

# Analiza Ekonomiczna

## Nerlynx<sup>®</sup> (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi  
z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę:  
Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 17 grudnia 2019 r.

## Spis treści

Spis treści .....	3
Wykaz skrótów .....	6
Streszczenie .....	8
ANALIZA EKONOMICZNA .....	12
1 Cel analizy .....	13
2 Problem decyzyjny .....	13
2.1 Populacja .....	13
2.2 Oceniana interwencja .....	14
2.3 Komparatory .....	15
2.4 Efekty zdrowotne .....	16
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Nerlynx oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	20
3.1 Metodyka .....	20
3.1.1 Cel .....	20
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	20
3.1.3 Źródła danych wtórnych .....	20
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	21
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych .....	22
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA .....	24
4 Metodyka analizy ekonomicznej .....	26
4.1 Strategia analityczna .....	26
4.2 Technika analityczna .....	27
4.1 Perspektywa analizy .....	28
4.2 Horyzont czasowy .....	29
4.3 Długość cyklu modelu .....	29
4.4 Dyskontowanie .....	30
4.5 Struktura modelu ekonomicznego .....	30
4.6 Główne źródła danych w modelu .....	33
4.7 Parametry kliniczne modelu .....	35
4.7.1 Wyjściowa charakterystyka kohorty .....	35

4.7.2	Modelowanie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) .....	36
4.7.3	Modelowanie przeżycia całkowitego .....	44
4.7.3.1	Przeżycie całkowite po wystąpieniu wznowy raka piersi .....	44
4.7.3.2	Ryzyko zgonu w pozostałych stanach zdrowotnych (innych niż wznowa uogólniona) .....	48
4.7.3.3	Modelowany przebieg przeżycia całkowitego .....	49
4.7.4	Struktura występowania wznów miejscowych i uogólnionych.....	50
4.7.5	Modelowanie wznowy miejscowej.....	51
4.7.6	Modelowanie wznowy uogólnionej.....	52
4.7.7	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	52
4.8	Użyteczności stanów zdrowia .....	54
4.8.1	Przegląd systematyczny użyteczności .....	54
4.8.1.1	Cel.....	54
4.8.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych .....	54
4.8.2	Użyteczności przyjęte w modelu .....	67
4.9	Analiza kosztów .....	72
4.9.1	Koszt neratynibu .....	72
4.9.2	Koszty podania neratynibu .....	74
4.9.3	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii .....	75
4.9.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	76
4.9.5	Koszty profilaktyki przeciwbiegunkowej.....	77
4.9.6	Koszty uzupełniającego leczenia hormonalnego.....	78
4.9.7	Koszty leczenia wznowy miejscowej raka piersi .....	80
4.9.8	Koszty leczenia wznowy uogólnionej .....	81
4.9.9	Koszty monitorowania w stanach zdrowotnych.....	87
5	Walidacja modelu.....	89
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu .....	89
5.2	Walidacja konwergencji.....	90
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	90
6	Zestawienie parametrów modelu .....	94
6.1	Analiza podstawowa .....	94
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	96
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	99
7	Wyniki analizy podstawowej .....	102

7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	102
7.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności.....	104
7.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	104
7.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	105
7.3	Wyniki analizy progowej .....	105
8	Wyniki analizy wrażliwości .....	106
8.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	106
8.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	107
8.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	112
8.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) .....	117
8.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS .....	117
8.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS .....	119
9	Ograniczenia analizy.....	121
10	Dyskusja .....	123
11	Wnioski końcowe.....	126
12	Załączniki.....	129
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	129
12.2	Wnioskowany program lekowy .....	130
12.3	Porównanie hazardów iDFS w badaniach RCT z umieralnością ogólną kobiet .....	134
12.4	Tablice trwania życia .....	135
	Spis Tabel .....	137
	Spis Wykresów .....	139
	Piśmiennictwo.....	141

## Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AIC	kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
bd.	brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEAC	krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z ang. <i>Cost-effectiveness Acceptability Curve</i> )
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dobową dawką leku (z ang. <i>defined daily dose</i> )
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>disease-free survival</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ER	receptor estrogenowy (z ang. <i>estrogen receptor</i> )
ERG	Komitet Oceniający i Grupa Oceniająca Dowody (z ang. <i>Evidence Review Group</i> )
HER2	receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HR+	Obecność receptorów hormonalnych (z ang. <i>hormone-receptor positive</i> )
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HT	hormonoterapia
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IBS	zintegrowany wskaźnik Briera (z ang. <i>Integrated Brier Score</i> )
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
iDFS	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (z ang. <i>invasive disease-free survival</i> )
IHC	badanie immunohistochemiczne (z ang. <i>immunohistochemistry</i> )

ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Lap+Kap	Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i> )
mBC	rak piersi z przerzutami odległymi (z ang. <i>metastatic breast cancer</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. <i>pathologic complete response</i> )
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i> )
PDRS	przeżycie po wystąpieniu wznowy uogólnionej (z ang. <i>post-distant recurrence survival</i> )
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PERT+TRAS+DOC	Schemat leczenia neratynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem
PgR	receptor progesteronowy (z ang. <i>progesterone receptor</i> )
PH	proporcjonalność hazardów (z ang. <i>proportional hazards</i> )
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	perspektywa płatnika publicznego
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
PSM	model podzielonego przeżycia (z ang. <i>partitioned survival model</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RDI	względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i> ).
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RTH	radioterapia
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
TRAS	trastuzumab
TRAS adj.	leczenie uzupełniające z zastosowaniem trastuzumabu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WTP	gotowość do zapłaty (z ang. <i>willingness to pay</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anti-HER2 mniej niż rok temu.

Analiza została wykonana na zlecenie Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”.

### Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny autorstwa RTI Health Solutions, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich w zakresie oszacowania kosztów i zużytych zasobów, użyteczności, dyskontowania i progu opłacalności.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD *Nerlynx 2019*), wykorzystując schemat

PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowiły dorosłe pacjentki z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (status receptorów ER-dodatni i (lub) PgR-dodatni) i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, które zakończyły leczenie uzupełniające z zastosowaniem terapii anti-HER2 mniej niż rok temu. Populacja rozważana w analizie jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym przez EMA (ChPL *Nerlynx*), jak również z kryteriami włączenia do leczenia neratynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie neratynibu (produkt leczniczy *Nerlynx*) w dawce dobowej 240 mg przez okres jednego roku, ≤1 rok od ukończenia uzupełniającego leczenia opartego na trastuzumabie. Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto standardową opiekę bez stosowania terapii anti-HER2, tj. monitorowanie pacjentek i stosowanie uzupełniającej hormonoterapii. Uwzględniony komparator jest zgodny z postępowaniem w ramieniu placebo, stanowiącym grupą kontrolną dla neratynibu w rejestracyjnym badaniu RCT (badanie *ExteNET*). Hormonoterapia uzupełniająca hormonowrażliwego raka piersi z zastosowaniem tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy (anastrozol, letrozol) stanowi również praktykę kliniczną refundowaną w Polsce w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (zał. A1 do MZ 23/10/2019).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) reprezentujące najważniejsze stany zdrowotne związane z rozważanym problemem zdrowotnym: czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, czas przeżycia po wystąpieniu wznowy raka piersi, jakość życia związaną ze zdrowiem



(użyteczność) oraz częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia neratynibu, jak również użyteczności w stanie wolnym od choroby, pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *ExteNET*, włączonego do analizy efektywności klinicznej leku Nerlynx (AKL *Nerlynx* 2019).

Wykorzystany model miał strukturę modelu Markowa, z wyróżnionymi stanami zdrowotnymi obejmującymi zarówno fazę wczesnego raka piersi (iDFS; wznova miejscowa; remisja po leczeniu wznovy miejscowej, jak i choroby zaawansowanej (po wystąpieniu wznovy uogólnionej). Modelowanie przeżycia wolnego od wznovy przeprowadzono poprzez ekstrapolację danych iDFS z podgrupy badania *ExteNET* zgodnej z wnioskowaną populacją docelową (pacjentki z obecnością receptorów hormonalnych, poniżej 1 roku od zakończenia leczenia uzupełniającego anty-HER2). W analizie podstawowej przyjęto konserwatywny scenariusz stopniowej utraty skuteczności neratynibu w czasie. Badanie *ExteNET* posłużyło również jako źródło danych przeżycia po wystąpieniu wznovy raka piersi.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (równy 55 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia chorych za ocenianą interwencję, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i podania neratynibu, koszty diagnostyki i monitorowania w programie, koszty profilaktyki przeciwbiegunkowej podczas leczenia neratynibem, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty uzupełniającej hormonoterapii, koszty monitorowania w stanach zdrowotnych oraz koszty leczenia wznovy miejscowej i uogólnionej.

Wnioskowaną cenę (urzędową i efektywną) produktu leczniczego Nerlynx otrzymano od Wnioskodawcy. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS, [REDACTED].

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości (AW): deterministyczną (jedno- i dwukierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną (PSA).

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania neratynibu we wskazaniu leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*).

## Wyniki analizy ekonomicznej

### Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania neratynibu w przedłużonym leczeniu uzupełniającym po uprzedniej terapii uzupełniającej anty-HER2 wynosi [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] wynoszącego 147 tys. zł/QALY.

Inkrementalny efekt zdrowotny netto ocenianej strategii leczenia wynosi 0,73 QALY, [REDACTED] [REDACTED].

### Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania neratynibu w wariacie nieuwzględniającym zaproponowanym instrument dzielenia ryzyka wyniósł [REDACTED] [REDACTED].

Inkrementalny efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem neratynibu wynosi 0,73 QALY, [REDACTED] [REDACTED].

### Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wskazała na względną stabilność wyników modelu. Modyfikacja parametrów w zadanym zakresie zmienności w ramach jedno- i dwukierunkowej AW oraz analizy scenariuszy doprowadziła w większości wariantów do zmian wartości wskaźnika ICUR

w tolerowalnym zakresie +/- 20% wartości z analizy podstawowej. Jedynymi parametrami o większym wpływie na wynik były stopy dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych. W wariacie, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych, wartość ICUR zmniejszyła się o ponad 50%, osiągając kosztową efektywność również w analizie bez uwzględnienia RSS.

Punktowe oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości były zbliżone do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

Przyjmując ustawową wysokość progu opłacalności kosztowej (147 tys. zł/QALY), [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

## Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje na zasadność finansowania ze środków publicznych neratynibu w przedłużonym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Zastosowanie leczenia z udziałem produktu Nerlynx prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego na

poziomie 0,73 QALY, [REDACTED]

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy użyteczności kosztów były wrażliwe na przyjęte stopy dyskontowe (ponad dwukrotnie zmniejszenie ICUR w wariancie bez uwzględnienia dyskontowania). Wpływ zmiany innych parametrów lub założeń analizy na wynik inkrementalny był niewielki lub umiarkowany (<20% zmiana ICUR względem oszacowania podstawowego).

Pomimo istotnego przełomu, jakim było wprowadzenie do schematu leczenia chorych na raka terapii celowanej skierowanej przeciwko HER2 – trastuzumabu, wciąż wysoki odsetek pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi (ok. 25-30%) doświadcza wznowy nowotworu po leczeniu radykalnym. Subpopulacjami o szczególnie wysokim ryzyku wznowy są chore na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, u których stwierdzono wyjściowo zajęcie węzłów chłonnych (cecha N+) lub nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) po zastosowanym leczeniu przedoperacyjnym. W międzynarodowych wytycznych z 2019 roku, bazujących na rekomendacjach uzgodnionych podczas konferencji w St Gallen, podkreślono nadal istniejącą, pomimo znaczących postępów w leczeniu wczesnego raka piersi, istotną potrzebę zwiększenia skuteczności leczenia pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy (*Burstein 2019*). Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji nie ma możliwości dalszej intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego w ocenianej populacji docelowej, poza finansowanym ze środków publicznych podaniem trastuzumabu i ewentualnej kontynuacji hormonoterapii. Zastosowanie przedłużonego leczenia uzupełniającego u pacjentek

z obecnością receptorów hormonalnych prowadzi do dalszego, ponad 40% zmniejszenia ryzyka choroby inwazyjnej lub zgonu w porównaniu z aktualnym standardem postępowania. Z perspektywy ekonomicznej skuteczniejsze leczenie raka we wczesnym stadium pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia chorych, u których nie doszło (lub doszło w starszym wieku) do rozsiewu choroby i przedwczesnej śmierci, a także uniknięcie kosztów kolejnych linii leczenia choroby przerzutowej.

Omówione wyżej okoliczności wskazują, że refundacja neratynibu w ramach przedmiotowego programu lekowego, dającego możliwość dodatkowej redukcji ryzyka wznowy raka piersi po uprzednim leczeniu okołooperacyjnym anty-HER2, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną. Oczekiwane zmniejszenie częstości wznów oznacza jednocześnie zmniejszenie ryzyka zgonu w docelowej populacji pacjentek.

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania neratynibu (produkt leczniczy Nerlynx) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anty-HER2 mniej niż rok temu.

Analiza została wykonana na zlecenie Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w Załączniku 12.2 (str. 130).

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Nerlynx 2019*), w pierwszym etapie oceny ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Nerlynx ze środków publicznych.

### 2.1 Populacja

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Nerlynx wskazany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesną postacią raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych i nadmierną ekspresją/amplifikacją receptora HER2, które zakończyły leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu.

Populację docelową dla produktu leczniczego Nerlynx w ramach wnioskowanego programu lekowego stanowią będą pacjentki z rozpoznaniem histologicznym inwazyjnego raka piersi oraz udokumentowaną obecnością receptorów steroidowych (ER i/lub PgR) oraz nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego. Chore powinny uprzednio przebyć leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym oraz uzupełniające leczenie systemowe z zastosowaniem terapii anty-HER2. Dodatkowo wymagane jest, aby leczenie z zastosowaniem terapii anty-HER2 było zakończone przed upływem mniej, niż 1 roku a chore stosowały uzupełniające leczenie hormonalne.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia neratynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem” przedstawiono w projekcie opisu programu (Załącznik 12.2, str. 130).

Populacja docelowa określona poprzez kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do populacji wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania III fazy (badanie *ExteNET*; główna publikacja: *Martin 2017*), stanowiącego główne źródło danych dotyczących efektywności klinicznej, użyteczności i zużycia zasobów w modelu ekonomicznym. Do badania *ExteNET* włączano pacjentki z wczesnym (st. I-IIIc; po zmianie protokołu: st. II-IIIc), HER2-dodatnim rakiem piersi (potwierdzonym lokalnie na podstawie badań laboratoryjnych), które zakończyły leczenie uzupełniające trastuzumabem. Ostatecznie zarejestrowane wskazania do stosowania neratynibu zawężono do podgrupy pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych (status receptorów hormonalnych ER-dodatni i (lub) PgR-dodatni; *ChPL Nerlynx*), co jest zgodne z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

## 2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą w analizie interwencją jest neratynib (produkt leczniczy Nerlynx), stosowany w przedłużonym leczeniu uzupełniającym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych. Terapię z zastosowaniem neratynibu należy rozpocząć w ciągu pierwszego roku od zakończenia kursu leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem terapii anty-HER2 (przed- i pooperacyjnego lub wyłącznie uzupełniającego). Zalecana dawka produktu leczniczego Nerlynx wynosi 240 mg (sześć tabletek po 40 mg), podawane doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez okres jednego roku.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, w rozważanej populacji docelowej wymagane jest stosowanie uzupełniającego leczenia hormonalnego. Postępowanie to jest zgodne z rejestracyjnym badaniem RCT III fazy (badanie *ExteNET*), w którym dopuszczano i zalecano stosowanie adju-

wantowej hormonoterapii u wszystkich pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych, zarówno w trakcie leczenia neratynibem, jak i w ramieniu komparatora (placebo).

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Nerlynx 2019*).

## 2.3 Komparatory

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

W chwili obecnej refundowanym standardem postępowania w leczeniu pooperacyjnym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi w Polsce jest roczna terapia anty-HER2 z zastosowaniem trastuzumabu. Pacjentki po przebytych leczeniu uzupełniającym opartym na trastuzumabie nie otrzymują dalszego leczenia celowanego anty-HER2, a postępowanie u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych ogranicza się do stosowania uzupełniającej hormonoterapii, obserwacji i wykonywania badań kontrolnych (m.in. mammografii, zalecanej co 6-12 mies. w pierwszych kilku latach po zabiegu; *Jassem 2014*).

W związku z powyższym należy uznać, że komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest standardowa obserwacja bez stosowania terapii anty-HER2, tj. monitorowanie pacjentek i stosowanie uzupełniającej hormonoterapii. Przyjęty komparator jest zgodny z postępowaniem w ramieniu placebo, stanowiącym grupę kontrolną dla neratynibu w rejestracyjnym badaniu RCT (badanie *ExteNET*). Poza standardowym monitorowaniem pacjentek, w badaniu *ExteNET* dopuszczano i zalecano stosowanie adjuwantowego leczenia hormonalnego u chorych z obecnością receptorów hormonalnych, tj. w populacji docelowej niniejszej analizy. Uzupełniająca hormonoterapia wczesnego raka piersi (m.in. anty-estrogeny – tamoksyfen i inhibitory aromatazy – anastrozol i letrozol) jest refundowana w Polsce w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (zał. A1 do *MZ 23/10/2019*).

Dla uproszczenia opisu, w dalszej części analizy komparator określano jako „placebo” (zgodnie z ramieniem kontrolnym badania *ExteNET*), przy czym termin ten należy rozumieć jako obserwację pacjentek (monitorowanie stanu zdrowia i wykonywanie badań diagnostycznych) oraz kontynuację (do 5-10 lat) uzupełniającej hormonoterapii, bez stosowania dalszego leczenia uzupełniającego anty-HER2.

Szczegółowy opis komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Nerlynx 2019*).

## 2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS, z ang. *invasive disease-free survival*), definiowany w badaniu *ExteNET* jako przedział czasowy od randomizacji do pierwszego wystąpienia miejscowej lub regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi w tej samej piersi co choroba pierwotna, wznowy odległej, inwazyjnego raka piersi w drugiej piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny,
- Czas przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*),
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz komparatora w zakresie redukcji ryzyka wznowy choroby lub zgonu (iDFS) pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *ExteNET*, w którym porównano skuteczność kliniczną neratynibu oraz placebo w leczeniu uzupełniającym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi po uprzednim (<1 rok) zakończeniu kursu leczenia okołoperacyjnego opartego na trastuzumabie. Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, jak również wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, w modelu ekonomicznym uwzględniono wyniki skuteczności klinicznej w podgrupie pacjentek z dodatnim statusem receptorów hormonalnych, które ukończyły leczenie uzupełniające mniej niż rok temu (n=670 w ramieniu neratynibu oraz n=664 w ramieniu placebo, co stanowi 47,0% populacji ITT badania *ExteNET*).

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych inter-



wencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (AOTMiT 2016).

## 2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Nerlynx oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

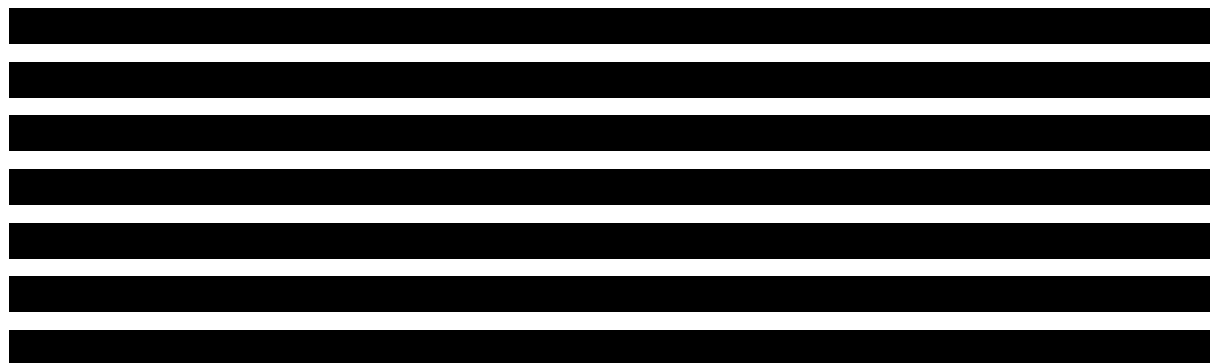
Produkt leczniczy Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, nie jest obecnie finansowany w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych. Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Nerlynx w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”.

