schematów leczenia z PALB przyjęto taką samą skuteczność dla interwencji i komparatora na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2]. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie stanowią ograniczenia niniejszej analizy.
- W analizie uwzględniono rozpowszechnienie hormonoterapii oraz chemioterapii stosowanych w kolejnej linii terapii po niepowodzeniu interwencji/komparatora. Nie określono rozpowszechnienia dalszych linii terapii ze względu na mnogość możliwych opcji terapeutycznych oraz ich zbieżność z opcjami uwzględnionymi w obliczeniach. Ze względu na konstrukcję modelu uwzględnienie terapii po progresji choroby wpływa wyłącznie na ponoszone koszty (leki, podanie, monitorowanie), nie ma natomiast znaczenia dla parametrów dotyczących skuteczności i tym samym nie przekłada się na wyniki w zakresie LY oraz QALY. W celu określenia kosztu terapii po progresji choroby w niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano m.in. dane z analizy dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT, która dotyczyła populacji chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez

objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej.

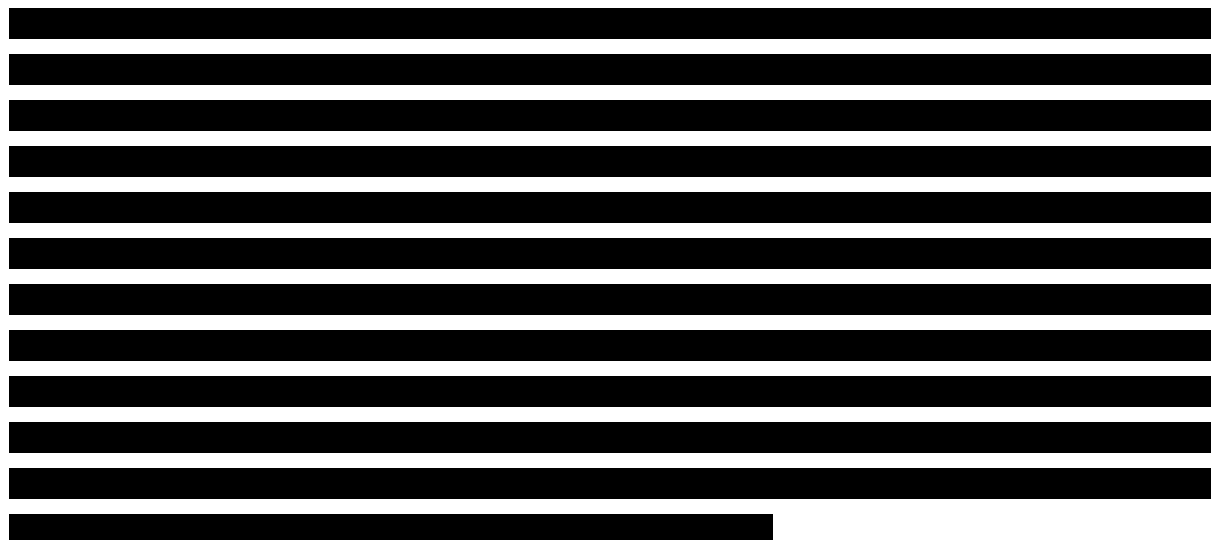
- W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badań klinicznych MONALEESA-3 i MONALEESA-7, różnicując użyteczności w zależności od zastosowanej terapii. W ten sposób uwzględniono spadek jakości życia związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dla PALB przyjęto użyteczności na poziomie wartości właściwych dla RBC, pośrednio zrównując obie terapie również w zakresie spadku użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych. Podobne ograniczenie dotyczy terapii TMX, dla której przyjęto użyteczności właściwe dla IA.



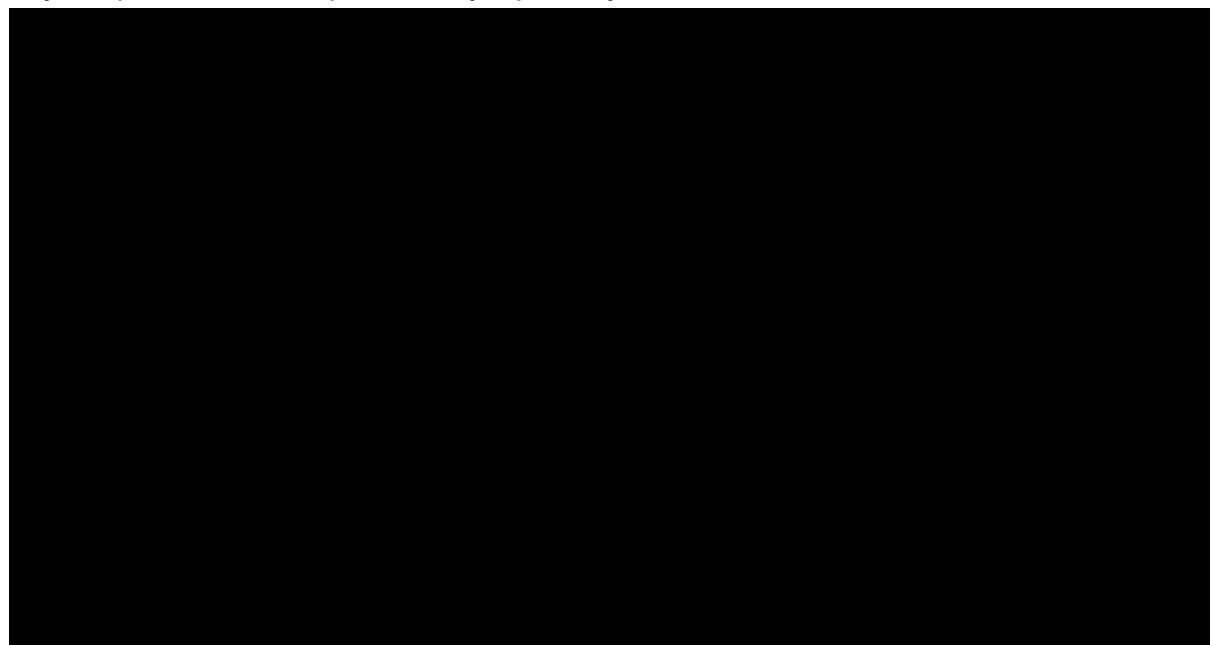
- W analizie koszty po progresji naliczono od momentu wystąpienia progresji do końca życia, zgodnie z modelem oryginalnym. Koszty uwzględnione po wystąpieniu progresji choroby mają niewielki wpływ na wyniki, co wykazano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

11. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Kisqali® w skojarzeniu z fulwestranem lub z inhibitorem aromatazy stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym, hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.



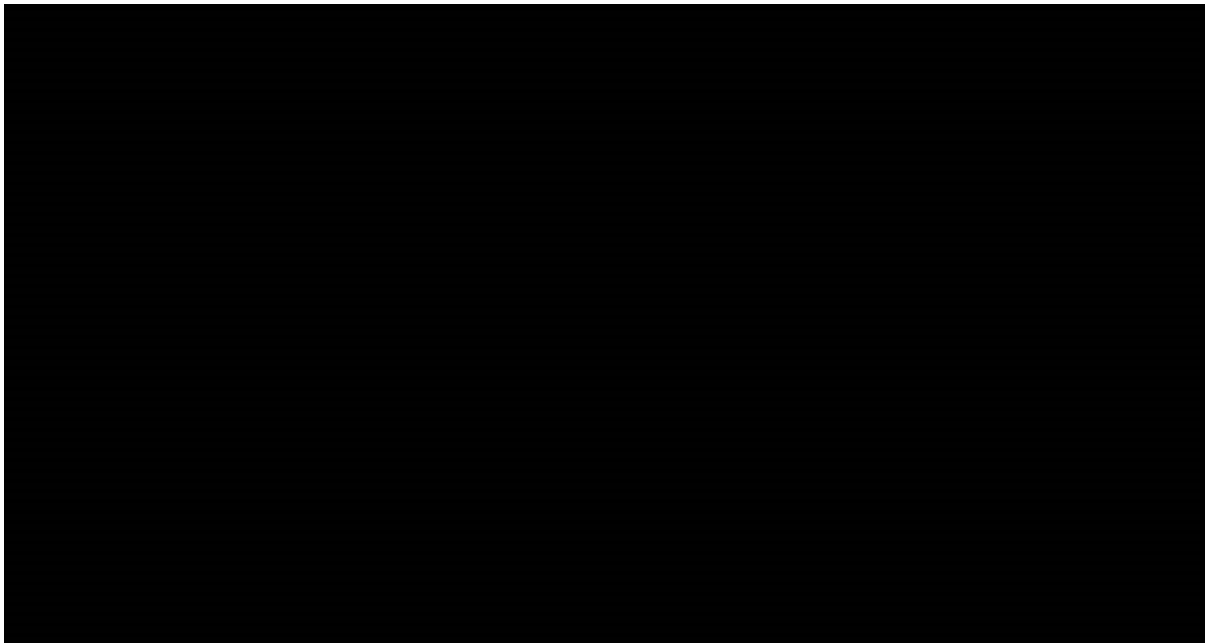
Wykres 49.
Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowana krzywa parametryczna w zakresie PFS – dane z badania MONALEESA-3