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Nerlynx nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (*MZ 23/10/2019*), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (ta sama nazwa międzynarodowa, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, te same wskazania lub przeznaczenia, podobna skuteczność w porównaniu do innego obecnie refundowanego leku). W chwili obecnej nie istnieje grupa limitowa obejmująca produkty lecznicze, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Nerlynx może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej.

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

Zgodnie z Art. 15 ust. 11 *Ustawy 2011*, podstawę limitu w grupie w przypadku leku stosowanego w programie lekowym, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa, stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie

refundacją dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania. Jako że wniosek o objęcie refundacją obejmuje jedną prezentację produktu Nerlynx (180 tabletek powlekanych po 40 mg), w pierwszej decyzji o objęcie refundacją podstawę limitu w grupie wyznaczać będzie produkt leczniczy Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych.



Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nerlynx podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych (neratynib) we wskazaniu leczenia uzupełniającego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	neratynib
Dawka	40 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	180 tabletek powlekanych
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	██████████
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	██████████
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	██████████
Grupa limitowa <sup>4)</sup>	Nowo utworzona grupa limitowa „Neratynib”
Podstawa limitu	Tak
PDD <sup>5)</sup>	240 mg (= 6 tabl. powl. / dobę)
Liczba PDD w opakowaniu	30
Cena hurtowa / PDD	██████████
Wysokość limitu finansowania	██████████
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdro-	██████████

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
wotne	
Koszt dziennej terapii <sup>6)</sup>	[REDACTED]
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i> )	[REDACTED]

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

<sup>3)</sup> Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

<sup>4)</sup> W ramach nowej grupy limitowej obejmującej neratynib.

<sup>5)</sup> W oparciu o dawkowanie zgodne z wnioskowanym programem lekowym i *ChPL Nerlynx*.

<sup>6)</sup> Według ceny zbytu netto i PDD.

## 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

### 3.1 Metodyka

#### 3.1.1 Cel

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

#### 3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

#### 3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 10 grudnia 2019 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nerlynx w leczeniu wczesnego raka piersi – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	cost effectiveness OR pharmacoeconomic OR cost utility OR cost analysis OR economic OR QALY OR ICER OR ICUR	1 007 981
#2	Nerlynx OR neratinib	320
#3	#1 AND #2	4
#4	breast AND (cancer OR carcinoma OR tumor OR tumour)	404 729
#5	#3 AND #4	4

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
Data wyszukiwania: 10 grudnia 2019 r.		

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nerlynx w leczeniu wczesnego raka piersi – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'cost effectiveness' OR pharmacoeconomic OR 'cost utility' OR 'cost analysis' OR economic OR QALY OR ICER OR ICUR	610 865
#2	Nerlynx OR neratinib	1 754
#3	#1 AND #2	31
#4	breast AND (cancer OR carcinoma OR tumor)	648 626
#5	#3 AND #4	27
Data wyszukiwania: 10 grudnia 2019 r.		

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nerlynx w leczeniu adjuwantowym raka piersi – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'cost effectiveness' OR pharmacoeconomic OR 'cost utility' OR 'cost analysis' OR economic OR QALY OR ICER OR ICUR	50 657
#2	Nerlynx OR neratinib	90
#3	#1 AND #2	1
#4	breast AND (cancer OR carcinoma OR tumor)	37 118
#5	#3 AND #4	1
Data wyszukiwania: 10 grudnia 2019 r.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 32 publikacje, które zostały poddane analizie.

### 3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością receptorów hormonalnych, po ukończonym leczeniu uzupełniającym z zastosowaniem terapii anty-HER2,
- Interwencja: neratynib,
- Komparator: dowolny;

- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych.

Kryteria wyłączenia badań:

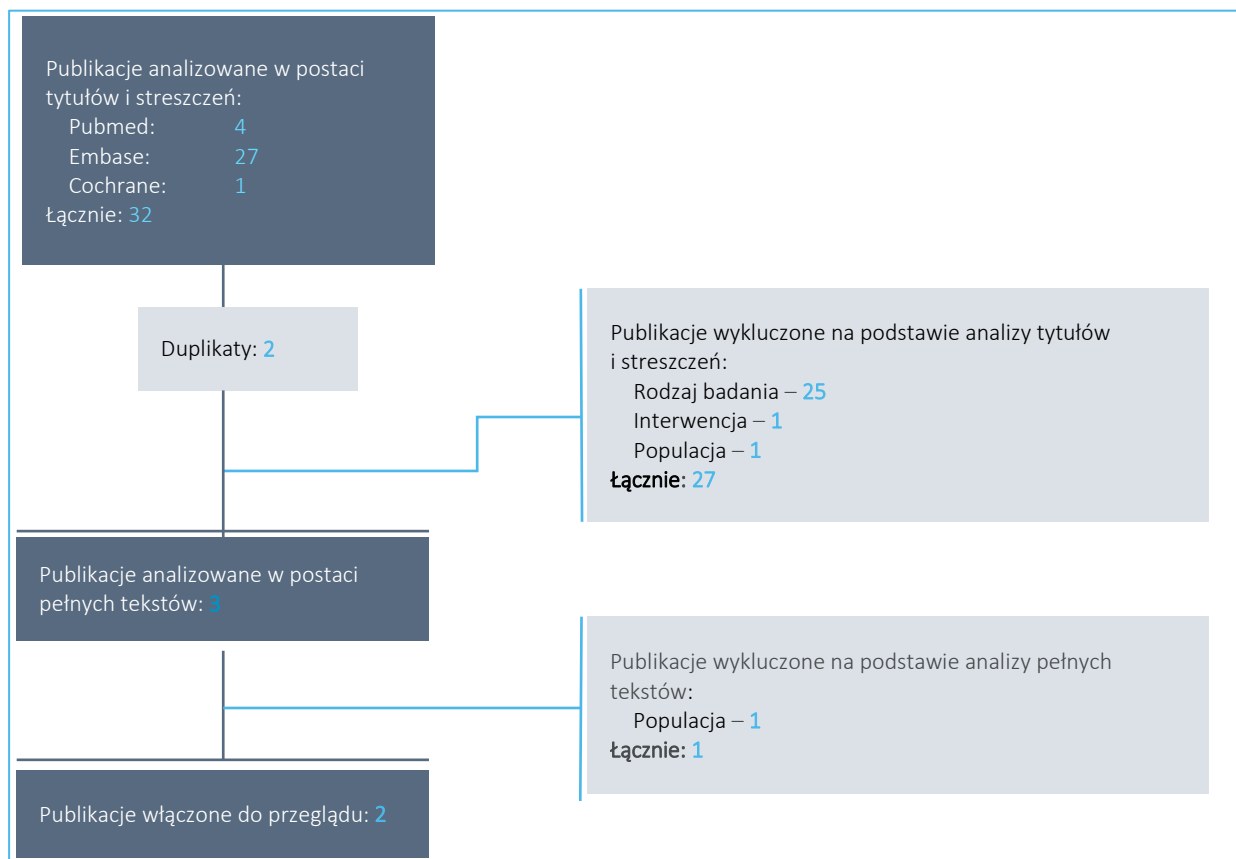
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

## 3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 32 publikacje. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

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

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nerlynx.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedną analizę kosztów użyteczności neratynibu z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, opisaną w publikacji pełnotekstowej (*Schwartz 2019*) oraz w formie abstraktu konferencyjnego (*Schwartz 2019a*). Na etapie analizy tytułów i streszczeń oraz na podstawie analizy pełnych tekstów wykluczono ponadto dwie analizy ekonomiczne (*Schwartz 2018* i *Hancock 2018*), w których przedstawiono wyniki jedynie dla populacji łącznej (ITT) badania *ExteNET*, bez odniesienia się do podgrupy z obecnością receptorów hormonalnych, zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem oraz populacją docelową niniejszej analizy. Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki włączonej analizy ekonomicznej oraz wyniki analizy w populacji docelowej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki i wyniki analiz włączonych do przeglądu.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Schwartz 2019; Schwartz 2019a</i> (Stany Zjednoczone)	<p>Populacja: zgodna z populacją ITT badania <i>ExteNET</i>; średni wiek wyjściowy kohorty – 50 lat; w ramach analizy scenariuszy uwzględniono dodatkowo subpopulację zgodną z zarejestrowanym wskazaniem (pacjentki z obecnością receptorów hormonalnych)</p> <p>Typ analizy: CUA,</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego,</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa z trzema stanami zdrowotnymi (stan wolny od choroby; nawrót raka piersi; zgon); długość cyklu modelu – 1 miesiąc</p> <p>Horyzont: dożywotni (50 lat),</p> <p>Dyskontowanie: 3% dla kosztów oraz efektów,</p> <p>Użyteczności: z badania <i>ExteNET</i> (stan wolny od choroby); publikowana literatura (wznowa raka piersi),</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie <i>ExteNET</i>,</p> <p>Próg opłacalności: przedział od \$50 000/QALY do \$200 000/QALY.</p>	Neratynib vs. placebo (brak dodatkowego leczenia po leczeniu adjuwantowym trastuzumabem)	<p>Subpopulacja z obecnością receptorów hormonalnych (wyniki przedstawione w ramach analizy wrażliwości)</p> <p><u>ICUR</u>: \$275 311/QALY</p> <p><u>Inkrementalne QALY</u>: 0,59</p> <p><u>Inkrementalne koszty</u>: 162 839/QALY</p> <p><u>Prawdopodobieństwo opłacalności</u> neratynibu: 19,9% (przy progu \$100 000), 31,2% (przy progu \$150 000)</p>

<sup>1)</sup> Dostępny był jedynie abstrakt konferencyjny zawierający skróte omówienie metodyki oraz wyników analizy,

<sup>2)</sup> Autorzy nie sprecyzowali jaki typ leczenia adjuwantowego zastosowano w ramieniu komparatora.

Porównanie metodyki oraz wyników odnalezionego badania z przeprowadzoną analizą przedstawiono w rozdziale Dyskusja (Rozdział 10, str. 123).

### 3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Nerlynx w leczeniu pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Nerlynx 2019*):

- *Scottish Medicines Consortium* (SMC);
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE);
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG);
- *Haute Autorite de Sante* (HAS);
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH);



- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

W poniższej tabeli podsumowano metodykę oraz główne wyniki analiz ekonomicznych ocenianych przez agencje HTA.

Tabela 6. Wybrane wyniki analiz Wnioskodawcy ocenianych przez inne agencje HTA.

Agencja HTA (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>PBAC (Australia) *</i>	<p>Populacja: pacjentki z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu,</p> <p>Typ analizy: CUA,</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego,</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa z następującymi stanami zdrowotnymi: stan wolny od choroby, wznowa miejscowa, wznowa uogólniona, zgon;; długość cyklu modelu – 1 miesiąc</p> <p>Horyzont: dożywotni (55 lat),</p> <p>Dyskontowanie: 3% dla kosztów oraz efektów,</p> <p>Użyteczności: z badania <i>ExteNET</i> (stan wolny od choroby); publikowana literatura (nawrót raka piersi),</p> <p>Źródło danych dotyczących przeżycia: podgrupa HR+ badania <i>ExteNET</i> (pierwsze 5,25 lat), badanie <i>HERA</i> (5,25-8,5 lat), umieralność w populacji ogólnej (&gt;8,5 lat)</p> <p>Próg opłacalności: b.d.</p>	Neratynib vs. brak dodatkowego leczenia po leczeniu adjuwantowym trastuzumabem	<p><u>ICUR</u>: b.d. (informacja niejawna)</p> <p><u>Inkrementalne QALY</u>: 0,70</p> <p><u>Inkrementalne koszty</u>: b.d. (informacja niejawna).</p>
<i>CADTH (Kanada) **</i>	<p>Populacja: pacjentki z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu,</p> <p>Typ analizy: CUA (QALY), CEA (LYG),</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego,</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa z następującymi stanami zdrowotnymi: stan wolny od choroby (iDFS), wznowa miejscowa, remisja po wznowie miejscowej, wznowa uogólniona, zgon;; długość cyklu modelu – 1 miesiąc</p> <p>Horyzont: dożywotni (55 lat),</p> <p>Dyskontowanie: 3% dla kosztów oraz efektów,</p> <p>Użyteczności: z badania <i>ExteNET</i> (stan wolny od choroby); publikowana literatura (nawrót raka piersi),</p> <p>Źródło danych dotyczących przeżycia: podgrupa HR+ badania <i>ExteNET</i> (pierwsze 12 lat w ramieniu neratynibu i 16 lat w ramieniu placebo), następnie umieralność w populacji ogólnej</p> <p>Próg opłacalności: \$50 000/QALY</p>	Neratynib vs. brak dodatkowego leczenia po leczeniu adjuwantowym trastuzumabem	<p><b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b></p> <p><u>ICUR</u>: \$46 936/QALY</p> <p><u>Inkrementalne QALY</u>: 1,19</p> <p><u>Inkrementalne koszty</u>: \$55 779</p> <p><b>Analiza podstawowa po modyfikacji ERG</b></p> <p><u>ICUR</u>: \$82 326/QALY</p> <p><u>Inkrementalne QALY</u>: 0,74</p> <p><u>Inkrementalne koszty</u>: \$60 759</p>

Agencja HTA (kraj)	Metodyka	Porównanie	Wynik
NICE (Anglia, Walia) ***	<p>Populacja: pacjentki z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu,</p> <p>Typ analizy: CUA (QALY), CEA (LYG),</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego,</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa z następującymi stanami zdrowotnymi: stan wolny od choroby (iDFS), wznowa miejscowa, remisja po wznowie miejscowej, wznowa uogólniona, zgon;; długość cyklu modelu – 1 miesiąc</p> <p>Horyzont: dożywni (55 lat),</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów oraz efektów,</p> <p>Użyteczności: z badania <i>ExteNET</i> (stan wolny od choroby); publikowana literatura (nawrót raka piersi),</p> <p>Źródło danych dotyczących przeżycia: podgrupa HR+ badania <i>ExteNET</i>, następnie umieralność w populacji ogólnej</p> <p>Próg opłacalności: £50 000/QALY</p>	Neratynib vs. brak dodatkowego leczenia po leczeniu adjuwantowym trastuzumabem	<p><b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b></p> <p>ICUR: £24 585 (bez RSS dla neratynibu; wyniki z RSS niejawne)</p> <p>Inkrementalne QALY: 0,80.</p> <p>Inkrementalne koszty: b.d.</p> <p><b>Analiza podstawowa po modyfikacji ERG</b></p> <p>ICUR: £46 298 (bez RSS dla neratynibu; wyniki z RSS niejawne)</p> <p>Inkrementalne QALY: 0,54</p> <p>Inkrementalne koszty: b.d.</p> <p>Wnioski: Wartość ICUR (zarówno oszacowanie wnioskodawcy, jak i ERG) dla neratynibu nie przekracza progu opłacalności przyjętego w Wielkiej Brytanii</p>

\* Raport dostępny online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/neratinib-psd-march-2019.docx>

\*\* Raport dostępny online pod adresem: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10172NeratinibEBC\\_inEGR\\_NOREDACT-ABBREV\\_Post\\_03Oct2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10172NeratinibEBC_inEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_03Oct2019_final.pdf)

\*\*\* Raport dostępny online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta612/documents/committee-papers>

## 4 Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Nerlynx 2019*,
- Analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania neratynibu w porównaniu z wyłączną obserwacją po leczeniu uzupełniającym z zastosowaniem terapii anty-HER2 (*AKL Nerlynx 2019*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny przygotowany przez firmę RTI Health Solutions, który został zaadaptowany do wa-

runków polskich przez autorów analizy. Model elektroniczny, stanowiący załącznik do niniejszej analizy, sporządzono w arkuszu Microsoft Excel® 2016 z wykorzystaniem języka programowania VBA.

W procesie adaptacji do warunków polskich wprowadzono odpowiednie dane dotyczące następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (dodatkowo uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Dyskontowanie,
- Próg opłacalności.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

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

## 4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (Nerlynx w przedłużonym leczeniu uzupełniającym,  $\leq 1$  rok od zakończenia leczenia adjuwantowego anty-HER2) oraz technologii opcjonalnej (brak dodatkowego leczenia anty-HER2), z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednej uśrednionej pacjentki, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficzej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 147 024 zł (*GUS 29/10/2019*).

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *ExteNET* przeprowadzono porównanie dwóch interwencji: neratynibu oraz placebo, wykazując wyższą skuteczność ocenianej interwencji w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędowego punktu końcowego – czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS; *Martin 2017*). Oznacza to, że w ramach badania RCT wykazano wyższość ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem (zob. Rozdział 2.3). Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 02/04/2012*).

## 4.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii raka piersi (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

## 4.2 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej jednostki chorobowej wyniki i koszty mogą ujawniać się w ciągu całego życia chorych, w wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Mając na uwadze średni wyjściowy wiek kohorty modelu (51 lat), przyjęto – zgodnie z założeniem modelu globalnego – że modelowanie przebiegu choroby u pacjentek na przestrzeni 55 lat od rozpoczęcia leczenia będzie odpowiadać horyzontowi dożywotniemu. Horyzont 55-letni wydaje się uzasadniony z tego względu, że u większości pacjentek poddanych leczeniu uzupełniającemu anty-HER2 nie nastąpi w przyszłości wznowa raka piersi, w związku z czym oczekiwane dalsze przeżycie znacznej części chorych nie różni się istotnie od populacji ogólnej.

## 4.3 Długość cyklu modelu

Modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w cyklach o długości jednego miesiąca (równego 1/12 roku). Biorąc pod uwagę tempo zmian klinicznych zachodzących u pacjentek, przyjęty cykl obliczeniowy uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia.

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że cykliczne koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu.

## 4.4 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

## 4.5 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszytcie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

W procesie przygotowywania modelu globalnego rozważano szereg alternatywnych technik modelowania przebiegu raka piersi, w tym: modelu podzielonego przeżycia (PSM, z ang. *partitioned survival model*), modelu zakładającego korelację między iDFS a OS oraz modeli opartych na skrajnych scenariuszach (np. założenie braku różnic między interwencjami w zakresie OS lub założenie względnego efektu neratynibu w OS na poziomie iDFS). Powyższe podejścia wiązały się jednak z licznymi ograniczeniami: zastosowanie modelu podzielonego przeżycia wymagało dostępności danych OS w podziale na porównywane interwencje, jednak w momencie przygotowywania analizy dane te pozostawały – zgodnie z protokołem badania *ExteNET* – zaślepienie ze względu na interwencję. Modelowanie przeżycia całkowitego w oparciu o założoną korelację między iDFS a OS charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością ze względu na brak dowodów istnienia silnej korelacji między tymi punktami końcowymi; wykonana w tym celu analiza rozrzutu wyników  $\ln(\text{HR DFS})$  i  $\ln(\text{HR OS})$  dla schematów leczenia okołooperacyjnego zawierających trastuzumab z wszystkich badań klinicznych włączonych do przeglądu Cochrane (*Moja 2012*) wykazała co najwyżej umiarkowaną korelację ( $R=0,2$ ). Z kolei modele oparte na założeniach skrajnych uznano za nierealistyczne: przyjęcie względnej redukcji ryzyka zgonu na poziomie efektowi w zakresie iDFS wydaje się zbyt optymistyczne, gdyż analiza wartości hazardów względnych OS i iDFS dla innych terapii anty-HER w leczeniu uzupełniającym raka piersi (np. trastuzumab, pertuzumab) wskazuje, że efekt w zakresie OS jest zazwyczaj niższy (tj. HR zgonu jest numerycznie wyższy) niż efekt w iDFS. Z drugiej strony, pomimo braku całkowitej korelacji między iDFS a OS, założenie całkowitego braku różnic w przeżyciu całkowitym pomimo wykazanego w badaniu istotnego, 42% zmniejszenia ryzyka choroby inwazyjnej lub zgonu (wynik dla podgrupy badania *ExteNET* zgodnej z populacją docelową analizy, tj. HR+,  $\leq 1$  rok po TRAS adj.), byłoby nazbyt konserwatywne zważywszy,

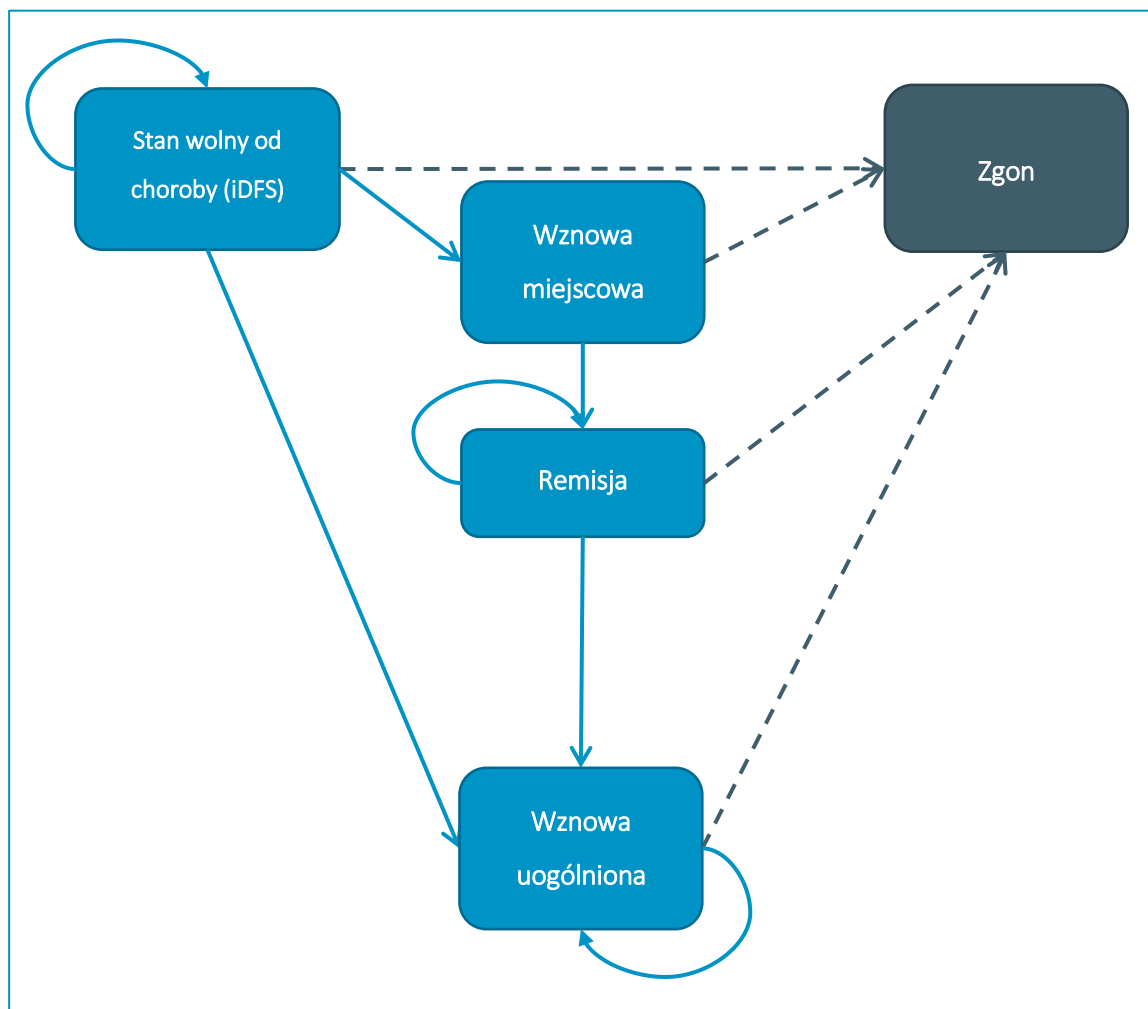
że zgon stanowi jedną ze składowych zdarzeń iDFS (a zatem z definicji występuje częściowa korelacja między tymi punktami końcowymi).

Mając na uwadze ograniczenia powyższych podejść do modelowania, w analizie wykorzystano model Markowa o zbliżonej strukturze do modelu ocenianego przez NICE w ramach oceny zasadności stosowania pertuzumabu w leczeniu uzupełniającego wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w Anglii i Walii (*NICE TA569*). Skonstruowany model posiada pięć głównych stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjentki:

- Stan wolny od choroby inwazyjnej (iDFS, z ang. *Invasive Disease-Free Survival*)
- Nieprzerzutowa wznowa choroby (wznowa miejscowa lub regionalna, rak drugiej piersi); dla uproszczenia, w dalszej części analizy opisywany jako stan wznowy miejscowej,
- Stan remisji po nieprzerzutowej wznowie choroby,
- Wznowa uogólniona (przerzutowa),
- Zgon pacjentki.

Stany zdrowotne zdefiniowane w modelu odpowiadają pierwszo- i drugorzędowym punktom końcowym badania *ExteNET*. Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego raka piersi.



Proporcję kohorty pacjentek przebywającą w każdym ze stanów modelu w kolejnych cyklach oraz możliwe zmiany pomiędzy stanami wyznaczono w następujący sposób:

- Wszystkie pacjentki w momencie rozpoczęcia modelowania znajdują się w stanie wolnym od choroby inwazyjnej (iDFS), co jest zgodne z kryteriami włączenia do terapii neratynibem w badaniu *ExteNET*, jak również we wnioskowanym programie lekowym. W pierwszym roku modelu, pacjentki otrzymują przedłużoną terapię uzupełniającą z zastosowaniem neratynibu (oceniana interwencja) lub nie otrzymują dalszej terapii anty-HER2 (komparator). Chore przebywają w tym stanie zdrowotnym do momentu wystąpienia jednego ze zdarzeń stanowiących składową punktu końcowego iDFS, tj. wznowy lokoregionalnej (do kategorii tej wliczono także raka w drugiej piersi), wznowy uogólnionej lub zgonu, w konsekwencji przechodząc do odpowiedniego stanu zdrowotnego zdefiniowanego w modelu.



- Stan nieprzerzutowej wznowy choroby jest stanem przejściowym, w którym pacjentki znajdują się przez jeden rok (okres ten może być krótszy, jeżeli u pacjentki nastąpi zgon). W trakcie przebywania w tym stanie założono (w analizie podstawowej), że u pacjentek zostanie zastosowane maksymalnie roczne leczenie; po tym czasie pacjentki automatycznie przechodzą do stanu remisji (lub do stanu zgon, jeśli wystąpi wcześniej).
- W stanie remisji zakłada się, że pacjentki są bezobjawowe, a ryzyko zgonu nie odbiega od ryzyka w stanie iDFS. Założono również, że w przypadku pacjentek w tym stanie kolejna wznowa będzie zakwalifikowana jako uogólniona, zaś samo jej ryzyko jest wyższe niż w stanie iDFS.
- Stan wznowy uogólnionej obejmuje okres od wystąpienia przerzutów odległych do zgonu pacjentki. W stanie tym pacjentki mogą otrzymywać leczenie systemowe choroby zaawansowanej (uwzględniono maksymalnie dwie linie leczenia mBC). W odróżnieniu od modelu dla pertuzumabu (*NICE TA569*), w obrębie stanu mBC nie wyróżniano dodatkowo podstanów choroby zaawansowanej (stan przed progresją choroby, odpowiadający w przybliżeniu pierwszej linii leczenia mBC oraz stan po progresji), gdyż nie było to uzasadnione wykorzystanym źródłem danych dotyczących przeżycia po wznowie (zaślepienie dane OS z badania *ExteNET*).
- Stan zgonu jest stanem absorbującym w modelu. Przejście do stanu zgonu jest możliwe z każdego innego stanu, przy czym w modelu założono, że zgon z powodu raka piersi jest poprzedzony uprzednim stwierdzeniem wznowy uogólnionej. Oznacza to, że w każdym stanie zdrowotnym z wyjątkiem stanu wznowy uogólnionej, ryzyko zgonu przyjęto na poziomie umieralności (w danym wieku) w populacji ogólnej kobiet w Polsce. Uzasadnienie tego założenia przedstawiono w dalszych rozdziałach analizy (zob. Rozdział 4.7.3.2).

Każdemu ze stanów zdrowotnych przypisano koszty i użyteczności, które następnie mnożono przez prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach, otrzymując ważone koszty i QALY w każdym cyklu modelu. Całkowite koszty i efekty porównywanych interwencji stanowiły sumę kosztów i QALY zgromadzonych we wszystkich cyklach dożywotniego horyzontu modelu.

Szczegółowe omówienie parametrów modelu związanych ze skutecznością oraz prawdopodobieństwem przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi przedstawiono w Rozdziale 4.6.

## 4.6 Główne źródła danych w modelu

Kluczowym źródłem danych związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania porównywanych interwencji, jak również zużyciem neratynibu i użytecznością w stanie wolnym od choroby,

było rejestracyjne badania RCT III fazy *ExteNET* (główna publikacja: *Martin 2017*), włączone do analizy efektywności klinicznej leku Nerlynx (*AKL Nerlynx 2019*). Jak wspomniano w Rozdziale 2.1, populacja docelowa analizy jest zawężona w stosunku do całkowitej populacji (ITT) badania *ExteNET* – do badania włączano pacjentki zarówno z obecnością jak i bez obecności receptorów hormonalnych, a w początkowym okresie badania (przed późniejszą zmianą w protokole) włączano również pacjentki, które ukończyły leczenie uzupełniające TRAS > 1 rok temu. W związku z powyższym, w modelu wykorzystano w pierwszej kolejności dane pochodzące z podgrupy zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (i kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego), tj. pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych (cecha HR+), ≤ 1 rok po ukończonym leczeniu uzupełniającym z zastosowaniem trastuzumabu. Populacja ta stanowiła 47% wyjściowej populacji ITT badania (1 334 spośród 2 840 pacjentek). Wykorzystane w modelu dane dla ww. subpopulacji są w większości niepublikowane (najważniejsze wyniki dotyczące iDFS przedstawiono w posterze konferencyjnym *Gnant 2018*), jednak były dostępne dla autorów modelu globalnego w formie zagregowanej (np. dane dotyczące ekspozycji na leczenie) lub pierwotnej (np. indywidualne dane pacjentek dotyczące iDFS i EQ-5D).

W modelu wykorzystano ponadto wyniki innego badania randomizowanego dla neratynibu (badanie II fazy *CONTROL*; *Hurvitz 2017*), w którym oceniano częstość występowania biegunki dla różnych schematach profilaktyki przeciwbiegunkowej podczas stosowania neratynibu. W badaniu *ExteNET* nie stosowano rutynowo profilaktyki biegunki, stąd w wariancie podstawowym analizy, zakładającym stosowanie profilaktyki, bardziej zasadne było wykorzystanie danych o częstości biegunki z badania *CONTROL*.

Użyteczności stanów zdrowia innych niż iDFS nie były oceniane w badaniu *ExteNET*, w związku z czym zacerpnięto je z literatury odnalezionej w ramach wykonanego przeglądu systematycznego (zob. Rozdział 4.8.1).

Ceny jednostkowe produktu Nerlynx (oficjalną i efektywną) otrzymano od Wnioskodawcy. Ceny refundowanych produktów leczniczych stosowanych w profilaktyce przeciwbiegunkowej (loperamid), uzupełniającym leczeniu hormonalnym (tamoksyfen, inhibitory aromatazy) i leczeniu systemowym wznowy raka piersi (trastuzumab, pertuzumab, lapatynib, chemioterapia) zacerpnięto z materiałów publikowanych przez NFZ (komunikaty DGL) oraz z aktualnego wykazu leków refundowanych, stanowiącego załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (*MZ 23/10/2019*). Koszty świadczeń ustalono w oparciu o katalogi NFZ z zakresu leczenia szpitalnego (programy lekowe i chemioterapia) oraz ambulatoryjnej opieki zdrowotnej.

Szczegółowe omówienie parametrów modelu, wraz ze źródłami oszacowań, przedstawiono w Rozdziałach 4.7-4.9.

## 4.7 Parametry kliniczne modelu

Koszty oraz efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS, ang. *Invasive Disease-Free Survival*),
- Czas całkowitego przeżycia (OS, ang. *Overall Survival*).

W analizie klinicznej (AKL *Nerlynx 2019*), dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii oparto na porównaniu bezpośrednim w ramach badania RCT III fazy *ExteNET* (główna publikacja *Martin 2017*).

### 4.7.1 Wyjściowa charakterystyka kohorty

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną modelowanej kohorty chorych wyznaczono na podstawie indywidualnych danych pacjentek z podgrupy badania *ExteNET* zgodnej z populacją docelową analizy (pacjentki z obecnością receptorów hormonalnych,  $\leq 1$  rok od zakończenia leczenia uzupełniającego trastuzumabem). Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 7. Wyjściowa charakterystyka demograficzna modelowanej kohorty.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Średni wiek	████	Badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, $\leq 1$ rok od zakończenia TRAS adj.); dane wewnętrzne wnioskodawcy
Średnia masa ciała	████	
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	████	

Parametry masy i powierzchni ciała wykorzystano pomocniczo do kalkulacji zużycia niektórych substancji czynnych stosowanych w leczeniu choroby zaawansowanej (np. trastuzumabu, lapatynibu, chemioterapii). Wiek wyjściowy posłużył w modelu do naliczania cyklicznego prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej kobiet.

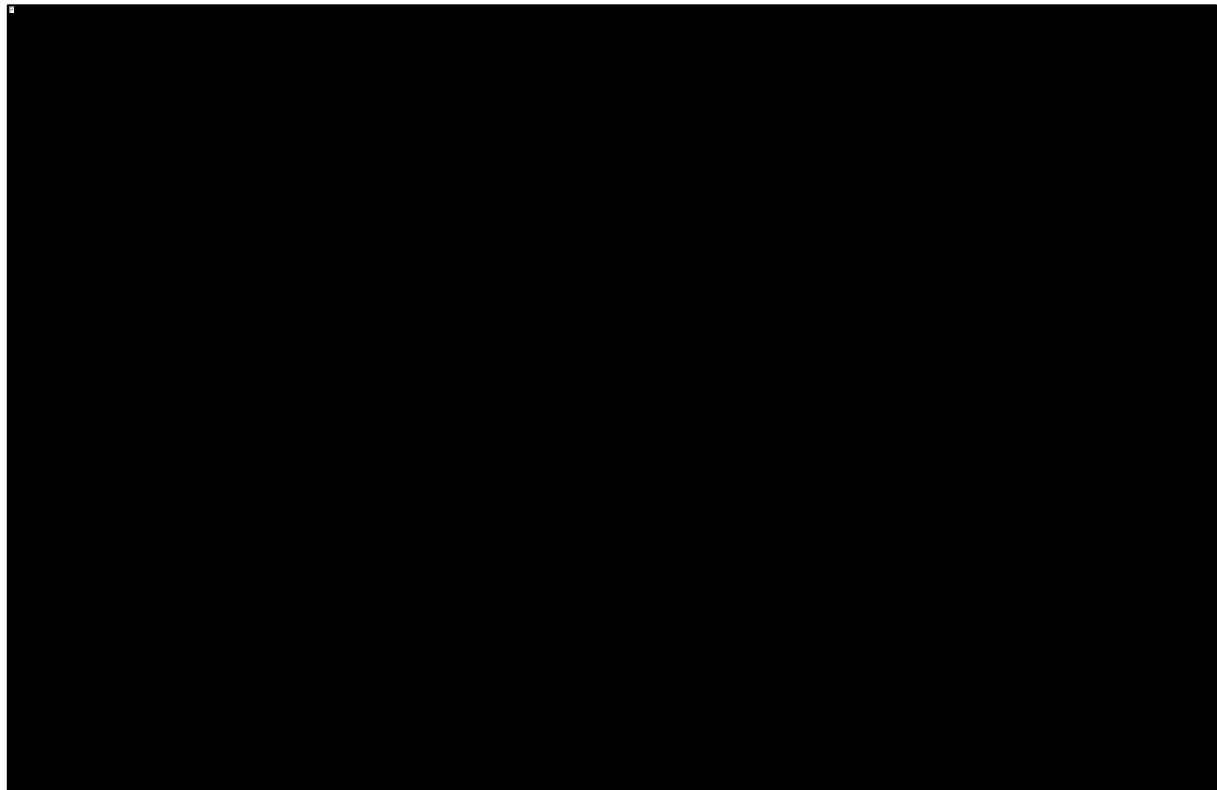
#### 4.7.2 Modelowanie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS)

Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS), będący pierwszorzędnym punktem końcowym badania *ExteNET*, definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia miejscowej lub regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi w tej samej piersi co choroba pierwotna, wznowy odległej, inwazyjnego raka piersi w drugiej piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Analiza wyników badania po 5 latach od randomizacji (mediana czasu obserwacji – 5,2 lat) wykazała, że zastosowanie neratynibu w przedłużonym leczeniu uzupełniającym po zakończeniu terapii trastuzumabem prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, zarówno w populacji ITT (HR = 0,73 [95% CI: 0,57; 0,92]; p = 0,0083), jak i w populacji docelowej niniejszej analizy ekonomicznej, tj. w podgrupie pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych  $\leq 1$  rok od ukończenia leczenia uzupełniającego z zastosowaniem trastuzumabu (HR = 0,58 [95% CI: 0,41; 0,82]; p=0,002; *Nerlynx EPAR 2018, Gnant 2018*). Pięcioletnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wyniosło 90,8% w ramieniu neratynibu i 85,7% w ramieniu placebo (podgrupa pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych,  $\leq 1$  rok od ukończenia TRAS adj.), co oznacza, że w horyzoncie badania RCT znaczący odsetek pacjentek pozostawał w stanie iDFS. Ponadto, terapia uzupełniająca wczesnego raka piersi jest przeprowadzana z intencją wyleczenia, a dostępne dane długookresowe (np. obserwacja 10-letnia w badaniach *BCIRG 006* i *HERA*) wskazują, że ryzyko wznowy raka piersi zmniejsza się z czasem. Z tego powodu należy oczekiwać, że dopasowanie długookresowych modeli przeżycia do danych iDFS pochodzących z 5-letniego okresu obserwacji w badaniu RCT nie będzie prawidłowo odzwierciedlać naturalnego wzrostu ryzyka zgonu związanego z wiekiem, które w długim horyzoncie czasowym zacznie dominować nad śmiertelnością spowodowaną wznową raka piersi. Na podstawie powyższego uznano, że najbardziej wiarygodna ekstrapolacja wyników badania *ExteNET* na horyzont dożywności powinna dodatkowo uwzględniać dostępne dane z zewnętrznych źródeł, w szczególności wyniki iDFS dla zbliżonych populacji, dostępne dla dłuższego okresu obserwacji, jak również dane dotyczące umieralności kobiet w populacji ogólnej. W tym celu autorzy modelu globalnego przeprowadzili wyszukiwanie zewnętrznych danych dotyczących długookresowego przebiegu krzywych DFS w populacji zbliżonej do populacji docelowej analizy, tj. pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi i obecnością receptorów hormonalnych, leczonych uzupełniająco trastuzumabem. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano jedną metaanalizę badań RCT, prezentującą długookresowe wyniki leczenia okołoperacyjnego trastuzumabem (*O’Sullivan 2015*). Jako najbardziej odpowiednie źródło danych dotyczących DFS uznano wyniki badania *HERA*; badanie to posłużyło również do walidacji projekcji

przeżycia w niedawno ocenianym przez NICE wniosku dla pertuzumabu (*NICE TA569*). Mocną stroną badania *HERA* jest duża liczebność badanej próby ( $n = 5\ 102$  pacjentek, w tym 859 chorych z obecnością receptorów hormonalnych, otrzymujących roczną terapię uzupełniającą trastuzumabem), długi okres obserwacji (ponad 10 lat) oraz dostępność wyników dla populacji zgodnej z docelową (podgrupa chorych z obecnością receptorów hormonalnych). W niniejszej analizie wykorzystano niedawno opublikowane (*Cameron 2017*) wyniki DFS uzyskane dla średnio 11-letniego okresu obserwacji pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera z badania *HERA* dopasowano za pomocą modeli parametrycznych przy użyciu metod opisanych w *Guyot 2017* i *Jackson 2017* oraz następnie przesunięto w taki sposób, by średni czas od zakończenia leczenia trastuzumabem odpowiadał kohorcie badania *ExteNET*. Dane z *Cameron 2017*, choć znacznie dojrzsze niż w badaniu *ExteNET*, również nie obejmowały pełnego horyzontu dożywnego (około 80% pacjentek pozostawało w obserwacji na końcu badania), w związku z czym wymagana była dalsza ekstrapolacja przeżycia poza okres obserwacji objęty badaniem *HERA*. Długookresową projekcję przeżycia poza horyzont badań *ExteNET* i *HERA* przeprowadzono w oparciu o krzywą przeżycia w populacji ogólnej kobiet, wyznaczoną na podstawie tablic trwania życia w 2018 r. w Polsce, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (*GUS 2019*). Ilustrację zastosowanego podejścia do ekstrapolacji iDFS przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Podejście do ekstrapolacji iDFS z wykorzystaniem wielu źródeł danych.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