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 50
Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowana krzywa parametryczna w zakresie OS – dane z badania MONALEESA-3



[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na brak odnalezionych danych dotyczących jakości życia pacjentów chorych na raka piersi w Polsce, użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie określono na podstawie danych z badań klinicznych MONALEESA-3 oraz MONALEESA-7, opisujących stany zdrowia odpowiadające dokładnie stanom uwzględnionym w modelu. Mając dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w zależności od schematów terapii, uwzględniono w ten sposób pośrednio zmianę jakości życia związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych w danych terapiach. Taki sposób modelowania jakości życia pacjentów ma niewielki wpływ na rezultaty analizy ze względu na stosunkowo niewielki spadek użyteczności przypisany poszczególnym zdarzeniom. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jednym z punktów końcowych przeprowadzonej analizy klinicznej było zaprzestanie terapii dla danych schematów leczenia. Przerwanie terapii w niniejszej analizie ekonomicznej modelowano w oparciu o krzywe TTD, osobno dla każdego leku stosowanego w ramach danego schematu. Z powodu tej różnicy w metodyce rezultaty analizy klinicznej nie zostały uwzględnione w obliczeniach. W odniesieniu do porównania RBC + IA względem PALB + IA w analizie klinicznej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie zaprzestania terapii zarówno z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jak i ogółem, natomiast w modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że czas trwania leczenia PALB oraz IA jest taki sam, jak czas trwania leczenia odpowiednio RBC oraz IA w schemacie RBC + IA. Można zatem uznać, że przyjęte w analizie ekonomicznej założenie jest poprawne. Z kolei wyniki analizy klinicznej dla PALB + FLV wskazują na mniejsze ryzyko zaprzestania terapii tym komparatorem w porównaniu z ocenianą interwencją. Oznacza to, że prawdopodobnie terapia PALB + FLV trwa dłużej niż terapia RBC + FLV, tymczasem w analizie ekonomicznej zrównano oba

schematy leczenia w zakresie TTD (analogicznie jak dla porównania PALB i RBC w skojarzeniu z IA). Należy jednak mieć na uwadze, że modelowanie krzywej TTD ma wpływ wyłącznie na koszty porównywanych interwencji, zatem przyjęty sposób modelowania zaniża koszt komparatora.

Od 1 września 2019 r. rybocyklib jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego leczenia raka piersi. Należy jednak zaznaczyć, że populacja refundacyjna jest znacznie węższa niż populacja rejestracyjna tego leku. Tym samym wiele pacjentek, które mogłyby odnieść korzyść z podjęcia terapii rybocyklibem, nadal jest pozbawiona takiej możliwości. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]
3. Projekt programu lekowego: Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (31.10.2018).
5. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im S-A, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, i in. (2018) Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J. Clin. Oncol.* 36(24):2465–2472.
6. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
7. 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). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (6.9.2017).
8. Kisqali (rybycyklib) - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf (24.4.2019).
9. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, i in. (2018) Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 19(7):904–915.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. Dostęp: [/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2019-r](http://web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2019-r) (16.9.2019).
11. Obwieszczenie w sprawie wysokości przeciętnego dochodu z pracy w indywidualnych gospodarstwach rolnych z 1 ha przeliczeniowego w 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html> (31.10.2018).
12. Komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – AOTMiT. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wys-progu/> (27.11.2019).
13. Trwanie życia w 2018 r. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-,2,13.html> (7.5.2019).
14. [REDACTED]
15. [REDACTED]
16. Eng LG, Dawood S, Sopik V, Haaland B, Tan PS, Bhoo-Pathy N, Warner E, Iqbal J, Narod SA, Dent R. (2016) Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 160(1):145–152.
17. NICE TA496 . Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496> (31.10.2018).

18. (2016) Analiza ekonomiczna. Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. MAHTA Sp. z o.o.
19. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (21.1.2019).
20. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska H. (2013) Rak piersi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf.
21. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero J-M, Freyer G, Abadie-Lacourtoisie S, Eymard J-C, Debled M, Spaëth D, Legouffe E, Allouache D, El Kouri C, Pujade-Lauraine E. (2012) Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to Aromatase Inhibitors: A GINECO Study. *Journal of Clinical Oncology* 30(22):2718–2724.
22. Hout B van, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS. (2012) Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health* 15(5):708–715.
23. EQ-5D-5L - valuation - crosswalk index value calculator. Dostęp: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/>.
24. Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, Bansback N, Bryan S, Ohinmaa A, Poissant L, Johnson JA. (2016) A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada: *Medical Care* 54(1):98–105.
25. Brown RE, Hutton J. (1998) Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 9(10):899–907.
26. Brown RE, Hutton J, Burrell A. (2001) Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics* 19(11):1091–1102.
27. Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. (1996) A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 9 Suppl 2:8–22.
28. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. (1996) A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *Pharmacoeconomics* 10(5):504–521.
29. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
30. Hudgens S, Briggs A, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. (2014) Comparison of Methods to Estimate Health State Utilities in Metastatic Breast Cancer (MBC). *Value Health* 17(7):A557.
31. Hudgens S, Taylor-Strokes G, De Courcy J, Kontoudis I, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. (2016) Real-World Evidence on Health States Utilities in Metastatic Breast Cancer Patients: Data from a Retrospective Patient Record Form Study and a Cross-Sectional Patient Survey. *Value in Health* 19(3):A157.
32. Lambert-Obry V, Gouault Laliberté A, Castonguay A, Zanotti G, Banerjee R, Mates M, Lemieux J, Chabot P, Prady C, Couture F, Lachaine J. (2016) A Real-World Outcome Research Study On Quality of Life, Work Productivity And Healthcare Resource Utilization In Metastatic Breast Cancer For Patients And Caregivers. *Value in Health* 19(7):A616.
33. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
34. Golicki D, Niewada M. (2015) EQ-5D-5L Polish population norms. *Archives of Medical Science* 1:191–200.
35. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125(1–2):18–26.
36. Tamoxifen Sandoz - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Tamoxifen_Sandoz_tab_pow.pdf (4.1.2019).
37. Faslodex 250 mg - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522138033/anx_138033_pl.pdf (4.1.2019).
38. Symex - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/41_Symex_25mg_tabl.pdf (4.1.2019).
39. Anastrozol Teva - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_AnastrozolTeva_1mg.pdf (4.1.2019).
40. Letrozole Bluefish - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/LetrozoleBluefishSPC.pdf> (4.1.2019).
41. Zoladex - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/36_Zoladex_implant_podsk_3_6mg.pdf (12.3.2019).

42. Docetaxel Accord - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (4.1.2019).
43. Xeloda - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf. (4.1.2019).
44. Navelbine - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://file.esculap.com/pl/20080613_navelbine_kaps_chpl.pdf (4.1.2019).
45. Gemcit - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_gemcitabine_10_0.pdf (4.1.2019).
46. All-Oral Vinorelbine/Capecitabine Regimen Is Active and Safe in Metastatic Breast Cancer | Cancer Network. Dostęp: <http://www.cancernetwork.com/articles/all-oral-vinorelbinecapecitabine-regimen-active-and-safe-metastatic-breast-cancer> (4.1.2019).
47. Ibrance (palbocyklib) - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pl.pdf.
48. [REDACTED]
49. Komunikat DGL z dnia 2 października 2019 roku. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7477.html> (10.10.2019).
50. Zakup (dostawa) produktu leczniczego Palbocyklib i Cholecalciferol - 2 pakiety, EZP/143/19 | Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu. Dostęp: https://www.skpp.edu.pl/zakup_dostawa_produktu_leczniczego_palbocyklib_i_cholecalciferol_-_2_pakiety_ezp_143_19.html (4.10.2019).
51. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie - Dział Zamówień Publicznych i Zaopatrzenia. Dostęp: <https://przetargi.coi.pl/?ident=1861> (4.10.2019).
52. Postępowanie: ZP/PN/50/19/LA/AJ - Sukcesywna dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, oraz kosmetyków z podziałem na 25 zadań - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://www.platformazakupowa.pl/transakcja/252966> (4.10.2019).
53. Zarządzenie Nr 81/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-812019dgl,6956.html> (12.9.2019).
54. Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-882019dsoz,6966.html> (12.9.2019).
55. Zarządzenie Nr 134/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 października 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1342019dgl,7031.html> (3.10.2019).
56. Zarządzenie Nr 99/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-992019dgl,6982.html> (12.9.2019).
57. NCCN Guidelines for Patients. Breast Cancer. Metastatic. Stage IV. Dostęp: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stage_IV_breast.pdf (3.1.2019).
58. NFZ-Informator o umowach. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach> (4.1.2019).
59. 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. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> (4.1.2019).
60. Lugowska I, Szkultecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 2):41–47.
61. Statystyka JGP - NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (29.5.2019).
62. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - styczeń-grudzień 2013r. Dostęp: stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip (4.1.2019).

63. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-2,33.html> (4.1.2019).
64. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html> (4.1.2019).
65. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html> (4.1.2019).
66. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2017-roku,2,74.html> (4.1.2019).
67. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2018 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-listopadzie-2018-roku,2,85.html> (28.3.2019).
68. AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (21.1.2019).
69. (2017) Analiza ekonomiczna. Ibrance® (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po uprzedniej hormonoterapii. Aestimo.
70. (2017) Analiza ekonomiczna. Ibrance® (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej. Aestimo Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AW/106_AW_3_OT.4351.34.2017_ibrance_+letrazol_C50_2017.10.31.pdf (8.5.2019).
71. Zhang B, Long EF. (2019) Cost-effectiveness analysis of palbociclib or ribociclib in the treatment of advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*
72. Wan X, Zhang Y, Ma J, Tan C, Zeng X, Peng L. (2019) Ribociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer: Establishing a value-based cost in China. *Breast* 43:1–6.
73. Mistry R, May JR, Suri G, Young K, Brixner D, Oderda G, Biskupiak J, Tang D, Bhattacharyya S, Mishra D, Bhattacharyya D, Dalal AA. (2018) Cost-Effectiveness of Ribociclib plus Letrozole Versus Palbociclib plus Letrozole and Letrozole Monotherapy in the First-Line Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A U.S. Payer Perspective. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 24(6):514–523.
74. Galve-Calvo E, González-Haba E, Gostkorszewicz J, Martínez I, Pérez-Mitru A. (2018) Cost-effectiveness analysis of ribociclib versus palbociclib in the first-line treatment of HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 10:773–790.
75. Suri G, Mistry R, Young K, Hettle R, May J, Brixner D, Oderda G, Biskupiak J, Tang D, Bhattacharyya D, Bhattacharyya S, Mishra D, Dalal A. (2017) Cost Effectiveness of Ribociclib Plus Letrozole Versus Palbociclib Plus Letrozole for The Treatment of Post-Menopausal Women with Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced or Metastatic Breast Cancer from A US Private Third-Party Payer Perspective. *Value in Health* 20(9):A436.
76. Hettle R, Suri G, Mistry R, Chandiwana D, Lee A. (2017) Cost-Effectiveness of Ribociclib Plus Letrozole Versus Palbociclib Plus Letrozole for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced/Metastatic Breast Cancer from A UK National Health Service Perspective. *Value in Health* 20(9):A433.
77. Kisqali for Metastatic Breast Cancer. Final Economic Guidance Report, CADTH. Dostęp: <https://www.cadth.ca/kisqali-metastatic-breast-cancer-details> (31.10.2018).
78. Le Saux O, Lardy-Cleaud A, Frank S, Cottu PH, Pistilli B, Debled M, Vanlemmens L, Leheurteur M, Guizard A-V, Laborde L, Uwer L, D'hondt V, Berchery D, Lorgis V, Ferrero J-M, i in. (2017) Assessment of multiple endocrine therapies for metastatic breast cancer in a multicenter national observational study. *Journal of Clinical Oncology* 35(15_suppl):1052–1052.
79. Leo AD, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Malorni L, Garnett S, Rukazenkov Y, Martin M. (2013) Final Overall Survival: Fulvestrant 500mg vs 250mg in the Randomized CONFIRM Trial. *J Natl Cancer Inst* 106(1):.
80. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, Petrakova K, Val Bianchi G, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Thaddeus Beck J, Pivot X, i in. (2019) Overall Survival Results From the Phase III MONALEESA-3 Study of Fulvestrant ± Ribociclib in Postmenopausal Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer.
81. PubMed. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (31.10.2018).
82. CEA Registry. Dostęp: <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/cea-registry> (31.10.2018).

83. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (31.10.2018).
84. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://tools.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (31.10.2018).
85. CADTH.ca. Dostęp: <https://cadth.ca/> (31.10.2018).
86. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (31.10.2018).
87. SMC | Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (16.1.2019).
88. Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/> (16.1.2019).
89. Im S-A, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim S-B, Im Y-H, Ohtani S, Huang Bartlett C, Lu DR, Iyer S, Mori Y, Mori A, Gauthier E, Finn RS, i in. (2019) Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *Journal of Global Oncology* (5):1–19.
90. Garrison LP, Babigumira J, Tournier C, Goertz H-P, Lubinga SJ, Perez EA. (2019) Cost-Effectiveness Analysis of Pertuzumab With Trastuzumab and Chemotherapy Compared to Trastuzumab and Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer in the United States. *Value in Health* 22(4):408–415.
91. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, Tremblay G. (2018) Is progression-free survival a more relevant endpoint than overall survival in first-line HR+/HER2-; metastatic breast cancer? *Cancer Management and Research* Volume 10:1015–1025.
92. Todo M, Ueda S, Osaki S, Sugitani I, Takahashi T, Takahashi M, Makabe H, Saeki T, Itoh Y. (2018) Improvement of treatment outcomes after implementation of comprehensive pharmaceutical care in breast cancer patients receiving everolimus and exemestane. *Pharmazie* 73(2):110–114.
93. 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, i in. (2018) Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann. Oncol.* 29(4):888–894.
94. Lemieux J, Brundage MD, Parulekar WR, Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Celano P, Muss H, Gralow J, Strasser-Weippl K, Whelan K, Tu D, Whelan TJ. (2018) Quality of Life From Canadian Cancer Trials Group MA.17R: A Randomized Trial of Extending Adjuvant Letrozole to 10 Years. *J. Clin. Oncol.* 36(6):563–571.
95. Wood R, Mitra D, Courcy J de, Iyer S. (2017) Patient-reported pain severity, pain interference and health status in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer. *ESMO Open* 2(3):e000227.
96. Rautalin M, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Taari K, Jahkola T, Roine RP. (2018) Health-related quality of life in different states of breast cancer - comparing different instruments. *Acta Oncol* 57(5):622–628.
97. Hagiwara Y, Shirowa T, Shimosuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. (2018) 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. *Pharmacoeconomics* 36(2):215–223.
98. Jarkovský J, Skřivanová K, Benešová K, Šnajdrová L, Gregor J, Peterková H, Bendová M, Brančíková D, Elfmarková N, Svěrák T, Anderková L, Minář L, Protivánková M, Nedvěd J, Dušek L, i in. (2017) Predictors of quality of life in Czech female breast cancer survivors following treatment with special interest to coping strategies. *Vnitř Lek* 63(6):389–396.
99. Ogorevc M, Murovec N, Fernandez NB, Rupel VP. (2017) Questioning the differences between general public vs. patient based preferences towards EQ-5D-5L defined hypothetical health states. *Health Policy*.
100. Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, Brucker SY, Fasching PA, Graf J. (2016) Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 76(10):1065–1073.
101. Shirowa T, Fukuda T, Shimosuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, Akabane H, Kashiwaba M, Watanabe T, Ohashi Y, Mukai H. (2017) Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. *Qual Life Res* 26(2):445–453.
102. Cook J, Wolfram V, Hao Y. (2016) A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 293.
103. Hildebrandt T, Thiel FC, Fasching PA, Graf C, Bani MR, Loehberg CR, Schrauder MG, Jud SM, Hack CC, Beckmann MW, Lux MP. (2014) Health utilities in gynecological oncology and mastology in Germany. *Anticancer Res.* 34(2):829–835.
104. Kuchuk I, Bouganim N, Beusterien K, Grinspan J, Vandermeer L, Gertler S, Dent SF, Song X, Segal R, Mazzarello S, Crawley F, Dranitsaris G, Clemons M. (2013) Preference weights for chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 142(1):101–107.
105. Frederix GWJ, Quadri N, Hövels AM, Wetering FT van de, Tamminga H, Schellens JHM, Lloyd AJ. (2013) Utility and work productivity data for economic evaluation of breast cancer therapies in the Netherlands and Sweden. *Clin Ther* 35(4):e1-7.

106. Reed E, Kössler I, Hawthorn J. (2012) Quality of life assessments in advanced breast cancer: should there be more consistency? *Eur J Cancer Care (Engl)* 21(5):565–580.
107. Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P, Filip S, Kopecky J. (2009) Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative cancer care. *Neoplasma* 56(6):467–472.
108. Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P. (2010) Quality of life and depression among metastatic breast cancer patients. *Med. Oncol.* 27(3):958–959.
109. Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, Walker M, Geyer CE. (2009) Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res. Treat.* 117(3):577–589.
110. Dranitsaris G, Cottrell W, Spirovski B, Hopkins S. (2009) Economic analysis of albumin-bound paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract* 15(2):67–78.
111. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. (2007) Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 16(6):1073–1081.
112. Schleinitz MD, DePalo D, Blume J, Stein M. (2006) Can differences in breast cancer utilities explain disparities in breast cancer care? *Journal of General Internal Medicine* 21(12):1253–1260.
113. Milne RJ, Heaton-Brown KH, Hansen P, Thomas D, Harvey V, Cubitt A. (2006) Quality-of-life valuations of advanced breast cancer by New Zealand women. *Pharmacoeconomics* 24(3):281–292.
114. Perez DJ, Williams SM, Christensen EA, McGee RO, Campbell AV. (2001) A longitudinal study of health related quality of life and utility measures in patients with advanced breast cancer. *Qual Life Res* 10(7):587–593.
115. Dranitsaris G, Leung P, Mather J, Oza A. (2000) Cost-utility analysis of second-line hormonal therapy in advanced breast cancer: a comparison of two aromatase inhibitors to megestrol acetate. *Anticancer Drugs* 11(7):591–601.

13. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyki początkowe populacji docelowej w obliczeniach analizy	33
Tabela 2.	39
Tabela 3.	Rozkład zdarzeń krzywej PFS – MONALEESA-3	43
Tabela 4.	Przeżycie wolne od progresji – HR dla porównania TMX vs RBC + IA	52
Tabela 5.	Przeżycie wolne od progresji – HR dla porównania PALB + IA vs RBC + IA	53
Tabela 6.	Przeżycie całkowite – HR dla porównania TMX vs RBC + IA.....	57
Tabela 7.	Czas trwania leczenia – HR dla porównania TMX vs RBC + IA (PFS).....	63
Tabela 8.	Rozkład kolejnych linii leczenia po progresji – MONALEESA-3	66
Tabela 9.	Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia – opinie ekspertów	68
Tabela 10.	Odsetek pacjentek z chorobą wolną od progresji po 6 miesiącach stosowania leczenia I linii – dane na podstawie obliczeń modelu dla RBC + FLV	68
Tabela 11.	Rozkład pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii wśród pacjentek leczonych w II linii – dane na podstawie obliczeń modelu dla RBC + FLV.....	68
Tabela 12.	Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia – model dla RBC + FLV	69
Tabela 13.	Rozkład terapii stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – AE EWE - hormonoterapia.....	69
Tabela 14.	Rozkład terapii stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - badanie MONALEESA-3, przy uwzględnieniu leków refundowanych w Polsce – hormonoterapia.....	70
Tabela 15.	Rozpowszechnienie ANS i LTR na podstawie danych sprzedażowych	70
Tabela 16.	Rozkład schematów stosowanych w ramach hormonoterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – analiza podstawowa – model dla RBC + FLV	70
Tabela 17.	Rozkład terapii stosowanej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia	71
Tabela 18.	Schematy wielolekowe chemioterapii stosowane w II linii leczenia	71
Tabela 19.	Rozkład schematów stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia.....	72
Tabela 20.	Rozkład schematów stosowanych w ramach chemioterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – analiza podstawowa – model dla RBC + FLV	72
Tabela 21.	Czas trwania terapii według ekspertów	73
Tabela 22.	Średni czas trwania terapii w II linii w zależności od czasu trwania odpowiedzi w I linii leczenia.....	74
Tabela 23.	Średni czas trwania terapii w II linii – model dla RBC + FLV	74
Tabela 24.	Odsetek pacjentek z chorobą wolną od progresji po 6 miesiącach stosowania leczenia I linii – dane na podstawie obliczeń modelu dla RBC + IA	76
Tabela 25.	Rozkład pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie w I linii wśród pacjentek leczonych w II linii – dane na podstawie obliczeń modelu dla RBC + IA.....	76
Tabela 26.	Częstość stosowania chemioterapii i hormonoterapii w II linii leczenia – model dla RBC + IA.....	76
Tabela 27.	Liczba pacjentów, którzy otrzymali NSAI lub TMX w I linii - MONALEESA-7	77
Tabela 28.	Rozkład schematów stosowanych w ramach hormonoterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – model dla RBC + IA.....	78
Tabela 29.	Rozkład schematów stosowanych w ramach chemioterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi – model dla RBC + IA.....	78
Tabela 30.	Średni czas trwania terapii w II linii – populacja pacjentek przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym	79
Tabela 31.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla RBC + FLV oraz komparatorów	80
Tabela 32.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla RBC + IA oraz komparatorów	81

Tabela 33.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – model oryginalny na podstawie MONALEESA-3	82
Tabela 34.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – model oryginalny na podstawie MONALEESA-7	83
Tabela 35.	Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia włączone do analizy	84
Tabela 36.	Wartości użyteczności otrzymane w oparciu o opinie pielęgniarek – publikacje Brown1998 i Lunois 1996.....	84
Tabela 37.	Parametry i ich wartości służące obliczaniu użyteczności stanów zdrowia – Lloyd 2006.....	85
Tabela 38.	Użyteczności stanów zdrowia – na podstawie Lloyd 2006	85
Tabela 39.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2014	85
Tabela 40.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2016	86
Tabela 41.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Lambert 2016	86
Tabela 42.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz M3-U-1 (na podstawie Lloyd 2006)	87
Tabela 43.	Spadki użyteczności związane z występowaniem AE – model dla RBC + FLV – analiza wrażliwości	88
Tabela 44.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz M3-U-2 (na podstawie Hudgens 2016).....	88
Tabela 45.	Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie – model dla RBC + FLV	89
Tabela 46.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz M7-U-1 (na podstawie Lloyd 2006)	90
Tabela 47.	Spadki użyteczności związane z występowaniem AE – model dla RBC + IA – analiza wrażliwości	90
Tabela 48.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz M7-U-2 (na podstawie Hudgens 2016).....	91
Tabela 49.	Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie – model dla RBC + IA	92
Tabela 50.	Polski zestaw norm EQ-5D-3L – dostosowanie do wieku	92
Tabela 51.	Dawkowanie rybocyklibu w badaniu MONALEESA-3	93
Tabela 52.	Dawkowanie rybocyklibu w badaniu MONALEESA-7	95
Tabela 53.	Dawkowanie leków stosowanych w II i III linii leczenia uwzględnione w analizie	96
	98
	98
Tabela 56.	Cena palbocyklibu – wykaz leków refundowanych.....	99
Tabela 57.	Dane dotyczące przetargów na zakup palbocyklibu przez szpitale	100
Tabela 58.	100
Tabela 59.	Rozpowszechnienie stosowania LTR, ANS i EXE w ramach terapii IA	101
Tabela 60.	Koszty terapii komparatorami – analiza podstawowa	102
Tabela 61.	Koszty terapii komparatorami – analiza wrażliwości.....	103
Tabela 62.	Koszt podania leków w chemioterapii oraz fulwestranu	104
Tabela 63.	Koszt podania gosereliny	104
Tabela 64.	Koszt monitorowania dla schematów RBC + FLV, RBC + IA, PALB + FLV i PALB + IA	104
Tabela 65.	Koszt monitorowania – chemioterapia.....	105
Tabela 66.	Zalecenia monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią lub chemioterapią.....	105
Tabela 67.	Koszty monitorowania poza programem lekowym – hormonoterapia	105
Tabela 68.	Koszt monitorowania w stanie PFS, bez leczenia	106
Tabela 69.	Cena za 1 mg leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby uwzględnione w analizie	107
Tabela 70.	Miesięczny koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby – hormonoterapia – model dla RBC + FLV	108
Tabela 71.	Miesięczny koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby – chemioterapia – model dla RBC + FLV.....	108
Tabela 72.	Miesięczny koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby – hormonoterapia – model dla RBC + IA	109
Tabela 73.	Miesięczny koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby – chemioterapia – model dla RBC + IA.....	109

Tabela 74.	Miesięczny koszt terapii po progresji choroby – podsumowanie scenariuszy analizy	110
Tabela 75.	Miesięczny koszt monitorowania terapii po progresji choroby	110
Tabela 76.	Koszt opieki hospicyjnej na podstawie katalogu NFZ	111
Tabela 77.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	111
Tabela 78.	Koszt leczenia anemii.....	112
Tabela 79.	Koszt leczenia spadku liczby leukocytów	112
Tabela 80.	Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem w latach 2013–2018.....	113
Tabela 81.	Koszt leczenia biegunki	113
Tabela 82.	Koszt leczenia zmęczenia	113
Tabela 83.	Koszt leczenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej	114
Tabela 84.	Koszt leczenia infekcji	114
Tabela 85.	Koszt leczenia neutropenii.....	114
Tabela 86.	Koszt leczenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej	115
Tabela 87.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	115
Tabela 88.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	119
	120
	121
	122
	123
	124
	125
	126
	127
	128
	129
	130
	131
	132
	133
	134
	135
	136
	137
	138
	140
	141

[REDACTED]	142
[REDACTED]	143
[REDACTED]	145
[REDACTED]	147
[REDACTED]	149
[REDACTED]	151
[REDACTED]	153
[REDACTED]	155
[REDACTED]	157
[REDACTED]	159
[REDACTED]	161
[REDACTED]	163
[REDACTED]	165
[REDACTED]	167
[REDACTED]	169
[REDACTED]	171
[REDACTED]	173
[REDACTED]	175
[REDACTED]	177
[REDACTED]	179
[REDACTED]	181
[REDACTED]	183
[REDACTED]	185
[REDACTED]	187
[REDACTED]	189
[REDACTED]	191
[REDACTED]	191
Tabela 137. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – model dla RBC + FLV.....	192
Tabela 138. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – model RBC + IA.....	194

[REDACTED]	196
[REDACTED]	198
[REDACTED]	199
[REDACTED]	201
[REDACTED]	202
[REDACTED]	203
[REDACTED]	205
[REDACTED]	206
[REDACTED]	208
[REDACTED]	209
[REDACTED]	211
[REDACTED]	212
[REDACTED]	214
[REDACTED]	215
[REDACTED]	217
[REDACTED]	218
[REDACTED]	220
[REDACTED]	221
[REDACTED]	223
[REDACTED]	225
Tabela 159. Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych dla rybocyklbu w skojarzeniu z fulwestranem	227
Tabela 160. Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych dla rybocyklbu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy	228
Tabela 161. Przeżycie całkowite – zestawienie wyników modelowania oraz wyników badań klinicznych FLV – model dla RBC+FLV	231
Tabela 162. Przeżycie bez progresji - zestawienie wyników modelowania oraz wyników badań klinicznych FLV – model dla RBC+FLV	231
Tabela 163. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	258
Tabela 164. Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	260
Tabela 165. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane Library	260
Tabela 166. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	261
Tabela 167. Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi w bazie PubMed	263
Tabela 168. Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi	263

Tabela 169. Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia	264
Tabela 170. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	266
Tabela 171. Ceny leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi – lista A.1.....	268
Tabela 172. Ceny leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi – chemioterapia – komunikat DGL z dnia 2. października 2019 roku.....	270
Tabela 173. Ceny leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi – chemioterapia – katalog C.....	270

Spis wykresów

[Redacted]	143
[Redacted]	144
[Redacted]	145
[Redacted]	146
[Redacted]	147
[Redacted]	148
[Redacted]	149
[Redacted]	150
[Redacted]	151
[Redacted]	152
[Redacted]	153
[Redacted]	154
[Redacted]	155
[Redacted]	156
[Redacted]	157
[Redacted]	158
[Redacted]	159
[Redacted]	160
[Redacted]	161
[Redacted]	162
[Redacted]	163
[Redacted]	164
[Redacted]	165

[REDACTED]	166
[REDACTED]	167
[REDACTED]	168
[REDACTED]	169
[REDACTED]	170
[REDACTED]	171
[REDACTED]	172
[REDACTED]	173
[REDACTED]	174
[REDACTED]	175
[REDACTED]	176
[REDACTED]	177
[REDACTED]	178
[REDACTED]	179
[REDACTED]	180
[REDACTED]	181
[REDACTED]	182
[REDACTED]	183
[REDACTED]	184
[REDACTED]	185
[REDACTED]	186
[REDACTED]	187
[REDACTED]	188
[REDACTED]	189
[REDACTED]	190
Wykres 49. Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowana krzywa parametryczna w zakresie PFS – dane z badania MONALEESA-3		239
Wykres 50. Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowana krzywa parametryczna w zakresie OS – dane z badania MONALEESA-3		240

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat struktury modelu Markowa	22
---	----

Rysunek 2.	Schemat modelowania z wykorzystaniem techniki „ <i>partitioned survival</i> ”	24
Rysunek 3.	Krzywa PFS z badania MONALEESA-3.....	35
Rysunek 4.	Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych PFS - MONALEESA-3.....	37
Rysunek 5.	Parametryczne krzywe PFS rozważane w modelu – prezentacja graficzna – MONALEESA-3.....	37
Rysunek 6.	Krzywe PPS z badania MONALEESA-3.....	40
Rysunek 7.	Skumulowana krzywa PPS oraz funkcja hazardu na podstawie danych z badania MONALEESA-3.....	40
Rysunek 8.	Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej PPS – MONALEESA-3.....	41
Rysunek 9.	Wyniki ekstrapolacji krzywej PPS w długim horyzoncie czasowym – MONALEESA-3	42
Rysunek 10.	Krzywe PFS obu ramion badania MONALEESA-3 oraz TTD dla RBC i placebo stosowanych w ramach poszczególnych ramion.....	44
Rysunek 11.	Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – MONALEESA-3.....	45
Rysunek 12.	Zestawienie krzywej K-M dla TTD z badania MONALEESA-3, modelowanej krzywej parametrycznej PFS oraz wyników ekstrapolacji krzywej TTD dla rybocyklibu w długim horyzoncie czasowym	46
Rysunek 13.	Krzywe PFS obu ramion badania MONALEESA-3 oraz TTD dla fulwestrantu w ramieniu rybocyklib + fulwestrant oraz placebo + fulwestrant.....	47
Rysunek 14.	Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – MONALEESA-3.....	47
Rysunek 15.	Zestawienie krzywej K-M dla TTD z badania MONALEESA-3, modelowanej krzywej parametrycznej PFS oraz wyników ekstrapolacji krzywej TTD dla fulwestrantu w ramieniu rybocyklib + fulwestrant w długim horyzoncie czasowym.....	48
Rysunek 16.	Zestawienie krzywej K-M dla TTD z badania MONALEESA-3, modelowanej krzywej parametrycznej PFS oraz wyników ekstrapolacji krzywej TTD dla fulwestrantu w ramieniu placebo + fulwestrant w długim horyzoncie czasowym	49
Rysunek 17.	Krzywe PFS z badania MONALEESA-7	50
Rysunek 18.	Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych PFS – MONALEESA-7.....	51
Rysunek 19.	Parametryczne krzywe PFS rozważane w modelu - MONALEESA-7– prezentacja graficzna.....	51
Rysunek 20.	Krzywe OS z badania MONALEESA-7	54
Rysunek 21.	Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywej OS – MONALEESA-7.....	55
Rysunek 22.	Wyniki ekstrapolacji krzywej OS w długim horyzoncie czasowym – MONALEESA-7	56
Rysunek 23.	Krzywe PFS obu ramion badania MONALEESA-7 oraz TTD dla RBC i placebo stosowanych w ramach poszczególnych ramion.....	58
Rysunek 24.	Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – MONALEESA-7.....	59
Rysunek 25.	Wyniki ekstrapolacji krzywych TTD z badania MONALEESA-7 dla rybocyklibu i placebo w długim horyzoncie czasowym	60
Rysunek 26.	Krzywe PFS obu ramion badania MONALEESA-7 oraz TTD dla IA stosowanych w ramach poszczególnych ramion.....	61
Rysunek 27.	Wyniki ekstrapolacji krzywych TTD z badania MONALEESA-7 dla IA w długim horyzoncie czasowym	62
Rysunek 28.	Krzywe PFS obu ramion badania MONALEESA-7 oraz TTD dla GOS stosowanej w ramach poszczególnych ramion.....	64
Rysunek 29.	Statystyki dobroci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – MONALEESA-7.....	65
Rysunek 30.	Wyniki ekstrapolacji krzywych TTD z badania MONALEESA-7 dla gosereliny w długim horyzoncie czasowym	65
Rysunek 31.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznych pod kątem analiz ekonomicznych dla badanej interwencji	262
Rysunek 32.	Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	264

14. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 163.

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

Wymaganie	Rozdział / Tabela	
§ 2.		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3	
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:		
1. analizę podstawową	Rozdz. 5	
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6	
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1	
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:		
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy	
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Od Tabela 1 do Tabela 87	
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK	
§ 5.3		
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 5, dotyczy porównania względem PALB + FLV i PALB + IA	
§ 5.4		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 5, dotyczy porównania względem PALB + FLV i PALB + IA	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. ka kulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 6.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 6.1
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6 (str. 27)
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 12
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 12

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

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

- Medline (przez PubMed) [81],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych) [82],
- DARE (*Database of Abstracts of Review of Effects*; wyszukanie przez CRD. *Centre for Reviews and Dissemination*) [83],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [84],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [85],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [86],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [87],
- CL (*Cochrane Library*) [88],
- AOTMiT [68].

Kryteria włączenia/wykluczenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 164).

Tabela 164.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ○ Analizy ekonomiczne; ○ Interwencja – RBC; ○ Populacja z zaawansowanym rakiem piersi; ○ Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię; ○ Raportowane wielkości efektów zdrowotnych. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; ○ Interwencja inna niż RBC; ○ Jedynie dane dotyczące kosztów.

Przeszukania przeprowadzono w dniu 6 września 2019 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 165, Tabela 166).

Tabela 165.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane Library

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	PubMed	CL
#1	ribociclib OR Kisqali OR rybocyklib	264	144

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	PubMed	CL
#2	"breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast tumors" OR "breast tumour" OR "breast tumours" OR "breast neoplasms" OR "breast neoplasm" OR "breast carcinoma" OR "breast malignancy" OR "mammary carcinoma" OR "mammary carcinomas" OR "mammary neoplasm" OR "mammary neoplasms"	376001	34819
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1193342	61752
#4	#1 AND #2 AND #3	16	5
Data wyszukania: 6 września 2019			