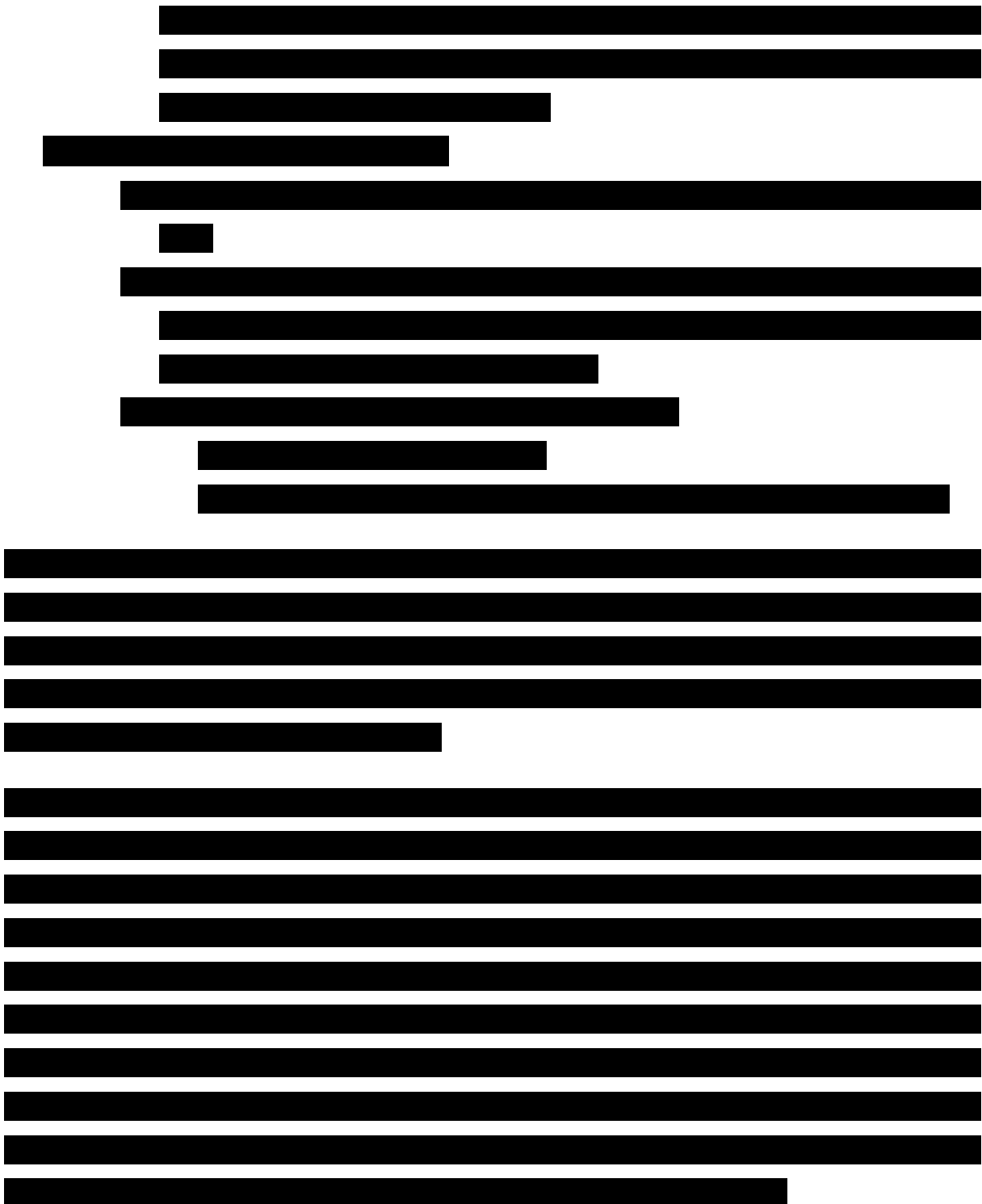
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Jak wcześniej wspomniano, w początkowym etapie analizy przeżycia planowano wykorzystać zarówno dane z badania *ExteNET*, jak i dane zewnętrzne z dłuższego okresu obserwacji (badanie *HERA*). Po przeprowadzeniu analizy wrażliwości z użyciem wyłącznie danych z *ExteNET* (z ekstrapolacją w oparciu o umieralność ogólną) okazało się jednak, że otrzymane projekcje przeżycia są bardzo zbliżone do uży-

skanych w bardziej złożonym modelu obejmującym badania *ExteNET*, *HERA* i ekstrapolację w oparciu o umieralność ogólną (zob. Wykres 4).

Wykres 4. Porównanie przebiegu krzywych iDFS w ramieniu placebo, ekstrapolowanych z wykorzystaniem danych z 1) *ExteNET* + umieralność ogólna vs 2) *ExteNET* + *HERA* + umieralność ogólna.





---

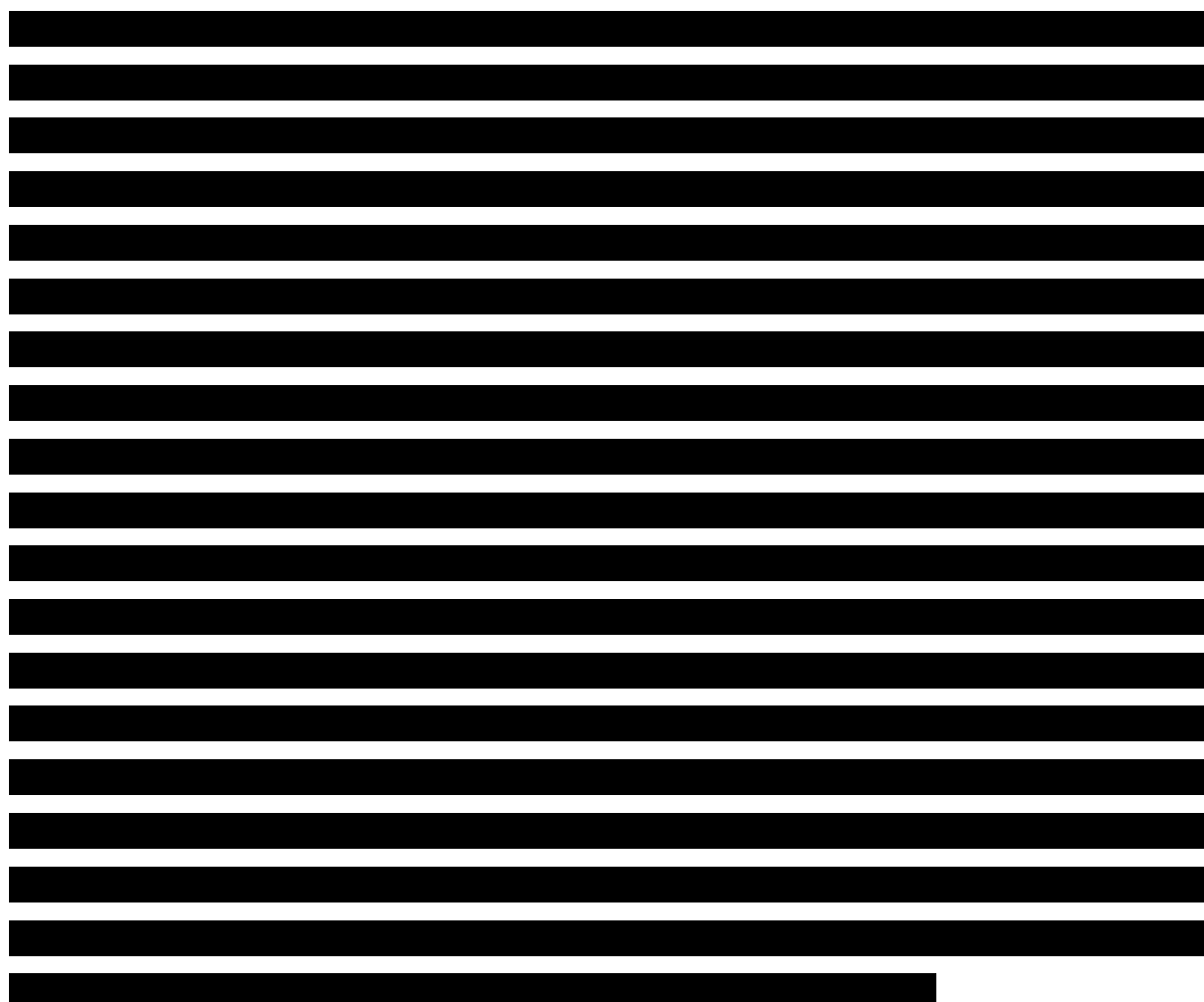
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 8. Roczne hazardy względne dla iDFS w populacji pacjentek badania *ExteNET* (podgrupa HR+,  $\leq 1$  rok od zakończenia leczenia uzupełniającego TRAS).

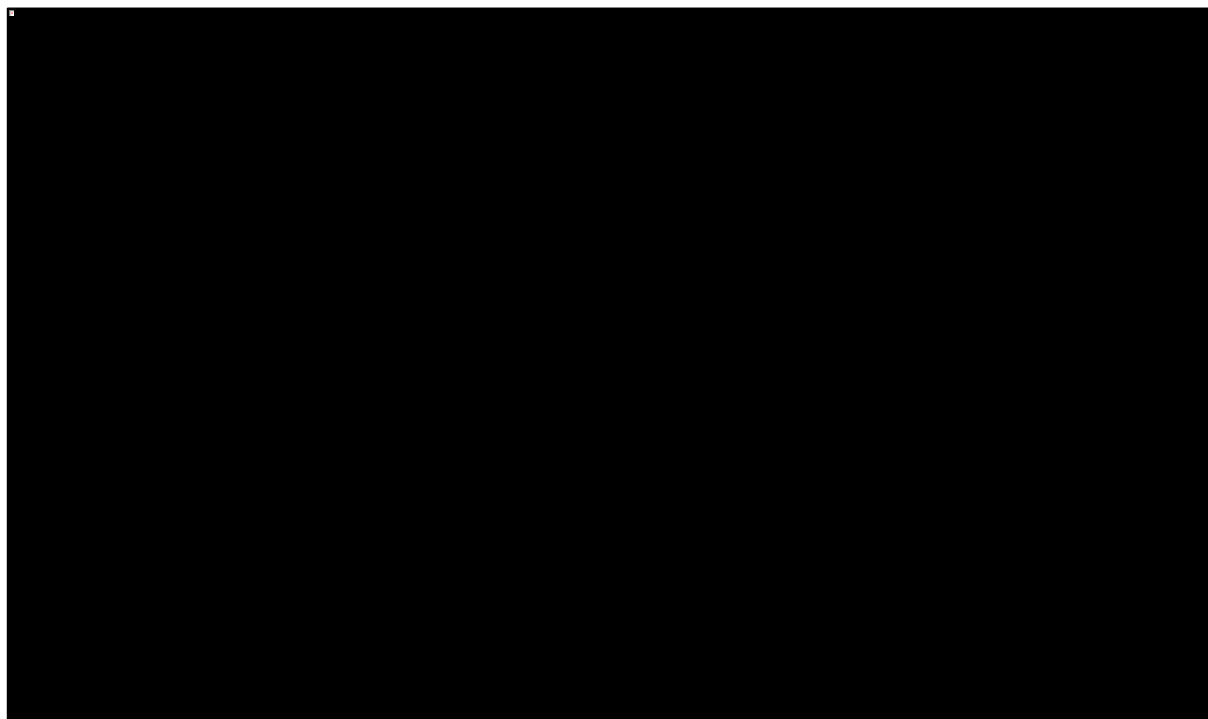
Przedział czasowy (od rozpoczęcia leczenia neratynibem)	Hazard względny
0 – 12 mies.	■
12 – 24 mies.	■
24 – 36 mies.	■
36 – 48 mies.	■
48 – 60 mies.	■

W trakcie 5-letniej obserwacji pacjentek w badaniu *ExteNET* obserwowano ciągły, utrzymujący się efekt neratynibu ( $HR < 1$  w każdym roku obserwacji; zob. Tabela 8), co dowodzi, że korzyść ze stosowania ocenianej interwencji utrzymuje się przez co najmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia.



Przebieg krzywych przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w ramieniu neratynibu oraz w ramieniu komparatora, przyjętych w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Krzywe przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) – analiza podstawowa.



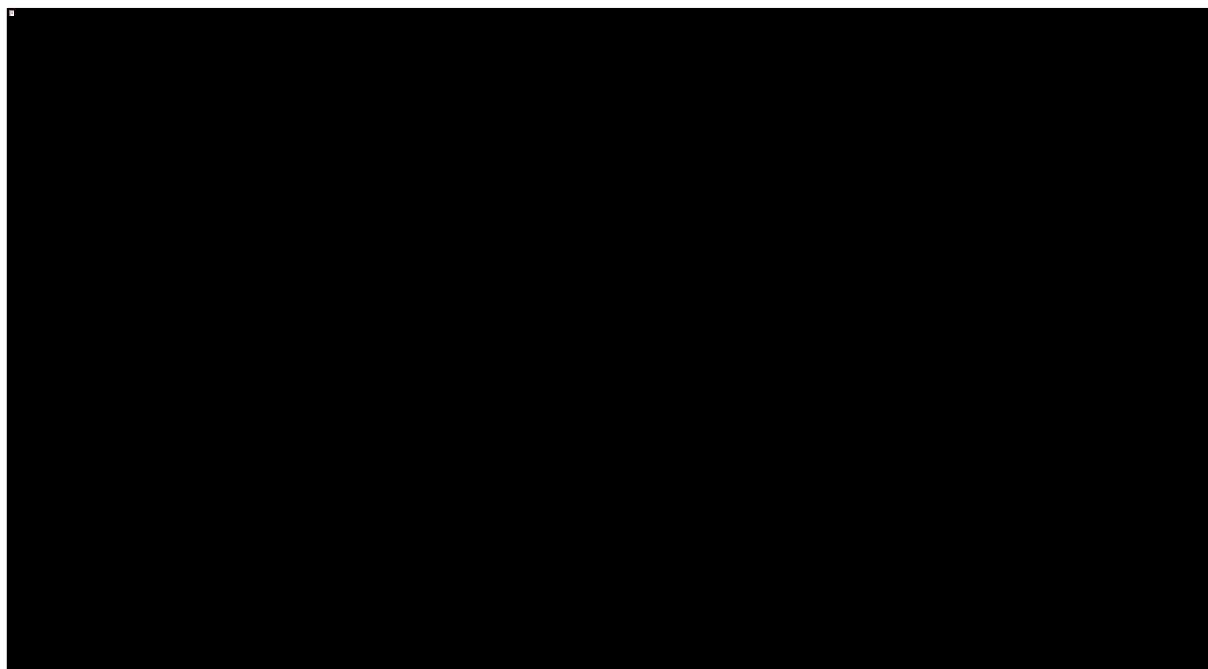
Biorąc pod uwagę, że w każdym roku obserwacji w badaniu *ExteNET* obserwowano korzystny efekt leczenia neratynibem, a dane roczne nie wskazują na redukcję efektu w ostatnich latach rozważanego horyzontu pięcioletniego, w analizie wrażliwości testowano również model przeżycia dopasowany do danych z *ExteNET* bez dodatkowej korekty efektu poza horyzontem badania. W konsekwencji założenia utrzymującego się efektu, zrównanie ryzyka wystąpienia choroby inwazyjnej lub zgonu z umieralnością w populacji ogólnej następuje wcześniej w ramieniu neratynibu (po ok. 14 latach) niż w ramieniu komparatora (po ok. 18 latach). Należy jednak zauważyć, że zastosowana ekstrapolacja krzywą umieralności naturalnej prowadzi do zmniejszenia efektu leczenia neratynibem w porównaniu z modelem opartym w całości na ekstrapolacji wyników badania klinicznego.

### 4.7.3 Modelowanie przeżycia całkowitego

#### 4.7.3.1 Przeżycie całkowite po wystąpieniu wznowy raka piersi

Przeżycie pacjentek po wystąpieniu wznowy uogólnionej raka piersi (PDRS, z ang. *post-distant recurrence survival*) modelowano w oparciu o dane z badania *ExteNET*. W momencie przeprowadzenia niniejszej analizy, zgodnie z protokołem badania dane OS pozostawały zaślepienie (ze względu na interwencję), gdyż nie były wystarczająco dojrzałe do porównawczej oceny przeżycia pomiędzy grupami. W związku z tym, w analizie wykorzystano połączone dane przeżycia po wystąpieniu nawrotu w ramionach neratynibu i placebo, dopasowując alternatywne modele parametryczne do indywidualnych danych pacjentek. Poniższy Wykres 6 przedstawia krzywą Kaplana-Meiera przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej (PDRS) u wszystkich pacjentek z podgrupy zgodnej z populacją docelową analizy (HR+,  $\leq 1$  rok po zakończeniu leczenia uzupełniającego TRAS), u których wystąpiła wznowa przerzutowa w badaniu *ExteNET*.

Wykres 6. Estymator Kaplana-Meiera PDRS w badaniu *ExteNET*: podgrupa HR+,  $\leq 1$  rok po zakończeniu leczenia uzupełniającego TRAS.



Ze względu na wykazany związek między czasem do wystąpienia wznowy uogólnionej a dalszym przeżyciem pacjentek z rakiem piersi (*Llombart-Cussac 2014, Lobbezoo 2015*), w analizie oceniono zasadność zróżnicowania przeżycia u pacjentek z wczesnymi i późnymi wznowami. W tym celu porównano krzywe przeżycia Kaplana-Meiera stratyfikowane ze względu na lata do wystąpienia wznowy (0-12 mies.; 12-24 mies.; 24-36 mies.; powyżej 36 mies. od randomizacji) w podgrupie pacjentek z badania

*ExteNET* z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż rok temu (zob. Wykres 7).

Wykres 7. Estymator Kaplana-Meiera PDRS w badaniu *ExteNET*, w podziale na czas do wystąpienia wznowy ( $\leq 12$  mies.; 12-24 mies.; 24-36 mies.; 36+ mies.): podgrupa HR+,  $\leq 1$  rok po zakończeniu leczenia uzupełniającego TRAS.



Wykres 8. Estymator Kaplana-Meiera PDRS w badaniu *ExteNET*, w podziale na czas do wystąpienia wznowy ( $\leq 12$  mies.;  $> 12$  mies.): podgrupa HR+,  $\leq 1$  rok po zakończeniu leczenia uzupełniającego TRAS.



Tabela 9. Parametry oraz statystyki jakości dopasowania modeli parametrycznych PDRS do danych z badania *ExteNET* (podgrupa ze wznową  $> 12$  mies. od rozpoczęcia leczenia).