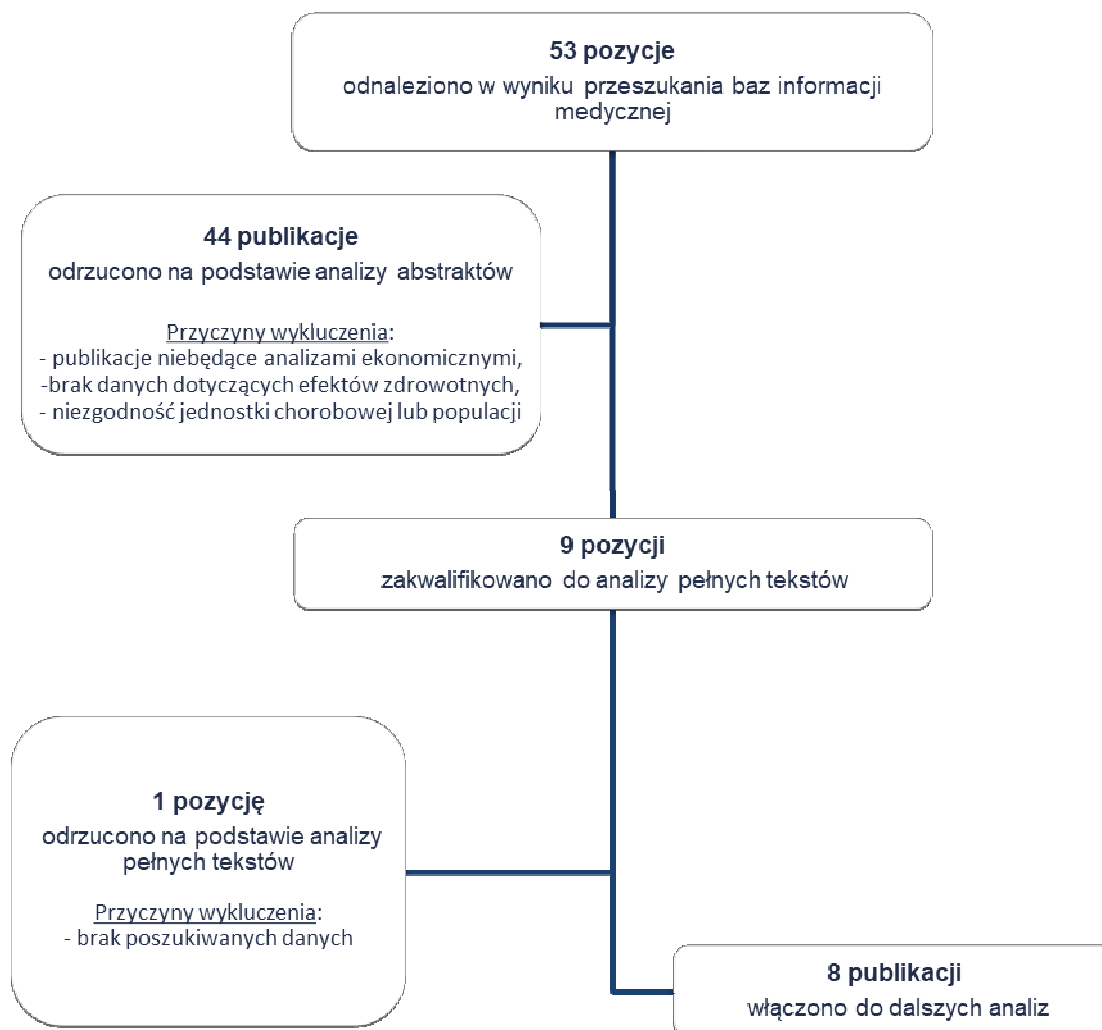
Tabela 166.

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

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników						
		CEAR	DARE	ISPOR	CADTH	NICE	SMC	AOTMiT
#1	Ribociclib / Rybocykl b	2	5	9	7	9	3	2
Data wyszukania: 6 września 2019								

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono we wszystkich bazach łącznie 58 publikacji, w tym 5 duplikatów. Na podstawie analizy abstraktów odnalezionych w bazie Pubmed oraz Cochrane Library odrzucono 14 publikacji, a 4 włączono do analizy pełnych tekstów. W wyniku przeszukania pozostałych baz danych do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji, z czego jedną odrzucono ze względu na brak informacji o uzyskanych efektach zdrowotnych. Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji analiz ekonomicznych (Rysunek 31).

Rysunek 31.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych pod kątem analiz ekonomicznych dla badanej interwencji



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z zaawansowanym rakiem piersi przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed (w tym Medline). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 9 września 2019. Uwzględniono terminy ograniczające populację do pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukanie do badań oceniających jakość życia.

Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 167, Tabela 168).

Tabela 167.

Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi w bazie PubMed

L,p,	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast tumors" OR "breast tumour" OR "breast tumours" OR "breast neoplasms" OR "breast neoplasm" OR "breast carcinoma" OR "breast malignancy" OR "mammary carcinoma" OR "mammary carcinomas" OR "mammary neoplasm" OR "mammary neoplasms"	376 129
#2	metastatic OR metastas* OR advanced OR secondary OR inoperable OR "stage 4" OR "stage IV" OR "stage 3" OR "stage III" OR "stage IIIB" OR "stage IIIC"	1 780 047
#3	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	23 419
#4	#1 AND #2 AND #3	106

Data przeszukania: 09.09.2019

Tabela 168.

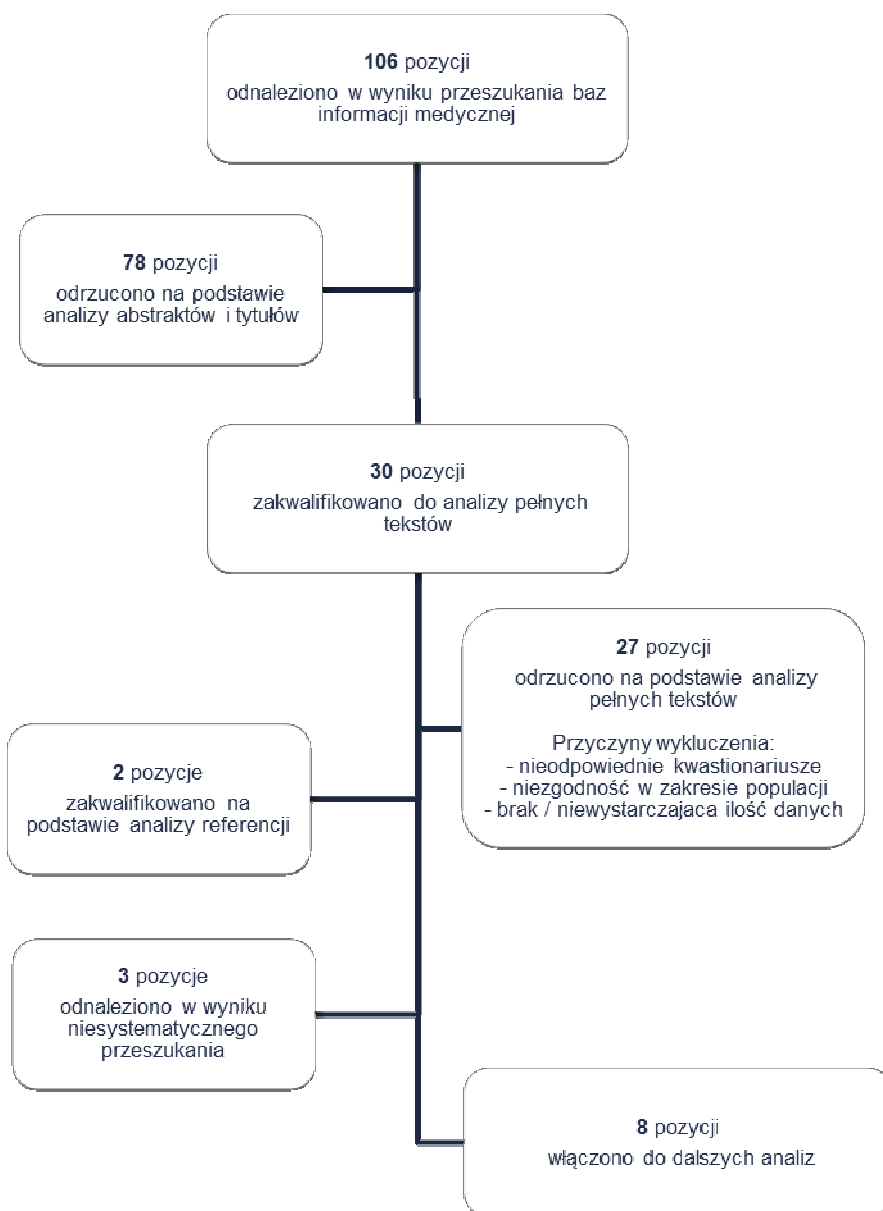
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ○ Populacja z zaawansowanym rakiem piersi; ○ Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; ○ Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>; ○ Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Badana populacja <10 pacjentów; ○ Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; ○ Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; ○ Brak możliwości implementacji danych w modelu.

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono łącznie 106 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 30 pozycji. Na podstawie referencji włączono do dalszej analizy dwie publikacje. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 28 pozycji. Dodatkowo, w wyniku niesystematycznego przeszukania włączono do analizy 3 pozycje. Finalnie do analizy włączono 8 publikacji raportujących użyteczności dla stanów zdrowia w zaawansowanym raku piersi.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych (Rysunek 32).

Rysunek 32.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia



Powód odrzucenia poszczególnych publikacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 169).

Tabela 169,
Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia

Źródło	Powód odrzucenia
Im 2019 [89]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Garrison 2019 [90]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu lub na podstawie referencji
Forsythe 2018 [91]	Przegląd systematyczny
Todo 2018 [92]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Rugo 2018 [93]	Wyniki badania randomizowanego

Źródło	Powód odrzucenia
Lemieux 2018 [94]	Badanie randomizowane
Wood 2017 [95]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Rautalin 2018 [96]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Hagiwara 2018 [97]	Populacja innej rasy niż kaukaska
Jarkovsky 2017 [98]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Ogorevc 2017 [99]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Wallwiener 2016 [100]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Shiroiwa 2017 [101]	Populacja innej rasy niż kaukaska
Hao 2016 [102]	Przegląd systematyczny
Hildebrandt 2014 [103]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Kuchuk 2013 [104]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Frederix 2013 [105]	Niezgodność populacji
Reed 2012 [106]	Przegląd, brak adekwatnych publikacji w referencjach
Slovacek 2009 [107]	Niezgodność populacji
Slovacek 2010 [108]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Zhou 2009 [109]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Dranitsaris 2009 [110]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Lidgren 2007 [111]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Schleinitz 2006 [112]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Milne 2006 [113]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Perez 2001 [114]	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu
Dranistar 2000 [115]	Analiza ekonomiczna

A.2. Parametry modelu

Zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności znajduje się na zakładkach *PSA_Inputs* oraz *Variables* w dołączonych do analizy plikach obliczeniowych. Na zakładce *PSA_Inputs* znajdują się parametry, które uwzględniano w probabilistycznej analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności, natomiast na zakładce *Variables* znajdują się wszystkie parametry modelu.

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 170.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Wan 2018 [72]	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+, HER2-, zaawansowanym rakiem piersi	RBC + LTR vs LTR	DES (ang. <i>discrete event simulation</i>)	b.d.	Chiny, Płatnika publicznego	LY: RBC + LTR: 3,593 LTR: 0,631 QALY: RBC + LTR: 2,293 LTR: 0,451	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Mistry 2018 [73]	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+, HER2-, zaawansowanym/prze rzutowym rakiem piersi	RBC + LTR vs PALB + LTR RBC + LTR vs LTR	CEA/CUA	Dożywotni (40-letni), 1 miesiąc	USA, <i>Third-party health insurance</i>	LY: RBC + LTR: 6,46 PALB + LTR: 4,64 LTR: 4,04 QALY: RBC + LTR: 3,07 PALB + LTR: 2,99 LTR: 2,38	Koszty i efekty zdrowotne: 3%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Zhang 2019 [71]	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+, HER2-, zaawansowanym rakiem piersi	RBC + LTR vs LTR RBC + LTR vs PALB + LTR	<i>Partitioned-survival model</i>	Dożywotni, 4 tygodnie	USA	LY: LTR: 3,47 RBC + LTR: 4,27 PALB +LTR: 3,77 QALY: LTR: 2,08 RBC + LTR: 2,94 PALB +LTR: 2,56	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Galve-Calvo 2018 [74]	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+, HER2- zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, uprzednio nieleczone	RBC + LTR vs PALB + LTR	CEA/CUA	15-letni	Hiszpania, Płatn ka publicznego	LY: RBC + LTR: 4,474 PALB + LTR: 4,037 QALY: RBC + LTR: 3,313 PALB + LTR: 3,028	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Suri 2017 [75]	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+, HER2- zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi	RBC + LTR vs PALB + LTR	<i>Partitioned-survival model</i>	Dożywotni, 1 miesiąc	USA, <i>Third-party health insurance</i>	QALY: RBC + LTR: 3,07 PALB + LTR: 2,99	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Hettle 2017 [76]	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+, HER2- zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi	RBC + LTR vs PALB + LTR	CEA/CUA	Dożywotni (40-letni), 1 miesiąc	UK, Płatn ka publicznego	QALY: RBC + LTR: 3,08 PALB + LTR: 2,85	Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%
CADTH 2018 [77]	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+, HER2- zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, uprzednio nieleczone	RBC + LTR vs LTR	<i>Partitioned-survival model</i>	15-letni	Kanada, Płatnika publicznego	LY: RBC vs LTR: 2,141 QALY: RBC vs LTR: 1,699	Koszty i efekty zdrowotne: b.d.

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE TA496 [17]	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z ER+, HER2-zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, uprzednio nieleczone	RBC + LTR vs LTR	CEA/CUA	Dożywotni (40-letni)	UK, Płatnik publiczny	QALY: RBC + LTR vs LTR: 0,88	Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%

bd -brak danych

A.4. Koszty jednostkowe leków

Koszty poszczególnych schematów terapii zaawansowanego raka piersi wyznaczono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. [10], danych z komunikatów DGL dotyczących kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. Ceny leków refundowanych w ramach wykazu otwartego oszacowano w oparciu o dane za okres od lipca 2018 do czerwca 2019 roku, natomiast ceny leków z katalogu chemioterapii ustalono na poziomie średniego kosztu rozliczenia w miesiącu lipcu z komunikatu DGL, a dla substancji czynnych, których nie wyszczególniono we wspomnianym komunikacie, średni koszt wyznaczono w oparciu o dane za okres od kwietnia 2018 do marca 2019 roku.

Tabela 171.
Ceny leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi – lista A.1.

Substancja czynna	Preparat	Dawka, opakowanie	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ	Cena za mg – NFZ – DGL	Cena za mg – pacjent
Tamoxifenum	Nolvadex D	20 mg; 30 tabl.	18,88 zł	13,94 zł	4,94 zł	13,94 zł	0,02 zł	0,02 zł	0,01 zł
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS	20 mg; 30 tabl.	13,94 zł	13,94 zł	0,00 zł	13,94 zł	0,02 zł	0,02 zł	0,00 zł
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz	0,02 g; 30 tabl.	13,89 zł	13,89 zł	0,00 zł	13,89 zł	0,02 zł	0,02 zł	0,00 zł
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish	1 mg; 28 tabl.	51,24 zł	51,24 zł	0,00 zł	51,24 zł	1,83 zł	1,92 zł	0,00 zł
Anastrozolum	Anastrozol Teva	1 mg; 28 szt.	58,28 zł	53,10 zł	5,18 zł	53,10 zł	1,90 zł	1,93 zł	0,19 zł

Substancja czynna	Preparat	Dawka, opakowanie	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ	Cena za mg – NFZ – DGL	Cena za mg – pacjent
Anastrozolum	Anastrozol Teva	1 mg; 28 szt.	48,64 zł	48,64 zł	0,00 zł	48,64 zł	1,74 zł	1,74 zł	0,00 zł
Anastrozolum	Anastrozol Teva	1 mg; 28 szt.	52,04 zł	52,04 zł	0,00 zł	52,04 zł	1,86 zł	1,86 zł	0,00 zł
Anastrozolum	Apo-Nastrol	1 mg; 28 tabl.	59,81 zł	53,10 zł	6,71 zł	53,10 zł	1,90 zł	1,94 zł	0,24 zł
Anastrozolum	Arimidex	1 mg; 28 tabl.	82,80 zł	53,10 zł	29,70 zł	53,10 zł	1,90 zł	1,95 zł	1,06 zł
Anastrozolum	ATROZOL	1 mg; 28 tabl.	58,85 zł	53,10 zł	5,75 zł	53,10 zł	1,90 zł	1,93 zł	0,21 zł
Anastrozolum	Egistrozol	1 mg; 28 tabl.	63,16 zł	53,10 zł	10,06 zł	53,10 zł	1,90 zł	1,94 zł	0,36 zł
Exemestanum	Etadron	25 mg; 30 tabl.	77,07 zł	56,89 zł	20,18 zł	56,89 zł	0,08 zł	0,08 zł	0,03 zł
Exemestanum	Glandex	25 mg; 30 tabl.	75,16 zł	56,89 zł	18,27 zł	56,89 zł	0,08 zł	0,08 zł	0,02 zł
Exemestanum	Symex	25 mg; 30 tabl.	75,16 zł	56,89 zł	18,27 zł	56,89 zł	0,08 zł	0,08 zł	0,02 zł
Letrozolum	AROMEK	2,5 mg; 30 tabl.	56,89 zł	56,89 zł	0,00 zł	56,89 zł	0,76 zł	0,77 zł	0,00 zł
Letrozolum	Clarzole	2,5 mg; 30 tabl.	62,56 zł	56,89 zł	5,67 zł	56,89 zł	0,76 zł	0,77 zł	0,08 zł
Letrozolum	Etruzil	2,5 mg; 30 tabl.	63,47 zł	56,89 zł	6,58 zł	56,89 zł	0,76 zł	0,77 zł	0,09 zł
Letrozolum	LAMETTA	2,5 mg; 30 tabl.	60,86 zł	56,89 zł	3,97 zł	56,89 zł	0,76 zł	0,77 zł	0,05 zł
Letrozolum	Letrozole Apotex	2,5 mg; 30 szt.	64,37 zł	56,89 zł	7,48 zł	56,89 zł	0,76 zł	0,77 zł	0,10 zł
Letrozolum	Letrozole Bluefish	2,5 mg; 30 tabl.	54,62 zł	54,62 zł	0,00 zł	54,62 zł	0,73 zł	0,77 zł	0,00 zł
Letrozolum	Lortanda	2,5 mg; 30 szt.	61,99 zł	56,89 zł	5,10 zł	56,89 zł	0,76 zł	0,78 zł	0,07 zł
Letrozolum	Symletrol	2,5 mg; 30 szt.	59,04 zł	56,89 zł	2,15 zł	56,89 zł	0,76 zł	0,78 zł	0,03 zł
Goserelinum	Reseligo	3,6 mg; 1 szt.	175,20 zł	175,20 zł	3,20 zł	172,00 zł	47,78 zł	49,16 zł	0,89 zł
Goserelinum	Xanderla	3,6 mg; 1 amp.-strz.	180,19 zł	175,20 zł	8,19 zł	172,00 zł	47,78 zł	49,21 zł	2,28 zł
Goserelinum	Zoladex	3,6 mg; 1 amp.-strz.	260,25 zł	175,20 zł	88,25 zł	172,00 zł	47,78 zł	49,15 zł	24,51 zł

Tabela 172.