Rozkład	Parametry modeli			Kryteria informacyjne	
	INTERCEPT	SCALE	SHAPE	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████		████	████
Gompertza	████	████		████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████
Weibulla	████	████		████	████

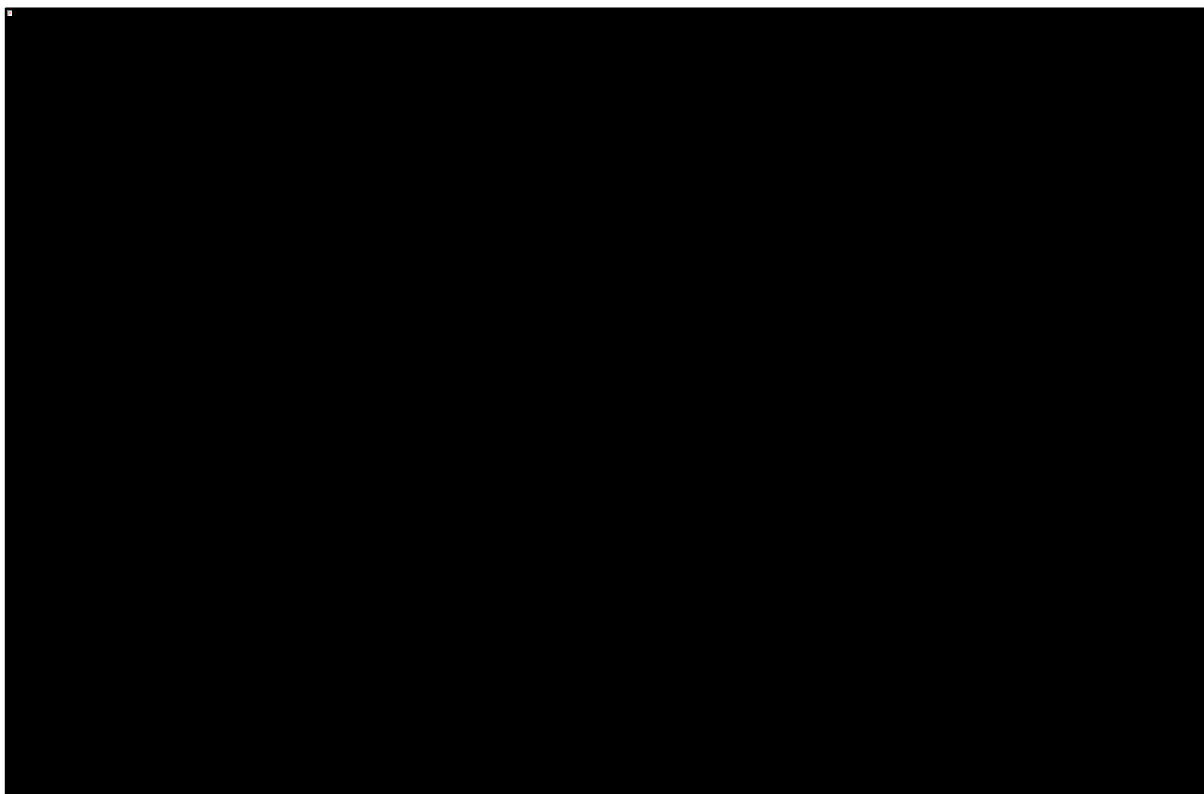
Rozkład	Parametry modeli			Kryteria informacyjne	
Log-logistyczny	■	■		■	■
Log-normalny	■	■		■	■

Tabela 10. Parametry oraz statystyki jakości dopasowania modeli parametrycznych PDRS do danych z badania *ExteNET* (podgrupa ze wznową  $\leq 12$  mies. od rozpoczęcia leczenia).

Rozkład	Parametry modeli			Kryteria informacyjne	
	INTERCEPT	SCALE	SHAPE	AIC	BIC
Wykładniczy	■	■		■	■
Gompertza	■	■		■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■		■	■
Log-logistyczny	■	■		■	■
Log-normalny	■	■		■	■

Zgodnie z kryteriami informacyjnymi AIC i BIC, modelami najlepiej dopasowanymi do danych przeżycia w *ExteNET* są rozkłady: wykładniczy i Gompertza (w podgrupie z wczesną wznową dodatkowo model Weibulla). Różnice między modelem wykładniczym a Gompertza były niewielkie, w związku z czym wyboru podstawowych modeli dokonano na podstawie oceny wizualnej krzywych (zob. Wykres 9).

Wykres 9. Modele parametryczne PDRS w porównaniu z estymatorem Kaplana-Meiera z badania *ExteNET*, w podziale na czas do wystąpienia wznowy ( $\leq 12$  mies.;  $> 12$  mies.).



W grupie pacjentek ze wznową powyżej roku od rozpoczęcia leczenia, krzywa Gompertza jest wizualnie lepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera, podczas gdy model wykładniczy wydaje się przeszacowywać długookresowe odsetki przeżyć. Z kolei u chorych z wczesną wznową, projekcje obu modeli są niemal identyczne. W związku z powyższym, w celu zachowania spójności między typami krzywych dla obu podgrup, w analizie podstawowej zdecydowano się przyjąć modele Gompertza, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto modele wykładnicze u pacjentek z wczesną oraz późną wznową. W ramach analizy wrażliwości testowano ponadto model przeżycia po wznowie bez zróżnicowania przeżycia pomiędzy wczesne a późne wznowy, tj. pojedynczy model dopasowany do danych PDRS bez względu na czas do wystąpienia wznowy. Na podstawie wartości AIC, BIC oraz oceny wizualnej krzywych, w wariantach tym przyjęto model Gompertza.

#### 4.7.3.2 Ryzyko zgonu w pozostałych stanach zdrowotnych (innych niż wznowa uogólniona)

W modelu założono, że wszystkie zgony związane z rakiem piersi są poprzedzone uprzednim stwierdzeniem choroby przerzutowej, tj. mogą wystąpić wyłącznie w stanie wznowy uogólnionej. Stąd prawdopodobieństwo zgonu w każdym innym stanie zdrowotnym przyjęto na poziomie umieralności w



populacji ogólnej kobiet w wieku odpowiadającym aktualnemu wiekowi modelowanej kohorty pacjentek (roczne prawdopodobieństwa zgonu przedstawiono w załączniku 12.4). Założenie to jest uzasadnione danymi z badania *ExteNET*, w którym zgon przed stwierdzeniem wznowy (tj. zgon zarejestrowany jako pierwsze zdarzenie iDFS) wystąpił u zaledwie 2 (0,3%) pacjentek z grupy neratynibu oraz u 3 (0,5%) pacjentek z grupy placebo w horyzoncie pięcioletnim. Podobne założenie zostało zaakceptowane przez NICE w ramach oceny wniosku o finansowanie pertuzumabu w leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi w Anglii i Walii (*NICE TA569*).

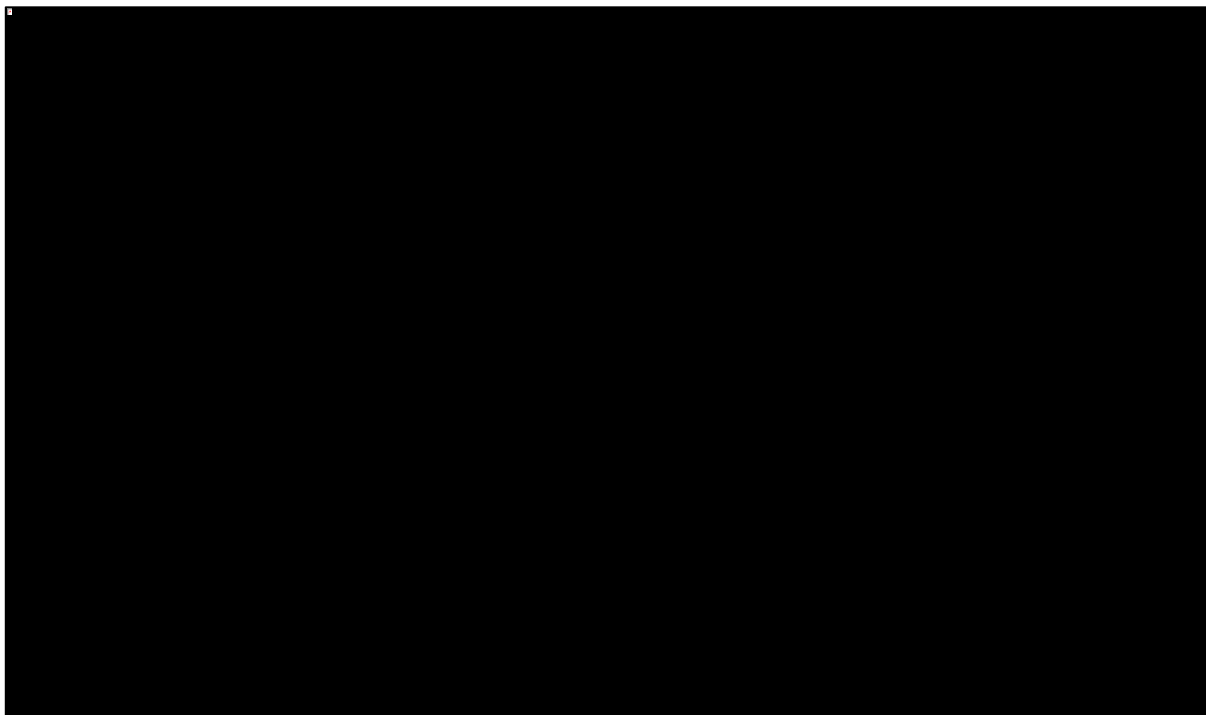
#### 4.7.3.3 Modelowany przebieg przeżycia całkowitego

Na poniższym wykresie przedstawiono przebieg czasu przeżycia całkowitego w modelowanej kohorcie, będący wynikiem:

- modelowania przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS), zob. Rozdział 4.7.2
- struktury występowania wznów miejscowych i uogólnionych, zob. Rozdział 4.7.4
- modelowania ryzyka wznowy uogólnionej u chorych z nawrotem miejscowym, zob. Rozdział 4.7.5
- modelowania przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej (PDRS), zob. Rozdział 4.7.6
- umieralności w populacji ogólnej (w stanach zdrowotnych innych niż wznowa uogólniona),

w podstawowym wariantcie analizy (zob. Wykres 10).

Wykres 10. Krzywe przeżycia całkowitego (OS) – analiza podstawowa.



Jak wcześniej wspomniano, modelowanie przeżycia całkowitego nie opierało się na bezpośrednich danych OS z badań klinicznych, lecz wynikało z modelowania iDFS, przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej oraz umieralności w populacji ogólnej kobiet. W związku z powyższym, przedstawione krzywe OS nie stanowią oddzielnych parametrów modelu ekonomicznego lecz są rezultatem modelowania innych parametrów klinicznych modelu.

#### 4.7.4 Struktura występowania wznów miejscowych i uogólnionych

Proporcję pacjentek, które po wystąpieniu zdarzenia iDFS (modelowanego krzywą iDFS, szczegóły zob. Rozdział 4.7.2) przechodzą do stanów wznowy miejscowej oraz wznowy uogólnionej, zaczerpnięto z badania *ExteNET*. W ramieniu neratynibu obserwowano nieco większy udział wznów uogólnionych wśród zdarzeń iDFS w porównaniu z ramieniem komparatora, w związku z czym proporcje wznów miejscowych i uogólnionych modelowano oddzielnie dla porównywanych interwencji. Dane dotyczące struktury występowania zdarzeń iDFS w 5-letnim okresie obserwacji pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych w badaniu *ExteNET* przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Struktura występowania zdarzeń iDFS w porównywanych ramionach badania *ExteNET*.

	Neratynib (n = 670)	Placebo (n = 664)
Pacjentki ze zdarzeniem iDFS, n (%), w tym *:	51 (7,6%)	89 (13,4%)
Inwazyjna wznowa lokoregionalna	5 (0,7%)	18 (2,7%)
Inwazyjna wznowa miejscowa w tej samej piersi	2 (0,3%)	5 (0,8%)
Inwazyjny rak w drugiej piersi	2 (0,3%)	5 (0,8%)
Wznowa uogólniona	40 (6,0%)	63 (9,5%)
Zgon z dowolnej przyczyny	2 (0,3%)	3 (0,5%)
Pacjentki z obserwacją cenzorowaną	619 (92,4%)	575 (86,6%)
Odsetek pacjentek ze wznową uogólnioną, n (%) **	40/49 (81,6%)	63/86 (73,3%)

\* Typy wznów nie były wzajemnie wykluczające (u 5 pacjentek w ramieniu placebo zareportowano w tym samym dniu >1 rodzaj wznowy, stąd suma poszczególnych typów zdarzeń iDFS (=94) jest wyższa niż liczba pacjentek ze zdarzeniem iDFS (=89)

\*\* Obliczony jako iloraz liczby pacjentek ze wznową uogólnioną oraz pacjentek z dowolną wznową (z wykluczeniem zgonów)

Odsetek wznów uogólnionych spośród chorych z dowolnym rodzajem wznowy raka piersi wynosi 81,6% w ramieniu neratynibu i 73,3% w ramieniu komparatora. W modelu założono, że proporcja wznów miejscowych i uogólnionych będzie stała w czasie, co jest uzasadnione brakiem znaczących różnic w rozkładzie typów zdarzeń iDFS w dwu- i pięcioletniej obserwacji.

#### 4.7.5 Modelowanie wznowy miejscowej

Modelowanie w stanie wznowy miejscowej jest analogiczne jak w modelu ekonomicznym dla pertuzumabu, ocenianym przez NICE w ramach oceny zasadności finansowania produktu Perjeta w leczeniu uzupełniającym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi w Anglii i Walii (*NICE TA569*). W wariancie podstawowym przyjęto, że stan wznowy miejscowej jest stanem przejściowym (tunelowym) trwającym 12 miesięcy (lub krócej w przypadku wcześniejszego wystąpienia zgonu). Zgodnie z założeniem modelu globalnego, w okresie rocznym pacjentki mogą otrzymywać dodatkowy roczny kurs leczenia uzupełniającego z zastosowaniem trastuzumabu, po czym po 12 miesiącach przechodzą do stanu remisji. Należy tutaj zaznaczyć, że w warunkach polskich zastosowanie trastuzumabu w tym wskazaniu nie jest refundowane (w programie lekowym B.9. leczenie uzupełniające trastuzumabem można zastosować w przypadku nawrotu miejscowego lub regionalnego wyłącznie u pacjentek, które nie były leczone wcześniej trastuzumabem), co objaśniono szczegółowo w analizie kosztów (zob. Rozdział 4.9.7). W związku z niepewnością założenia dotyczącego czasu leczenia wznowy miejscowej, w ramach analizy wrażliwości testowano skrajne założenia dotyczące czasu spędzonego w tym stanie zdrowotnym (1 i 24 miesięcy).

Po przejściu do stanu remisji, u pacjentek może następnie wystąpić zgon z dowolnej przyczyny lub kolejna wznowa raka piersi. Zgodnie z założeniem wcześniejszego modelu ocenianego przez NICE dla pertuzumabu przyjęto, że każda wznowa choroby w stanie remisji będzie uogólniona, gdyż pacjentki w stanie remisji doświadczyły już wznowy miejscowej w przeszłości. Miesięczne prawdopodobieństwo przejścia do stanu wznowy uogólnionej (0,00757; stałe w czasie) wyznaczono na podstawie badania *Hamilton 2015*, w którym oceniono odległe wyniki leczenia raka piersi w dużej kohorcie 12 836 pacjentek z wczesnym rakiem piersi oraz podano ryzyko wtórnego uogólnienia choroby po przebytych leczeniu adjuwantowym. Prawdopodobieństwo to przyjęto na jednakowym poziomie dla obu porównywanych interwencji.

#### 4.7.6 Modelowanie wznowy uogólnionej

W modelu założono, że pacjentki przechodzące do stanu choroby przerzutowej (mBC) mogą otrzymać dwie linie aktywnego leczenia choroby zaawansowanej; pacjentki pozostają w tym stanie zdrowotnym aż do wystąpienia zgonu. W odróżnieniu od analizy dla pertuzumabu (*NICE TA569*), w obrębie stanu mBC nie modelowano dodatkowo przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia po progresji zależnie od rodzaju zastosowanego leczenia pierwszoliniowego, gdyż dane dotyczące przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej (PDRS) były dostępne bezpośrednio z badania *ExteNET* (zob. Rozdział 4.7.3.1).

#### 4.7.7 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem neratynibu jest biegunka (95,4% w całkowitej populacji *safety* w badaniu *ExteNET*, vs. 35,4% w ramieniu placebo; *Chan 2016*). Mediana czasu do wystąpienia biegunki stopnia 3 wynosiła 8 dni (IQR, 4-33 dni), a czas trwania zdarzenia u jednej pacjentki wynosił 5 dni (mediana; IQR, 2-9 dni).

Ze względu na szczególne znaczenie biegunki w ocenie bezpieczeństwa leczenia neratynibem, w modelu ekonomicznym uwzględniono konserwatywnie koszty oraz utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zarówno ciężkich (st. 3-4), jak i lżejszych epizodów (st. 1-2) biegunki. Częstość występowania biegunki w sytuacji braku profilaktyki przeciwbiegunkowej zaczerpnięto z badania *ExteNET* (w badaniu rejestracyjnym nie stosowano rutynowo profilaktyki biegunki), natomiast częstość występowania biegunki w przypadku zastosowania profilaktyki pochodzi z badania RCT II fazy *CONTROL*, przeprowadzonego w celu oceny bezpieczeństwa stosowania neratynibu w alternatywnych schematach profilaktyki przeciwbiegunkowej. Dane dotyczące częstości epizodów biegunki stopnia 1-2 oraz stopnia 3-4, jak również średniej liczby epizodów przypadających na pacjentkę, przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Częstość występowania biegunki w badaniach *ExteNET* i *CONTROL*.

Zdarzenie niepożądane / ramię leczenia	Odsetek pacjentek ze zdarzeniem		Średnia liczba epizodów *	
	Neratynib	Placebo	Neratynib	Placebo
Biegunka st. 1-2				
Neratynib bez profilaktyki biegunki	55,1%		14,62	
Neratynib z profilaktyką biegunki	47,5%		3,52	
Placebo	32,4%		5,16	
Biegunka st. 3-4				
Neratynib bez profilaktyki biegunki	39,4%		2,73	
Neratynib z profilaktyką biegunki	30,7%		1,55	
Placebo	1,1%		1,29	

\* w przeliczeniu na pacjentkę, u której wystąpił co najmniej 1 epizod biegunki

W wariancie podstawowym analizy założono stosowanie profilaktyki przeciwbiegunkowej u wszystkich pacjentek, co jest zgodne z zaleceniami zawartymi w *ChPL Nerlynx*. W związku z powyższym, w analizie podstawowej wykorzystano dane dotyczące częstości biegunki z badania *CONTROL*.

Poza biegunką, w analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane st. 3-4, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentek w ramieniu neratynibu w podgrupie badania *ExteNET* zgodnej z populacją docelową analizy. Dane dotyczące odsetków pacjentek i liczby epizodów poszczególnych AEs zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 13. Częstość występowania AEs st. 3-4 (podgrupa HR+  $\leq 1$  rok od zakończenia TRAS adj.).

Zdarzenie niepożądane st. 3-4	Odsetek pacjentek ze zdarzeniem		Średnia liczba epizodów *	
	Neratynib	Placebo	Neratynib	Placebo
Wymioty	3,6%	0,3%	1,50	1,0
Nudności	1,4%	0,3%	1,00	1,0
Ból żołądka	1,7%	0,2%	1,09	1,0
Zmęczenie	2,0%	0,3%	1,15	1,5
Zwiększenie aktywności ALT	1,2%	0,3%	1,00	1,0

\* w przeliczeniu na pacjentkę, u której wystąpił co najmniej 1 epizod danego zdarzenia niepożądanego

Przedstawione częstości zdarzeń niepożądanych posłużyły w modelu do oszacowania kosztów leczenia AEs (zob. Rozdział 4.9.4) oraz utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń (zob. Rozdział 4.8.2).

## 4.8 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od choroby inwazyjnej (iDFS),
- Nieprzerzutowa wznowa raka piersi,
- Stan remisji,
- Przerzutowy rak piersi,
- Zgon.