Ceny leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi – chemioterapia – komunikat DGL z dnia 2. października 2019 roku

Substancja	Cena za 1 mg NFZ - DGL
Fulvestrantum	3,33 zł
Doxorubicinum	0,65 zł
Paclitaxelum	0,39 zł
Docetaxelum	0,76 zł
Capecitabinum	0,00 zł
Vinorelbinum inj	2,12 zł
Cisplatinum	0,52 zł
Gemcitabinum	0,05 zł
Fluorouracilum	0,01 zł

Tabela 173.

Ceny leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi – chemioterapia – katalog C

Substancja czynna	Nazwa i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ	Cena za mg – NFZ – DGL
Fulvestrantum	Faslodex, 250 mg/5ml, 2 amp.-strz. a 5 ml+2igły z syst.osł.	2 700,00	2 835,00	2 835,00	5,67 zł	-
Doxorubicinum	Adr blastina PFS, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	10,93	11,48	11,48	1,15 zł	-
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	36,72	38,56	38,56	0,77 zł	-
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml	8,64	9,07	9,07	0,91 zł	-
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml	41,04	43,09	43,09	0,86 zł	-
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml	82,08	86,18	86,18	0,86 zł	-
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml	164,16	172,37	172,37	0,86 zł	-
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	61,56	64,64	64,64	0,65 zł	-

Substancja czynna	Nazwa i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ	Cena za mg – NFZ – DGL
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25ml	30,24	31,75	31,75	0,64 zł	-
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	6,7	7,04	7,04	0,70 zł	-
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	15,66	16,44	16,44	0,82 zł	-
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	120,96	127,01	127,01	0,64 zł	-
Capecitabinum	Capecitabine Accord, 150 mg, 60 szt.	74,52	78,25	68,04	0,01 zł	-
Capecitabinum	Capecitabine Accord, 300 mg, 60 szt.	149,04	156,49	136,08	0,01 zł	-
Capecitabinum	Capecitabine Accord, 500 mg, 120 szt.	432	453,6	453,6	0,01 zł	-
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, 150 mg, 60 szt.	75,49	79,26	68,04	0,01 zł	-
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, 500 mg, 120 szt.	503,28	528,44	453,6	0,01 zł	-
Capecitabinum	Ecansya, 500 mg, 120 tabl.	756	793,8	453,6	0,01 zł	-
Capecitabinum	Ecansya, 150 mg, 60 tabl.	113,4	119,07	68,04	0,01 zł	-
Capecitabinum	Xeloda, 500 mg, 120 tabl.	585,36	614,63	453,6	0,01 zł	-
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	9,03	9,48	9,48	0,95 zł	-
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	42,12	44,23	44,23	0,88 zł	-
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	72,36	75,98	75,98	0,76 zł	-
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	31,32	32,89	32,89	0,66 zł	-
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	6,26	6,57	6,57	0,66 zł	-
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	62,64	65,77	65,77	0,66 zł	-
Cyclophosphamidum inj	Endoxan, 200 mg, 1 fiol.s.subs.	14,58	15,31	11,54	0,06 zł	-
Cyclophosphamidum inj	Endoxan, 1 g, 1 fiol.s.subs.	54,96	57,71	57,71	0,06 zł	-
Cyclophosphamidum p.o.	Endoxan, 50 mg, 50 draż.	72,52	76,15	76,15	0,03 zł	-

Substancja czynna	Nazwa i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ	Cena za mg – NFZ – DGL
Docetaxelum	Docetaxel Accord, 20 mg/ml, 1 fiol. a 8 ml	259,2	272,16	272,16	1,70 zł	-
Docetaxelum	Docetaxel Accord, 20 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml	32,4	34,02	34,02	1,70 zł	-
Docetaxelum	Docetaxel Accord, 20 mg/ml, 1 fiol. a 4 ml	129,6	136,08	136,08	1,70 zł	-
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, 20 mg, 1 fiol. a 2 ml	54	56,7	56,7	2,84 zł	-
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, 160 mg, 1 fiol. a 16 ml	432	453,6	453,6	2,84 zł	†
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, 80 mg, 1 fiol. a 8 ml	216	226,8	226,8	2,84 zł	-
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	72,36	75,98	75,98	0,02 zł	-
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, 1000 mg, 1 fiol. a 20 ml	14,57	15,3	15,3	0,02 zł	-
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, 50 mg / ml, 1 fiol. po 20 ml	14,47	15,19	15,19	0,02 zł	†
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	72,36	75,98	75,98	0,02 zł	-
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, 50 mg / ml, 1 fiol. po 10 ml	7,56	7,94	7,94	0,02 zł	-
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, 50 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	3,02	3,17	3,17	0,01 zł	-
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	60,48	63,5	63,5	0,01 zł	-
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	6,05	6,35	6,35	0,01 zł	-
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, 50 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	12,1	12,71	12,71	0,01 zł	-
Gemcitabinum	Gemcitabine Accord, 100 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	118,8	124,74	124,74	0,08 zł	-
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	162	170,1	170,1	0,09 zł	-
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	81	85,05	85,05	0,09 zł	-
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml	17,82	18,71	18,71	0,09 zł	-

Substancja czynna	Nazwa i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ	Cena za mg – NFZ – DGL
Gemcitabinum	Gemsol, 2000 mg, 1 fiol. a 50 ml	205,2	215,46	215,46	0,11 zł	-
Gemcitabinum	Gemsol, 200 mg, 1 fiol. a 5 ml	27	28,35	28,35	0,14 zł	-
Gemcitabinum	Gemsol, 1000 mg, 1 fiol. a 25 ml	102,6	107,73	107,73	0,11 zł	-
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, 300 mg, 1 fiol. a 50 ml	324	340,2	340,2	1,13 zł	-
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, 150 mg, 1 fiol. a 25 ml	145,8	153,09	153,09	1,02 zł	-
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, 100 mg, 1 fiol. a 16,7 ml	108	113,4	113,4	1,13 zł	-
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, 30 mg, 1 fiol. a 5 ml	32,4	34,02	34,02	1,13 zł	-
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml	51,3	53,87	53,87	0,54 zł	-
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, 6 mg/ml, 5 ml	26,46	27,78	27,78	0,93 zł	-
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, 6 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	259,2	272,16	272,16	0,45 zł	-
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	145,8	153,09	153,09	0,51 zł	-
Paclitaxelum	PACLITAXEL KABI, 6 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	72,9	76,55	76,55	0,51 zł	-
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	259,2	272,16	272,16	0,45 zł	-
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, 1 fiol. a 16,7 ml	48,6	51,03	51,03	0,51 zł	-
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	14,58	15,31	15,31	0,51 zł	-
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	72,9	76,55	76,55	0,51 zł	-
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	145,8	153,09	153,09	0,51 zł	-
Vinorelbinum inj	Navelbine, 10 mg/ml, 10 amp. a 5 ml	2646	2778,3	1134	2,27 zł	-
Vinorelbinum inj	Navelbine, 10 mg/ml, 10 amp. a 1 ml	529,2	555,66	226,8	2,27 zł	-
Vinorelbinum inj	Navirel, 10 mg/ml, 10 fiol. a 5 ml	1285,2	1349,46	1134	2,27 zł	-
Vinorelbinum inj	Navirel, 10 mg/ml, 10 fiol. a 1 ml	540	567	226,8	2,27 zł	-
Vinorelbinum inj	Neocitec, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5ml	162	170,1	113,4	2,27 zł	-

Substancja czynna	Nazwa i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]	Cena za mg – NFZ – Obw. MZ	Cena za mg – NFZ – DGL
Vinorelbinum inj	Neocitec, 10 mg/ml, 1 fiol.po 1ml	32,4	34,02	22,68	2,27 zł	-
Vinorelbinum inj	Vinore bine Accord, 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml	108	113,4	113,4	2,27 zł	-
Vinorelbinum inj	Vinore bine Accord, 10 mg/ml, 1 fiol. 1 ml	21,6	22,68	22,68	2,27 zł	-
Vinorelbinum p.o.	Nave bine, 20 mg, 1 kaps.	174,59	183,32	136,08	6,80 zł	9,15 zł
Vinorelbinum p.o.	Nave bine, 30 mg, 1 kaps.	261,88	274,97	204,12	6,80 zł	9,15 zł
Vinorelbinum p.o.	Vinorelbine Alvogen, 20 mg, 1 kaps.	129,6	136,08	136,08	6,80 zł	n.d.
Vinorelbinum p.o.	Vinorelbine Alvogen, 80 mg, 1 kaps.	518,4	544,32	544,32	6,80 zł	n.d.
Vinorelbinum p.o.	Vinorelbine Alvogen, 30 mg, 1 kaps.	194,4	204,12	204,12	6,80 zł	n.d.

n.d. – nie dotyczy (nowy lek na wykazie leków refundowanych)