### 4.8.1 Przegląd systematyczny użyteczności

#### 4.8.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na raka piersi, przeprowadzono w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

#### 4.8.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej). Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują również, że w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego akceptowalne jest, aby w pierwszej kolejności przeprowadzić wyszukiwanie aktualnych przeglądów systematycznych adekwatnych do problemu decyzyjnego zdefiniowanego w danej analizie ekonomicznej. Jeżeli w trakcie przeglądu

systematycznego przeprowadzanego *de novo* odnaleziony zostanie przegląd systematyczny użyteczności, który nie budzi zastrzeżeń metodologicznych w zakresie systematyczności wyszukiwania, jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, nie jest wymagane wyszukiwanie publikacji pierwotnych badań użyteczności. Wytyczne *AOT-MIT 2016* wskazują, że preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest EQ-5D.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznych Medline (przez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim, niemiecki, włoskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, zalecanych przez polskie wytyczne (*AOTMIT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 14. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem leczenia raka piersi.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Dorośle pacjentki z rakiem piersi	Populacja inna niż dorośle pacjentki z rakiem piersi
Rodzaj badania	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem pośrednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje), HUI lub SF-6D, lub przeglądy systematyczne, do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności związanych z przebiegiem raka piersi (w tym analizy ekonomiczne).
Język	Język polski, angielski, niemiecki lub włoski	Inny niż język polski, angielski, niemiecki lub włoski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia raka piersi.

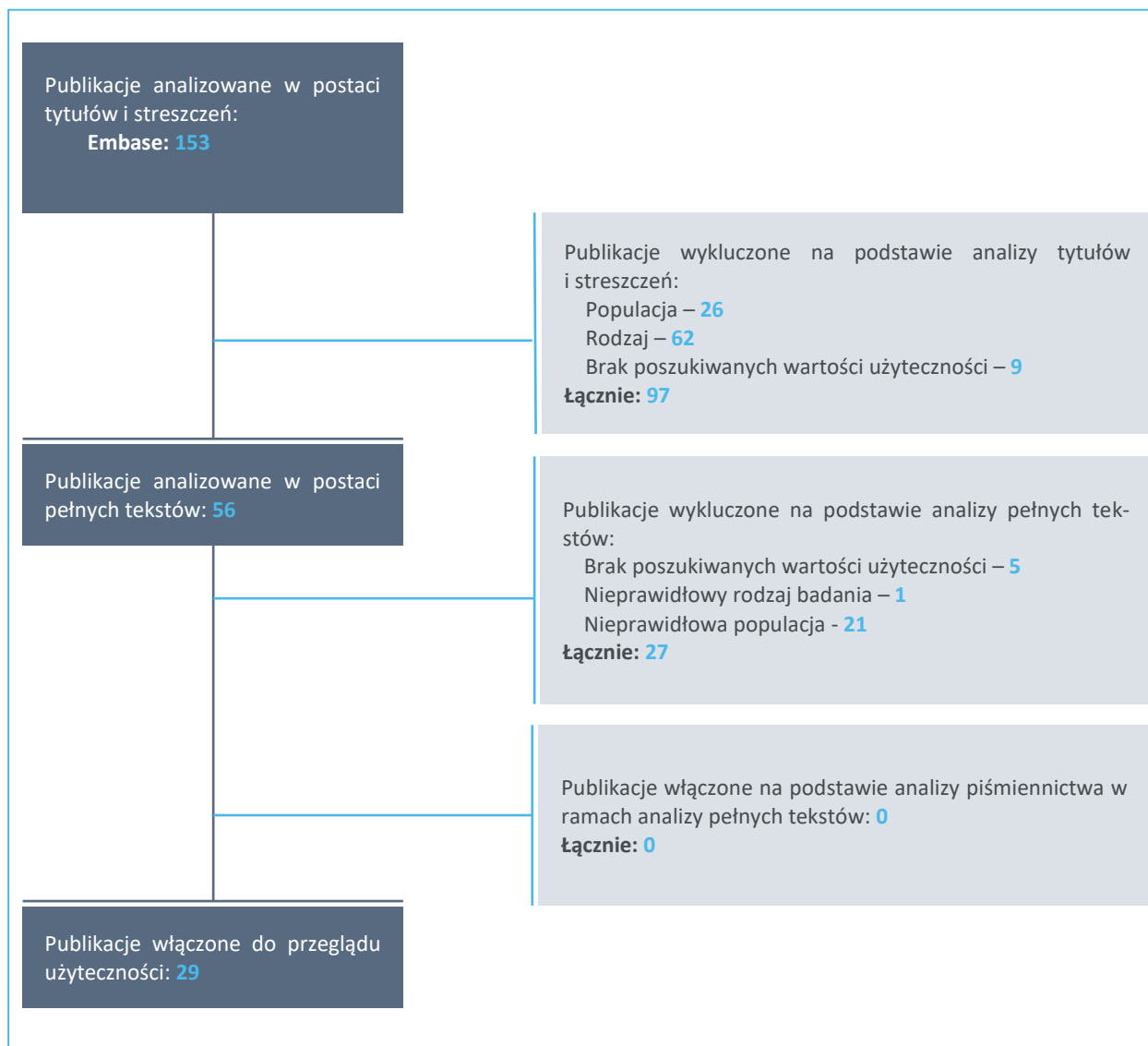
Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	(malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND breast[tiab]	357 698
#2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab]	11 127

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
	OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	
#3	#1 AND #2	153
Data wyszukiwania: 10 grudnia 2019.r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 153 wyniki. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 56 prac, z których 29 spełniało kryteria włączenie do przeglądu (w szczególności zawierało wartości użyteczności stanów zdrowia adekwatnych do rozważanego problemu zdrowotnego, mierzone przy pomocy zwalidowanego kwestionariusza). Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.



Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem raka piersi.



W tabeli na następnej stronie zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 16. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
<i>Luo 2015</i> (Singapur)	Brak objawów choroby	0,875 (0,132)	EQ-5D	Rak piersi (n = 269)
	Objawy choroby	0,753 (0,208)		
<i>Hildebrandt 2014</i> (Niemcy)	Pierwotny rak piersi (n = 312)	[0,887]	EQ-5D	Kobiety (n = 494) i mężczyźni (n = 3) z rakiem piersi
	Przerzuty odległe (n = 80)	[0,887]		
	Nawrót (n = 21)	[0,887]		
<i>Färkkilä 2013</i> (Finlandia)	Schyłkowa faza przerzutowego raka piersi (n = 25)	0,447 (0,370)	EQ-5D	Paliatywni rak piersi (n = 27)
<i>Moro-Valdezate 2013</i> (Hiszpania)	1 miesiąc po zabiegu BSC	[0,81]	EQ-5D	Rak piersi w 1, 6 lub 12 miesiącu po zabiegu BSC (n = 336)
	6 miesięcy po zabiegu BSC	[0,83]		
	12 miesięcy po zabiegu BSC	[0,83]		
<i>Moro-Valdezate 2014</i> (Hiszpania)	1 rok po mastektomii (n = 137)	[0,7996]	EQ-5D	Rak piersi po zabiegu operacyjnym (n = 364)
	1 rok po zabiegu BCS (n = 227)	[0,8771]		
	1 rok po zabiegu operacyjnym ogółem (n = 364)	[0,8320]		
<i>Lee 2013</i> (Singapur)	Brak objawów choroby (wersja angielska n = 168; wersja chińska n = 99)	Angielska: 0,81 (0,14) Chińska: 0,84 (0,17)	EQ-5D w wersji angielskiej oraz chińskiej	Rak piersi (n = 269)
	Objawy choroby (wersja angielska n = 168; wersja chińska n = 99)	Angielska: 0,72 (0,17) Chińska: 0,68 (0,20)		

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
Shiroiwa 2011 (Japonia)	Terapia: 4 cykle leczenia antracyklinami, a następnie paklitaksel (n = 74)	1 rok od CTH adjuwantowej	0,809	EQ-5D	Rak piersi po zabiegu operacyjnym (n = 299)
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adjuwantowej	0,852		
	Terapia: 4 cykle leczenia antracyklinami, a następnie docetaksel (n = 75)	1 rok od CTH adjuwantowej	0,833		
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adjuwantowej	0,853		
	Terapia: 8 cykli leczenia paklitakselem (n = 75)	1 rok od CTH adjuwantowej	0,777		
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adjuwantowej	0,804		
	Terapia: 8 cykli leczenia docetakselem (n = 75)	1 rok od CTH adjuwantowej	0,756		
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adjuwantowej	0,793		
	Łącznie (n = 299)	1 rok od CTH adjuwantowej	0,794 <sup>^</sup>		
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adjuwantowej	0,825 <sup>^</sup>		
Slovacek 2009 (Czechy)	Przerzutowy rak piersi	0,55	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi (n = 41)	
Freedman 2010 (Stany Zjednoczone)	1 rok po zabiegu BCS i RTH	ogółem (n = 482)	0,87	EQ-5D	Wczesne stadium raka piersi po zabiegu BCS i radioterapii (RTH) (n = 1 050)
		ogółem (n = 171)	0,89		
	5 lat po zabiegu BCS i RTH	18-44 lat	0,95		
		45-64 lat	0,90		

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
	65+ lat	0,88		
	ogółem (n = 64)	0,90		
10 lat po zabiegu BCS i RTH	18-44 lat	0,96		
	45-64 lat	0,93		
	65+ lat	0,76		
15 lat po zabiegu BCS i RTH	ogółem (n = 21)	0,90		
<i>Zhou 2009</i>	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Lap + Kap (n = 0,64)	0,64 (0,258)	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi HER2-dodatni, terapia Lap + Kap (n = 198) lub Kap (n = 201)
	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap (n = 163)	0,66 (0,240)		
<i>Sherrill 2008</i> (Wielka Brytania)	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap + Lap	okres bez progresji choroby i toksyczności (n = 168) 0,66	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi z HER2-dodatnim po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, taksanami i/lub trastuzumabem
		progresja choroby (n = 50) 0,41		
	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap	okres bez progresji choroby i toksyczności (n = 157) 0,66		
		progresja choroby (n = 67) 0,44		
<i>Lovrics 2008</i> (Kanada)	Pierwsza konsultacja przed zabiegiem operacyjnym	0,74 (0,26)	HUI3	Wczesne stadium raka piersi (N =85)
	1 tydzień przed zabiegiem operacyjnym	0,76 (0,26)		
	1 tydzień zabiegu operacyjnym	0,49 (0,33)		
	3 miesiące po zabiegu operacyjnym	0,73 (0,27)		

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
	6 miesięcy po zabiegu operacyjnym	0,73 (0,28)		
	12 miesięcy po zabieg operacyjnym	0,79 (0,23)		
	18 miesięcy po zabieg operacyjnym	0,81 (0,22)		
	24 miesiące po zabieg operacyjnym	0,78 (0,24)		
Prescott 2007 (Wielka Brytania)	wyjściowo	0,77	EQ-5D	Rak piersi po zabiegu BCS w wieku 65+ lat (n = 203)
	Zabieg BCS + RTH (n = 102)			
	po 3,5 miesiącach	0,78		
	po 9 miesiącach	0,76		
	po 15 miesiącach	0,74		
	wyjściowo	0,74		
	Zabieg BCS + brak RTH (n = 101)			
	po 3,5 miesiącach	0,76		
po 9 miesiącach	0,72			
	po 15 miesiącach	0,73		
Lidgren 2007 (Szwecja)	1. rok po rozpoznaniu BC (n = 72)	0,696 [0,725]	EQ-5D	Rak piersi (n = 345)
	1. rok po nawrocie (n = 21)	0,779 [0,725]		
	2. i kolejny rok po nawrocie (n = 177)	0,779 [0,796]		
	Przerzutowy rak piersi (n = 65)	0,685 [0,725]		

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
	1 rok po rozpoznaniu raka piersi, adjuwantowe leczenie hormonalne (n = 17)	0,744			
	1 rok po rozpoznaniu raka piersi, adjuwantowe leczenie hormonalne (n = 23)	0,62			
Milne 2006 (Nowa Zelandia)	Zaawansowany rak piersi, terapia hormonalna	EQ-5D Wielka Brytania	0,60	EQ-5D Wielka Brytania EQ-5D Nowa Zelandia	Populacja zdrowych kobiet (n = 50)
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,54		
	Zaawansowany rak piersi,, silny ból kości wymagający RTH	EQ-5D Wielka Brytania	0,25		
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,31		
	Zaawansowany rak piersi,, średnia do ciężkiej hiperkalcemia	EQ-5D Wielka Brytania	-0,52		
		EQ-5D Nowa Zelandia	-0,05		
	Zaawansowany rak piersi,, terapia CTH, brak RTH	EQ-5D Wielka Brytania	0,51		
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,48		
Conner-Spady 2005 (Kanada)	Wyjściowo (n = 48)	0,78 (0,18)	EQ-5D	Rak piersi przed lub po zabiegu operacyjnym w stadium II/III (wg nowej klasyfikacji – st. III) otrzymujący wysokie dawki CTH po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (n = 52)	
	3 tygodnie po rozpoczęciu CTH (przed- lub pooperacyjnej; n = 48)	0,61 (0,29)			
	6 miesięcy po CTH (n=45)	0,79 (0,19)			
	12 miesięcy po rozpoczęciu CTH (przed- lub pooperacyjnej; n = 40)	0,84 (0,19)			
	18 miesięcy po rozpoczęciu CTH (przed- lub pooperacyjnej; n = 36)	0,84 (0,13)			
	24 miesięcy po rozpoczęciu CTH (przed- lub pooperacyjnej; n = 37)	0,89 (0,13)			

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
Jansen 2004 (Holandia)	Po adjuwantowej CTH	brak wyboru leczenia (n = 54)	0,84	EQ-5D	Wczesne stadium raka piersi (n = 405), podgrupa chorych, którzy mieli możliwość wyboru stosowanego leczenia oraz podgrupa chorych bez takiej możliwości
		wybór leczenia (n = 105)	0,82		
	Bez adjuwantowej CTH	brak wyboru leczenia (n = 28)	0,74		
		wybór leczenia (n = 174)	0,83		
Polsky 2002 (Stany Zjednoczone)	Lokalnie zaawansowany rak piersi	wybór leczenia	0,825	HUI	Lokalnie zaawansowany rak piersi, wiek 67+, podgrupa chorych, którzy mieli możliwość wyboru stosowanego leczenia (n = 566) oraz podgrupa chorych bez takiej możliwości (n = 117)
		brak wyboru leczenia	0,768		
Pickard 2016 (Stany Zjednoczone)	Zaawansowany rak piersi	0,75 (0,17)	SF-6D	Zaawansowany rak piersi (n = 52)	
Hays 2014 (Stany Zjednoczone)	Rak piersi	0,724 (0,002)	SF-6D	Rak piersi (n = 4 311)	
Kim 2015 (Korea Pd)	Mastektomia (n = 303)	Zabieg BSC (n = 524)	0,915 (0,088)	EQ-5D	Rak piersi po zabiegu operacyjnym (n = 827)
		Zabieg BSC (n = 524)	0,914 (0,088)		
Yousefi 2016 (Iran)	1. rok choroby ( <i>primary breast cancer</i> ) (n=48)	stan po wznowie (n=15)	0,674 (0,201)	EQ-5D	Rak piersi (n = 158)
		2. rok oraz kolejne lata ( <i>primary breast cancer</i> ) (n=71)	0,718 (0,139)		
		uogólniony rak piersi (n=24)	0,730 (0,221)		
		uogólniony rak piersi (n=24)	0,552 (0,227)		

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
<i>Shiroiwa 2017</i> (Japonia)	Pacjentki z rakiem piersi – do 60 miesiąca	0,741 [95% CI: 0,713–0,769]	EQ-5D	Rak piersi, pacjentki leczone taksanami (n = 175)	
	Pacjentki z rakiem piersi – do 30 miesiąca	0,750 [95% CI: 0,728–0,772]			
	Przed progresją choroby – do 36 miesiąca	0,781 [95% CI: 0,754–0,809]			
	Przed progresją choroby – do 12miesiąca	0,772 [95% CI: 0,751–0,792]			
	Po progresji choroby – do 36 miesiąca	0,721 [95% CI: 0,698–0,744]			
	0-6 miesiąca przed śmiercią	0,621 [95% CI: 0,584–0,657]			
	6-12 miesiąca przed śmiercią	0,713 [95% CI: 0,688–0,738]			
<i>Guerra 2019</i> (Brazylia)	Użyteczność początkowa w momencie diagnozy	Stopień zaawansowania 0-II	0,729 [95% CI: 0,698-0,760]	EQ-5D	Nowozdiagnozowane pacjentki z rakiem piersi (n = 196)
		Stopień zaawansowania III-IV	0,689 [95% CI: 0,648-0,730]		
	Użyteczność po 6 miesiącach leczenia	Stopień zaawansowania 0-II, jedna przebyta linia chemioterapii	0,770 [95% CI: 0,688-0,853]		
		Stopień zaawansowania III-IV, jedna przebyta linia chemioterapii	0,796 [95% CI: 0,731-0,861]		
		Stopień zaawansowania 0-II, ≥2 przebyte linie chemioterapii	0,677 [95% CI: 0,614-0,740]		
		Stopień zaawansowania III-IV, ≥2 przebyte linie chemioterapii	0,700 [95% CI: 0,650-0,751]		



Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
Yu 2018 (Korea Południowa)	0-5 miesięcy po operacji	0,862 (0,108)	EQ-5D	Rak piersi, pacjentki po wcześniejszej operacji, badane w trakcie rutynowej wizyty w stanie remisji choroby (n = 686)	
	6-11 miesięcy po operacji	0,902 (0,081)			
	12-35 miesięcy po operacji	0,909 (0,093)			
	36-59 miesięcy po operacji	0,924 (0,075)			
	≥60 miesięcy po operacji	0,919 (0,093)			
Rautalin 2017 (Finlandia)	Leczenie główne	0,85 (0,19)	EQ-5D	Rak piersi (n = 840)	
	Rekonwalescencja (6-18 miesięcy od diagnozy)	0,87 (0,16)			
	Remisja (>18 miesięcy od diagnozy)	0,84 (0,19)			
	Choroba przerzutowa	0,74 (0,26)			
	Opieka paliatywna	0,51 (0,29)			
Rugo 2018 (Międzynarodowe)	Przerzutowy rak piersi, terapia palbocyklibem i letrozolem	Początkowa wartość	0,697 (0,25)	EQ-5D	Pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi, HR-dodatnim i HER2-ujemnym, leczone w ramach badania RCT PALOMA-2 (n = 655)
		Podczas terapii	0,736		
		Na zakończenie leczenia	0,630 (0,30)		
	Przerzutowy rak piersi, terapia letrozolem	Początkowa wartość	0,730 (0,21)		
		Podczas terapii	0,712		
		Na zakończenie leczenia	0,662 (0,30)		

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
<i>Wang 2018</i> (Chiny)	Rak piersi, stadium zaawansowania I	0,789	EQ-5D z wykorzystaniem chińskiej taryfy	Pacjentki z rakiem piersi w różnych punktach leczenia (n = 2626)
	Rak piersi, stadium zaawansowania II	0,793		
	Rak piersi, stadium zaawansowania III	0,774		
	Rak piersi, stadium zaawansowania IV	0,686		
<i>Wood 2017</i> (Europa)	Przerzutowy rak piersi	0,73 (0,29)	EQ-5D-3L	Pacjentki z przerzutowy rakiem piersi, HR-dodatnim i HER2-ujemnym (n = 739)

Odnalezione publikacje, prezentujące wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych z rakiem piersi w różnych stadiach zaawansowanie, uzyskane za pomocą instrumentu EQ-5D charakteryzują się generalnie umiarkowanym stopniem zgodności z rozważanym problemem zdrowotnym. Głównym problemem jest fakt, że populacja pacjentek w badaniach była co najwyżej częściowo zgodna z populacją docelową analizy, zaś znacząca większość stanów zdrowotnych, dla których wyznaczone były użyteczności w odnalezionych badaniach nie miała bezpośredniego odpowiednika w stanach uwzględnionych w modelu ekonomicznym. Jedynie w dwóch badaniach (*Lidgren 2007 i Rautalin 2017*) przedstawiono użyteczności dla stanów zdrowotnych zbliżonych do modelu zarówno dla wczesnego, jak i przerzutowego raka piersi. W sytuacji dostępności niepublikowanych oszacowań użyteczności bezpośrednio z badania *ExteNET* (przedstawionych w Rozdziale 4.8.2), odnoszących się do populacji zgodnej z populacją docelową analizy, zestawy użyteczności oparte w całości o publikowane badania rozważono jedynie w ramach analizy wrażliwości.

#### 4.8.2 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie podstawowej, użyteczności dla stanu zdrowia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) zaczerpnięto z badania *ExteNET*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. Wybór badania *ExteNET* jako podstawowego źródła danych wynika z następujących przesłanek:

- Populacja uwzględniona w badaniu *ExteNET* jest wysoce zgodna z populacją docelową analizy w porównaniu z analizami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego. W szczególności, użyteczności wykorzystane w analizie pochodzą z podgrupy pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi w obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające oparte na trastuzumabie mniej niż roku temu, czyli tej samej podgrupy, której wyniki wykorzystano w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa,
- Pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowaną metodę pomiaru użyteczności w analizach ekonomicznych (*AOTMiT 2016*),
- Brak innych wiarygodnych oszacowań użyteczności dla rozważanej populacji w publikowanych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (Rozdział 4.8.1, str. 54).

Pomiar jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w badaniu *ExteNET* przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L, wypełnianego przez pacjentki przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącu (ostatni pomiar po zakończeniu leczenia). Pacjentki, które przerwały leczenie lub doświadczyły wznowy choroby nie były dalej obserwowane pod kątem oceny EQ-5D. Wyniki kwe-

stionariusza przenoszono na wartość użyteczności przy zastosowaniu taryfy brytyjskiej. [REDACTED]

Średnie użyteczności w stanie wolnym od choroby inwazyjnej wyznaczono za pomocą uogólnionego liniowego modelu mieszanego (GLMM), uwzględniającego zarówno zmianę użyteczności w czasie jak i korelację między powtórzonymi pomiarami. W analizie wykorzystano indywidualne dane pacjentek z podgrupy badania *ExteNET* zgodnej z populacją niniejszej analizy, tj. pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie trastuzumabem mniej niż rok temu. W ostatecznym modelu uwzględniono efekty stałe dla wieku, wyjściowego indeksu użyteczności, wcześniejszego schematu leczenia trastuzumabem (sekwencyjnie/jednoczasowo) oraz efekt losowy dla pacjenta (z użytecznością jako zmienną zależną). [REDACTED]

[REDACTED] Użyteczność tę przyjęto w obu ramionach modelu (neratynib i placebo), co jest uzasadnione brakiem istotnych różnic w EQ-5D w badaniu *ExteNET* (*Delaloge 2019*) oraz niezależnym naliczaniem utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych (szczegóły w dalszej części rozdziału).

Ze względu na brak danych dotyczących użyteczności po wyleczeniu wznowy miejscowej przyjęto, że użyteczność w stanie remisji będzie taka sama jak w stanie iDFS (0,837). Założenie to uznano za racjonalne, gdyż oba stany zdrowotne obejmują pacjentki wolne od choroby; analogiczne założenie przyjęto również w modelu dla pertuzumabu (*NICE TA569*).

W związku z brakiem wiarygodnych oszacowań użyteczności po wznowie choroby w badaniu *ExteNET* (takie dane były dostępne dla zaledwie 11 pacjentek), użyteczności w stanach wznowy miejscowej i wznowy uogólnionej zaczerpnięto z literatury. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwie publikacje, które zawierały zestaw użyteczności stanów zdrowia (mierzonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D) obejmujący zarówno stany wczesnego, jak i zaawansowanego raka piersi (*Lidgren 2007*, *Rautalin 2017*). W analizie podstawowej przyjęto dane z badania *Lidgren 2007*, gdyż stany zdrowotne wyróżnione w tym badaniu bardziej odpowiadały strukturze modelu ekonomicznego neratynibu:

- w badaniu *Lidgren 2007*, podobnie jak w niniejszym modelu ekonomicznym, zdefiniowano jeden zbiorczy stan dla wznowy uogólnionej, podczas gdy w badaniu *Rautalin 2017*, użyteczno-

ści w mBC przedstawiono w podziale na podstany przed (PFS) i po wystąpieniu (PPS) progresji choroby zaawansowanej)

- użyteczność w stanie wznowy miejscowej przedstawiono jedynie w badaniu *Lidgren 2007*.

Zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa).

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności [średnia (95% CI)]	Źródło
Okres wolny od choroby inwazyjnej (iDFS)		Badanie <i>ExteNET</i>
Wznowa miejscowa	0,696 (0,63; 0,75)	Badanie <i>Lidgren 2007</i>
Remisja po wznowie miejscowej		Założenie: Równe iDFS
Wznowa uogólniona	0,685 (0,62; 0,735)	Badanie <i>Lidgren 2007</i>

W ramach analizy scenariuszy testowano zestaw użyteczności oparty w całości na badaniu *Lidgren 2007*. Podobnie jak w analizie podstawowej założono, że użyteczność w stanie remisji będzie równa użyteczności dla iDFS (zob. Tabela 18).

Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowia (analiza scenariuszy).

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Źródło
Okres wolny od choroby inwazyjnej (iDFS)	0,779 (0,75; 0,81)	Badanie <i>Lidgren 2007</i>
Wznowa miejscowa	0,696 (0,63; 0,75)	Badanie <i>Lidgren 2007</i>
Remisja po wznowie miejscowej	0,779 (0,75; 0,81)	Założenie: Równe iDFS
Wznowa uogólniona	0,685 (0,62; 0,735)	Badanie <i>Lidgren 2007</i>

W każdym wariacie analize, użyteczność w stanie zgonu przyjęto na standardowym poziomie równym 0.

W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowy wariant, w którym pacjentkom naliczano obniżenie użyteczności związane z wiekiem. Wykorzystano w tym celu badanie *Golicki 2017*, które dotyczy polskich norm użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej. Uwzględniona korekta polegała na stopniowym obniżaniu użyteczności w momentach, w którym średni wiek kohorty pacjentek w modelu przekraczał kolejne 10-letnie progi wiekowe, począwszy od 45 roku życia (startowy wiek kohorty modelu wynosi 51 lat). Mnożnik użyteczności dla danej kategorii wiekowej obliczano jako iloraz użyteczności w tej kategorii wiekowej oraz użyteczności w kategorii odpowiadającej średniemu wyjściowemu

wiekowi pacjentek w modelu (tj. 45-54 lat). Tabela 19 przedstawia wartości użyteczności w kolejnych grupach wiekowych w populacji ogólnej kobiet oraz mnożniki użyteczności wykorzystane do korekty użyteczności ze względu na wiek.

Tabela 19. Użyteczność w populacji ogólnej (za *Golicki 2017*).

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)	Mnożnik użyteczności *
45-54 lat	0,887	1
55-64 lat	0,861	0,971
65-74 lat	0,793	0,894
75+ lat	0,715	0,806

\* mnożnik użyteczności obliczono jako iloraz użyteczności w danej kategorii wiekowej oraz użyteczności w kategorii wiekowej odpowiadającej średniemu wyjściowemu wiekowi pacjentek (45-54 lat).

Skorygowaną o wiek użyteczność obliczano poprzez przemnożenie bazowej wartości użyteczności stanu zdrowia (zob. Tabela 17) przez odpowiedni dla aktualnego wieku kohorty mnożnik.

W analizie podstawowej uwzględniono ponadto redukcję użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Zasadność naliczania utraty użyteczności w modelu wynika z faktu, że podstawowa użyteczność w stanie iDFS (0,837) została wyznaczona w modelu mieszanym dla stanu bez obecności biegunki, tj. nie uwzględnia utraty jakości życia związanego z najczęstszym zdarzeniem niepożądanym towarzyszącym leczeniu neratynibem. Mimo, że użyteczność w stanie iDFS z badania *ExteNET* może w pewnym stopniu uwzględniać wpływ pozostałych zdarzeń niepożądanych, odsetki innych (niż biegunka) zdarzeń st. 3-4 były niskie (<4%; zob. Tabela 13), a zatem ryzyko wynikające z podwójnego naliczania wpływu AEs na HRQoL jest w praktyce niewielkie.

Wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie – biegunki, wymiotów, nudności, bólu żołądka, zmęczenia i zwiększenia ALT (zob. Rozdział 4.7.7) – zaczerpnięto z publikowanej literatury (*Beusterien 2009, Lloyd 2006, Nafees 2008*). Okres naliczania utraty użyteczności przyjęto na poziomie średniego czasu trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych z badania *CONTROL* (biegunka) oraz *ExteNET* (pozostałe zdarzenia). Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Utrata użyteczności oraz czas naliczania redukcji użyteczności dla poszczególnych AEs.

Zdarzenie niepożądane	Utrata użyteczności	Czas trwania utraty użyteczności		Źródło	
		Neratynib	Placebo	Utrata użyteczności	Czas trwania utraty użyteczności
Biegunka st. 1-2	0,060	0,8 (bez profilaktyki)	0,9	<i>Beusterien 2009</i>	Badanie <i>CONTROL</i>

Zdarzenie niepożądane	Utrata użyteczności	Czas trwania utraty użyteczności		Źródło	
		2,0 (z profilaktyką)			
Biegunka st. 3-4	0,103	0,4 (bez profilaktyki) 0,4 (z profilaktyką)	0,6	<i>Lloyd 2006</i>	Badanie <i>CONTROL</i>
Wymioty	0,048	0,56	4,57	<i>Nafees 2008</i>	Badanie <i>ExteNET</i>
Nudności	0,048	1,13	4,29	<i>Nafees 2008</i>	Badanie <i>ExteNET</i>
Ból żołądka	0,048	1,83	0,14	Założono jak dla wymiotów/biegunki	Badanie <i>ExteNET</i>
Zmęczenie	0,115	1,26	9,43	<i>Lloyd 2006</i>	Badanie <i>ExteNET</i>
Zwiększenie aktywności ALT	0,048	1,20	9,64	Założono jak dla wymiotów/biegunki	Badanie <i>ExteNET</i>

Utratę użyteczności z powodu AEs naliczano w pierwszym cyklu modelu, co jest uzasadnione faktem, że zdarzenia niepożądane występowały najczęściej w pierwszym miesiącu leczenia. Łączna utrata QALY na jedną pacjentkę stanowiła sumę (po wszystkich rodzajach AEs) iloczynów: odsetka pacjentek u których wystąpiło zdarzenie, liczby epizodów na pacjentkę u której wystąpiło zdarzenie (zob. Tabela 12 i Tabela 13), utraty użyteczności oraz czasu (przeliczonego na skalę roczną) naliczania utraty użyteczności (zob. Tabela 20). Obliczona w ten sposób średnia utrata efektu zdrowotnego wyniosła 0,005 QALY na pacjentkę leczoną neratynibem oraz 0,002 QALY na pacjentkę z ramienia komparatora.

## 4.9 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty związane ze stosowaniem neratynibu
  - Koszty neratynibu
  - Koszty podania neratynibu
  - Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie
  - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
  - Koszty profilaktyki przeciwbiegunkowej podczas leczenia neratynibem
- Koszty uzupełniającego leczenia hormonalnego
- Koszty monitorowania w stanach zdrowotnych
- Koszty leczenia wznowy raka piersi
  - Koszty leczenia wznowy miejscowej
  - Koszty leczenia systemowego wznowy uogólnionej.

Nie naliczono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentki, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ i MZ:

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 listopada 2019 r. (*MZ 23/10/2019*),
- komunikatu NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji w 2019 roku (*DGL 28/06/2019*) (dane DGL publikowane w późniejszym okresie nie zawierają liczby zrefundowanych opakowań, przez co nie jest możliwe wyznaczenie średnich cen efektywnych; *DGL 06/12/2019*),
- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (*DGL 02/12/2019*).

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### 4.9.1 Koszt neratynibu

Ceny jednostkowe za opakowanie produktu Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych (urzędową – w wariancie bez uwzględnienia RSS i efektywną – w wariancie z uwzględnieniem RSS) przyjęto zgodnie z



wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w Rozdziale 2.5. Zestawienie cen neratynibu w każdym z wariantów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Cena jednostkowa produktu Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych.

Wariant	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Bez uwzględnienia RSS (cena urzędowa)	██████	██████	██████	██████
Z uwzględnieniem RSS	██████	██████	██████	██████

Zalecana dawka produktu leczniczego Nerlynx wynosi 240 mg (sześć tabletek po 40 mg), podawane doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez okres jednego roku (*ChPL Nerlynx*). Dawkowanie to jest zgodne z projektem wnioskowanego programu lekowego (zob. załącznik 12.2) jak również z rejestracyjnym badaniem RCT III fazy *ExteNET*, stanowiącym źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym.

Stosowanie agresywnego leczenia przeciwnowotworowego często wiąże się z toksycznością, prowadzącą do konieczności redukcji planowanych dawek leków, opóźnień oraz przerw w podawaniu kolejnych dawek. W konsekwencji, rzeczywiste zużycie substancji czynnych jest zazwyczaj niższe od zaplanowanego. Redukcja planowanego zużycia leku wyrażana jest standardowo parametrem względnej intensywności dawki (RDI, z ang. *relative dose intensity*). W przypadku produktu leczniczego Nerlynx, postępowanie w przypadku niektórych działań niepożądanych może obejmować czasowe wstrzymanie lub przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki (z 240 mg/d kolejno do 200 mg, 160 mg i 120 mg na dobę). Szczegółowe zasady modyfikacji dawkowania neratynibu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Nerlynx*).

Celem realistycznej kalkulacji kosztów refundacji leków przez płatnika, w analizie podstawowej uwzględniono rzeczywiste zużycie neratynibu, uwzględniające redukcje należnej dawki oraz opóźnienia/przerwy w leczeniu. Przyjęty sposób kalkulacji zużycia jest także uzasadniony sposobem rozliczania substancji czynnych w programach lekowych, zgodnie z którym „świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, natomiast niewykorzystane części leku nie podlegają rozliczeniu” (*NFZ 75/2018*). Średnia intensywność dawki neratynibu w badaniu *ExteNET* (dane dla podgrupy zgodnej z populacją docelową analizy, tj. pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych,  $\leq 1$  rok po zakończeniu leczenia uzupełniającego TRAS), wyniosła 87,65%; wartość tę przyjęto w analizie podstawowej.

Podobnie, mimo że zalecany czas pełnego kursu leczenia neratynibem wynosi 12 miesięcy ciągłej terapii, w praktyce średni czas leczenia jest krótszy, gdyż w trakcie terapii u pacjentek mogą wystąpić zdarzenia kliniczne wymagające całkowitego przerwania terapii: wznowa choroby, zgon lub niepożądane działania o istotnym znaczeniu klinicznym niemożliwe do opanowania za pomocą modyfikacji dawki neratynibu (z uwzględnieniem przerw w leczeniu  $\leq 3$  tygodni) i leczenia wspomagającego (zob. załącznik 12.2). W badaniu *ExteNET*, średni czas leczenia neratynibem (tj. przedział czasowy pomiędzy podaniem pierwszej i ostatniej dawki leku) wyniósł 8,10 miesięcy (dane dla podgrupy zgodnej z populacją docelową analizy, tj. pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych,  $\leq 1$  rok po zakończeniu leczenia uzupełniającego TRAS). Skrócenie czasu leczenia było spowodowane przede wszystkim występowaniem nieakceptowalnej toksyczności, w szczególności biegunki: w populacji ITT badania *ExteNET*, 39% pacjentek przedwcześnie zakończyło terapię neratynibem, z czego 68% z powodu zdarzeń niepożądanych, a zaledwie 3% w wyniku wznowy choroby (*Martin 2017*). Kryteria zakończenia leczenia w badaniu *ExteNET* (wznowa choroby, nieakceptowalna toksyczność, decyzja pacjentki) są zbliżone do określonych w projekcie programu lekowego (zob. Rozdział 12.2), w związku z czym uznano za zasadne przyjęcie w analizie średniego czasu stosowania neratynibu z badania *ExteNET* (8,10 miesiąca).

Ostatecznie, średnią skumulowaną dawkę neratynibu przypadającą na jedną pacjentkę (51 862,9 mg) obliczono jako iloczyn średniej liczby dni leczenia (8,1 mies.  $\times$  365,25 dni / 12 mies. = 246,54 dni), intensywności dawki neratynibu (87,65%) i należnej dawki dobowej (240 mg). Zgodnie z przyjętą ceną opakowania produktu Nerlynx 180 tabl. a 40 mg, koszt neratynibu na jedną pacjentkę wynosi zatem:

██  
██  
████████

Koszty terapii neratynibem naliczono w modelu łącznie przez pierwsze 8,1 miesięcy przebywania w stanie iDFS. Oczywiście, w praktyce czas leczenia i związane z nim koszty będą rozkładać się na okres pierwszych 12 miesięcy, jednak warto zauważyć, że zastosowane uproszczenie nie ma żadnego wpływu na wynik analizy, gdyż maksymalny czas leczenia nie przekracza jednego roku, a koszty w pierwszym roku modelu nie podlegają dyskontowaniu.

#### 4.9.2 Koszty podania neratynibu

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku

decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylny wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 134/2019), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania neratynibu.

Tabela 22. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
<b>Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe (zał. 1 do NFZ 134/2019)</b>		
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

Neratynib jest stosowany doustnie w postaci tabletek; ponadto, pacjentki w trakcie leczenia pozostają w stanie wolnym od choroby, nie wymagają zatem intensywnego monitorowania uzasadniającego konieczność hospitalizacji. W związku z powyższym w analizie podstawowej założono, że neratynib będzie wydawany pacjentkom do samodzielnego stosowania w ramach wizyt ambulatoryjnych, rozliczanych poprzez świadczenie „5.08.07.0000004; przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z częstotliwością raz w miesiącu. Założenie comiesięcznych wizyt pokrywa się z częstotliwością wykonywania badań diagnostycznych w ramach monitorowania leczenia we wnioskowanym programie (zob. Załącznik 12.2), można zatem założyć, że wydawanie leków i zlecenie badań może być rozliczone w ramach jednej wizyty.

Przyjmując średni czas leczenia w programie równy 8,10 miesiąca (zob. Rozdział 4.9.1), łączny koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem neratynibu i monitorowaniem leczenia wynosi 876 zł.

### 4.9.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia neratynibem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego (Załącznik 12.2, str. 130), monitorowanie leczenia neratynibem będzie wymagać wykonania badań 1 raz w miesiącu przez cały okres terapii (zob. Załącznik 12.2). W związku z

powyższym założono, że wizyty monitorujące mogą być rozliczone w ramach świadczenia „5.08.07.0000004; przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” uwzględnionego w oszacowaniu kosztu wydania neratynibu, również naliczanego co 1 miesiąc (zob. Rozdział 4.9.2). Łączny koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem leku i monitorowaniem leczenia oszacowano na 876 zł na jedną pacjentkę (zob. Rozdział 4.9.2).

Kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia neratynibem przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.08.08.0000015 „Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi”, tj. 1 725,00 zł (zob. Tabela 23).

Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (NFZ 134/2019).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi	1 725,00

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentów w programie. W przeliczeniu na miesięczny cykl modelu, koszt ten wynosi 143,75 zł.

Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawiania chorych na leczeniu neratynibem, tj. przez średnio 8,1 miesięcy. Całkowity koszt diagnostyki przypadający na jedną pacjentkę w programie wynosi zatem 1 164 zł.

#### 4.9.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie stosowania porównywanych interwencji przedstawiono w Rozdziale 4.7.7 (zob. Tabela 12, Tabela 13). Przyjęte w modelu koszty jednostkowe leczenia epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Koszty leczenia jednego epizodu zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Biegunka st. 1-2	67,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu AOS
Biegunka st. 3-4	3 044,02	Ługowska 2012; wartość oryginalna (2 860 zł, wg stanu na 2012 r.) zaktualizowana o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2018 (106,4%)
Wymioty	3 044,02	Ługowska 2012; wartość oryginalna (2 860 zł, wg stanu na 2012 r.) zaktualizowana o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2018 (106,4%)

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Nudności	3 044,02	Ługowska 2012; wartość oryginalna (2 860 zł, wg stanu na 2012 r.) zaktualizowana o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2018 (106,4%)
Ból żołądka	3 044,02	Przyjęto ją dla wymiotów / nudności / biegunki
Zmęczenie	67,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu AOS

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstości występowania poszczególnych zdarzeń opisane w Rozdziale 4.7.7 wyznaczono średni całkowity koszt leczenia AEs u jednej pacjentki w ramieniu interwencji (neratynib) oraz komparatora (placebo; zob. Tabela 25).

Tabela 25. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na 1 pacjentkę.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych / pacjentkę [zł]
Neratynib	1 825
Placebo	178

Powyższy koszt naliczono jednorazowo w pierwszym miesiącu (cyklu) modelu.

#### 4.9.5 Koszty profilaktyki przeciwbiegunkowej

Biegunka jest najbardziej istotnym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem neratynibu. Biegunka występuje zazwyczaj na wczesnym etapie leczenia, w ciągu pierwszego lub drugiego tygodnia przyjmowania produktu leczniczego Nerlynx, i może nawracać. Zgodnie z *ChPL Nerlynx*, u pacjentek rozpoczynających terapię neratynibem powinno zostać wdrożone leczenie profilaktyczne biegunki z zastosowaniem leków przeciwbiegunkowych w momencie przyjęcia pierwszej dawki produktu leczniczego Nerlynx oraz regularnego dawkowania leków przeciwbiegunkowych w okresie pierwszych 1-2 miesięcy leczenia produktu leczniczego Nerlynx.

W randomizowanym badaniu *CONTROL* stosowano dwa schematy profilaktyki przeciwbiegunkowej z zastosowaniem loperamidu: przez jeden lub dwa czterotygodniowe cykle. W modelu założono konserwatywnie stosowanie profilaktyki przez 2 cykle (56 dni), zgodnie z oryginalnym schematem dawkowania w badaniu *CONTROL* (dawka początkowa 4 mg, następnie 2 mg co 4 godziny w dniach 1-3 (12 g/d), następnie 2 mg co 6-8 godzin w dniach 4-56 (tj. 6-8 mg/d, średnio 7 mg/d)). Całkowitą dawkę loperamidu w rozważanym schemacie oszacowano na 404 mg. Cenę jednostkową loperamidu (produkt leczniczy Loperamid WZF, tabl., 2 mg) zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych dostępnych

w aptece na receptę (zał. A1 do *MZ 23/10/2019*). Kwota refundacji NFZ za opakowanie jednostkowe (zawierające 60 mg loperamidu) wynosi 3,77 zł, co odpowiada kosztowi płatnika publicznego na poziomie 0,0628 zł/mg. Koszt profilaktyki przeciwbiegunkowej przypadający na pacjentkę leczoną neratynibem wynosi zatem 25,38 zł (404 mg × 0,0628 zł/mg). Koszt ten naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

#### 4.9.6 Koszty uzupełniającego leczenia hormonalnego

Populacja docelowa analizy obejmuje pacjentki z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), tj. cechy, która stanowi wskazanie do zastosowania hormonoterapii uzupełniającej z udziałem tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy (niesteroidowych – anastrozol i letrozol oraz steroidowych – eksemestan). Zalecany czas trwania uzupełniającego leczenia tamoksyfenem wynosi 5-10 lat, natomiast inhibitory aromatazy stosuje się najczęściej przez 5 lat (*PTOK 2018*).

Stosowanie uzupełniającego leczenia hormonalnego stanowi również jedno z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego (zob. Załącznik 12.2), co dodatkowo uzasadnia uwzględnienie kosztów HT w modelu.

Odsetek pacjentek otrzymujących uzupełniające leczenie hormonalne w trakcie i po zakończeniu stosowania porównywanych interwencji, jak również udziały antyestrogenów (tamoksyfenu) i inhibitorów aromatazy wśród leczonych HT, zaczerpnięto z badania *ExteNET* (dane dla podgrupy zgodnej z populacją docelową analizy, tj. HR+, ≤ 1 rok od zakończenia leczenia adj. TRAS). W analizie podstawowej przyjęto, że hormonoterapia będzie stosowana średnio przez okres pięciu lat. Założenie to jest uzasadnione wynikami badania *ExteNET*: po 5 latach obserwacji, około połowa (52% w ramieniu neratynibu i 47% w ramieniu placebo) pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych kontynuowała HT. Okres pięciu lat mieści się także w zalecanym zakresie 5-10 lat łącznego leczenia hormonalnego, należy bowiem zauważyć, że pacjentki mogą rozpoczynać uzupełniającą hormonoterapię równocześnie z terapią adjuwantową trastuzumabem, tj. 1-2 lata przed włączeniem do leczenia neratynibem.

Średni koszt dzienny tamoksyfenu i inhibitorów aromatazy obliczono przy następujących założeniach:

- Ceny jednostkowe refundowanych produktów leczniczych przyjęto na poziomie kwot refundacji NFZ (obliczonych jako różnica między ceną detaliczną a wysokością dopłaty świadczeniobiorcy), zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (*MZ 23/10/2019*). Porównanie cen urzędowych z rzeczywistymi wartościami refundacji publikowanymi przez NFZ DGL wska-

zuje, że uwzględnione leki nie są objęte indywidualnymi instrumentami dzielenia ryzyka, co potwierdza zasadność użycia cen urzędowych,

- Udziały rynkowe refundowanych produktów leczniczych zaczerpnięto z danych NFZ dotyczących łącznej sprzedaży leków w aptekach w pierwszym półroczu 2019 roku (styczeń-czerwiec), stanowiących załącznik do Uchwały Nr 22/2019/III Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. (UR 22/2019/III).
- W obliczeniach uwzględniono wyłącznie produkty lecznicze, których zakres wskazań refundowanych obejmuje leczenie wczesnego raka piersi. W szczególności nie uwzględniono stosowania eksemestanu, refundowanego w Polsce wyłącznie w II rzucie hormonoterapii.
- Dawki dobowe leków przyjęto zgodnie z wytycznymi *PUO 2018* i charakterystykami produktów leczniczych: tamoksyfen – 20 mg codziennie p.o.; anastrozol – 1 mg codziennie p.o.; letrozol – 2,5 mg codziennie p.o.
- Dzienny koszt inhibitora aromatazy przyjęto na poziomie niższego z dziennych kosztów anastrozolu i letrozolu (ze względu na objęcie obu leków wspólną grupę limitową, różnica w koszcie dziennym jest jednak znikoma – 1,845 zł (anastrozol) vs 1,846 zł (letrozol)).

Kalkulację średniego miesięcznego kosztu uzupełniającego leczenia hormonalnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Koszty uzupełniającego leczenia hormonalnego.

Parametr	Wartość	Źródło
Udziały HT	Antyestrogen (tamoksyfen)	51,8%
	Inhibitor aromatazy (anastrozol)	48,2%
Koszt dziennego leczenia	Antyestrogen (tamoksyfen)	0,464 zł
	Inhibitor aromatazy (anastrozol)	1,845 zł
Średni (ważony) koszt dziennej hormonoterapii	1,130 zł	Na podst. powyższych danych: (51,8% × 0,464 zł + 48,2% × 1,845 zł)
Średni (ważony) miesięczny koszt hormonoterapii	34,40 zł	(365,25 / 12) × koszt dzienny HT
Odsetek pacjentek otrzymujących leczenie hormonalne	93,8%	Badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok po TRAS adj.)
Średni (ważony) miesięczny koszt hormonoterapii, z uwzględnieniem odsetka leczonych	32,27 zł	93,8% × koszt miesięczny HT

Koszt miesięcznej hormonoterapii w wysokości 32,27 zł naliczono pacjentkom w każdym cyklu przebywania w stanie wolnym od choroby inwazyjnej, przez okres 5 lat (w analizie podstawowej) oraz 10 lat (w analizie wrażliwości). W modelu założono, że leki hormonalne będą wydawane pacjentkom przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń z zakresu POZ, wizyty u lekarza pierwszego kontaktu są rozliczane poprzez stałą stawkę kapitacyjną na ubezpieczonego, niezależną od liczby udzielonych porad, w związku z czym nie uwzględniano dodatkowych – poza ceną leków – kosztów związanych z hormonoterapią.

#### 4.9.7 Koszty leczenia wznowy miejscowej raka piersi

Leczenie chorych, u których stwierdza się nawrót wyłącznie miejscowy lub regionalny, zależy od rodzaju pierwotnego leczenia, fenotypu nowotworu, czasu do nawrotu, jego objętości i lokalizacji (*PUO 2018*). U chorych z nawrotem po mastektomii stosuje się najczęściej wycięcie wznowy i następnie radioterapię. U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym wykonuje się amputację piersi lub – w wybranych przypadkach – ponowny zabieg oszczędzający. U chorych poddanych wcześniej uzupełniającej RT na okolicę ściany klatki piersiowej można ją zastosować ponownie na ograniczony obszar. Leczenie systemowe zależy od fenotypu nowotworu: u chorych z cechą ER/PgR+ w uzupełnieniu miejscowego leczenia należy zastosować hormonoterapię; dodatkowo, u chorych z cechą HER2+ wskazane jest zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był wcześniej stosowany lub od zakończenia jego podawania uzupełniającym leczeniu upłynęło więcej niż 12 miesięcy.

W modelu globalnym dla neratynibu, jako koszty leczenia wznowy miejscowej przyjęto koszty dodatkowego rocznego kursu leczenia adjuwantowego z zastosowaniem trastuzumabu. Postępowanie to, choć rekomendowane również w wytycznych *PUO 2018*, nie jest jednak refundowane w warunkach polskich w rozważanej populacji docelowej, gdyż do uzupełniającego leczenia trastuzumabem w ramach programu B.9. kwalifikowane są wyłącznie te pacjentki z nawrotem miejscowym lub regionalnym, które nie były leczone wcześniej trastuzumabem (natomiast populacja niniejszej analizy z definicji obejmuje chore, które ukończyły kurs leczenia adjuwantowego TRAS). W związku z powyższym, opierając się na ogólnych rekomendacjach *PUO 2018*, w analizie kosztów założono, że leczenie wznowy loko-regionalnej obejmuje leczenie chirurgiczne oraz uzupełniającą radioterapię (koszty uzupełniającej hormonoterapii są naliczane w modelu oddzielnie; zob. Rozdział 4.9.6). Koszt zabiegu chirurgicznego oszacowano w oparciu o dane z Portalu Statystyki NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>), przyjmując średnią wycenę hospitalizacji w 2018 r. w ramach następujących grup JGP (zał. 1a do *NFZ 38/2019*):



- J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi
- J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.
- J03F Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.

ważoną liczbą hospitalizacji rozliczonych w ramach ww. grup w 2018 roku (Tabela 27).

Tabela 27. Koszt leczenia wznowy miejscowej – leczenie chirurgiczne.

Kod produktu	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [zł]	Źródło
5.51.01.0009002	J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi	15 954	5 781,77	Portal Statystyki NFZ – Świadczenia JGP
5.51.01.0009050	J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.	1 373	2 830,71	
5.51.01.0009051	J03F Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.	4 464	1 100,94	
Średnia ważona	-	21 791	4 636,94	

Koszt kursu uzupełniającej radioterapii (zob. Tabela 28) przyjęto na poziomie wyceny produktu rozliczeniowego „Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)” z katalogu radioterapii (zał. 1d do NFZ 38/2019).

Tabela 28. Koszt leczenia wznowy miejscowej – uzupełniająca RTH.

Kod produktu	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji [zł]	Źródło
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	13 739,73	Portal Statystyki NFZ – Katalog świadczeń radioterapii

Łączny koszt leczenia wznowy miejscowej, obejmujący koszt leczenia chirurgicznego (4 637 zł) oraz uzupełniającej radioterapii (13 740 zł), wynosi 18 377 zł. Koszt ten naliczono pacjentkom jednorazowo w momencie przejścia do stanu wznowy miejscowej.

#### 4.9.8 Koszty leczenia wznowy uogólnionej

W modelu uwzględniono koszty pierwszej i drugiej linii leczenia systemowego uogólnionego raka piersi (mBC). Schematy leczenia wybrano w oparciu o wytyczne *PUO 2018* z uwzględnieniem statusu refundacji poszczególnych leków w Polsce. Oszacowanie kosztów leczenia pierwszej i drugiej linii mBC przeprowadzono oddzielnie dla chorych z wczesną wznową raka piersi (do 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego opartego na trastuzumabie) oraz chorych z późniejszą wznową (powyżej 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego opartego na trastuzumabie). Podział ten, zastosowany także w modelu globalnym, był uzasadniony różnymi ścieżkami leczenia ww. podgrup: w szczególności, w wielu krajach (w tym w Polsce) pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakse-

lem stanowi standard leczenia pierwszej linii u pacjentek z późną wznową (>12 mies. od zakończenia leczenia okołoperacyjnego anty-HER2), natomiast trastuzumab emtanzyna (produkt leczniczy Kadcy-la; obecnie nierefundowany systemowo w Polsce, dostępny wyłącznie w ramach procedury RDTL) jest zarejestrowany i szeroko stosowany w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii klasycznym trastuzumabem oraz w pierwszej linii w przypadku wczesnych wznów uogólnionych.

Populacja docelowa analizy obejmuje pacjentki, które ukończyły leczenie uzupełniające trastuzumabem mniej niż rok temu. Oznacza to, że wznowa występująca w pierwszym roku od rozpoczęcia leczenia neratynibem może stanowić wznowę wczesną (<12 mies.) lub późną (>12 mies. od zakończenia TRAS), w zależności od odstępu czasowego między ukończeniem leczenia uzupełniającego anty-HER2 a włączeniem do wnioskowanego programu. W modelu założono, że wznowy występujące w pierwszym roku leczenia porównywanymi interwencjami będą traktowane jako wznowy wczesne wg kryteriów czasu od ukończenia leczenia trastuzumabem. Założenie to wydaje się racjonalne, gdyż w praktyce pacjentki będą kwalifikowane do leczenia neratynibem możliwie jak najszybciej po zakończeniu leczenia uzupełniającego w celu zmniejszenia wysokiego ryzyka wystąpienia wczesnej wznowy, a zatem czas od ukończenia leczenia TRAS nie będzie znacząco dłuższy od czasu od rozpoczęcia leczenia neratynibem (w badaniu *ExteNET*, mediana czasu od ukończenia TRAS adj. w podgrupie zgodnej z populacją docelową analizy wynosiła 3 miesiące; *Gnant 2018*). Przyjęte założenie jest również konserwatywne, gdyż prowadzi do zmniejszenia udziału najdroższej terapii (PERT+TRAS+DOC), a zatem – w konsekwencji wyższej liczby wznów w ramieniu komparatora – zmniejszenia oszczędności w ramieniu neratynibu.

Wznowy, które wystąpiły w pierwszym roku modelu, traktowano zatem jako wznowy wczesne (<12 mies. od zakończenia leczenia TRAS), a wznowy w kolejnych latach – jako wznowy późne (>12 mies. od zakończenia leczenia TRAS). Obu typom nawrotów przypisano oddzielne koszty pierwszej i drugiej linii leczenia, co wynika przede wszystkim z ograniczeń refundacyjnych pertuzumabu. Zgodnie z warunkami refundacji poszczególnych terapii w Polsce w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C.50)” oraz w ramach katalogu chemioterapii przyjęto, że:

- W leczeniu późnej wznowy (>12 mies. od zakończenia leczenia uzupełniającego TRAS) stosuje się:
  - W pierwszej linii leczenia: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC) u 88% chorych oraz CTH (docetaksel w monoterapii) u pozostałych 12% pacjentek; udział terapii PERT+TRAS+DOC przyjęto na poziomie odsetka pacjentek z HER2-dodatnim mBC spełniających kryteria kwalifikacji do terapii

PERT+TRAS+DOC (m.in. ECOG 0-1, brak przeciwwskazań do leczenia), raportowanego przez NICE (*NICE TA 509*).

- W drugiej linii leczenia: lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) u pacjentek leczonych uprzednio PERT+TRAS+DOC (88% chorych) oraz klasyczna chemioterapia (kapecytabina w monoterapii) u pozostałych pacjentek (pacjentki otrzymujące w pierwszej linii leczenia wyłącznie CTH nie spełniają kryteriów kwalifikacji do leczenia anty-HER2 w ramach drugiej linii leczenia, w szczególności: brak możliwości zastosowania TRAS ze względu na uprzednie zastosowanie trastuzumabu w leczeniu wczesnego raka piersi oraz brak możliwości zastosowania lapatynibu ze względu na brak stosowania TRAS w poprzedniej linii leczenia choroby zaawansowanej).
- W leczeniu wczesnej wznowy (<12 mies. od zakończenia leczenia uzupełniającego TRAS) stosuje się:
  - W pierwszej linii leczenia: lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) u 90% chorych i klasyczną chemioterapię (docetaksel w monoterapii) u 10% (na podst. opinii eksperta przedstawionej w *AWA Kadcyła 2019*).
  - W drugiej linii leczenia: chemioterapia (kapecytabina w monoterapii) u 100% chorych (brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia anty-HER2, w szczególności brak możliwości zastosowania PERT+TRAS+DOC ze względu na linię leczenia oraz wczesną wznowę, brak możliwości podania TRAS ze względu na uprzednie zastosowanie trastuzumabu w leczeniu wczesnego raka piersi oraz brak możliwości zastosowania lapatynibu ze względu na brak stosowania TRAS w poprzedniej linii leczenia choroby zaawansowanej).

Podsumowanie i uzasadnienie założonych udziałów przedstawia Tabela 29.

Tabela 29. Struktura leczenia wznowy uogólnionej ze względu na czas do wystąpienia wznowy po leczeniu uzupełniającym TRAS.

Linia leczenia	Schemat leczenia	Udział	Źródło / uzasadnienie
1 linia leczenia mBC (wznowa >12 mies. od zakończenia leczenia TRAS)	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel	88%	Standardowe leczenie w przypadku wznów >12 mies. po zakończeniu leczenia uzupełniającego anty-HER2, refundowane w ramach programu B.9; udział na podstawie <i>NICE TA509</i>
	CTH (docetaksel)	12%	Brak możliwości zastosowania innego leczenia anty-HER2 w programie B.9
1 linia leczenia mBC (wznowa ≤12 mies. od zakończenia leczenia TRAS)	Lapatynib + kapecytabina	90%	na podst. opinii eksperta przedstawionej w <i>AWA Kadcyła 2019</i> (wskazanie off-

Linia leczenia	Schemat leczenia	Udział	Źródło / uzasadnienie
mies. od zakończenia leczenia TRAS)			label, jednak schemat stosowany w Polsce ze względu na dążenie do zachowania kontynuacji leczenia anty-HER2 oraz brak systemowej refundacji trastuzumabu emtanżyny)
	CTH (docetaksel)	10%	Brak możliwości zastosowania innego leczenia anty-HER2 w programie B.9
2 linia leczenia mBC (wznowa >12 mies. od zakończenia leczenia TRAS)	Lapatinib + kapecytabina	88%	Pacjentki stosujące w 1. linii leczenia PERT+TRAS+DOC spełniają kryteria do zastosowania lapatinibu w 2. linii (progresa po poprzednim leczeniu zawierającym trastuzumab)
	CTH (kapecytabina)	12%	Brak możliwości zastosowania innego leczenia anty-HER2 w programie B.9
2 linia leczenia mBC (wznowa ≤12 mies. od zakończenia leczenia TRAS)	CTH (kapecytabina)	100%	Brak możliwości zastosowania leczenia anty-HER2 w programie B.9

Schematy dawkowania oraz średnie czasy stosowania poszczególnych substancji czynnych (zob. Tabela 30) oszacowano na podstawie badań RCT (PERT+TRAS+DOC: badanie *CLEOPATRA*, Lap+Kap – badanie *EMILIA*) lub ogólnych zaleceń (chemioterapia). Pertuzumab może być stosowany w skojarzeniu z dożylnym lub podskórnym trastuzumabem; w analizie przyjęto, że 72% pacjentek otrzyma trastuzumab w postaci podskórnej, a 28% - trastuzumab w postaci dożylnej. Udział podskórnej postaci TRAS oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ za I-II kwartał 2019 r. (*UR 22/2019/III*).

Tabela 30. Czas leczenia i dawkowanie w uwzględnionych schematach leczenia mBC.

Schemat leczenia	Długość leczenia (cykle 21-dniowe)	Schemat dawkowania
Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel	37,4	Pertuzumab – 840 mg iv (cykl 1), 420 mg iv (cykle 2+) Trastuzumab iv (28% pacjentek) – 8 mg/kg (cykl 1), 6 mg/kg (cykle 2+) Trastuzumab s.c. (72% pacjentek) – 600 mg Docetaksel – 100 mg/m <sup>2</sup> (cykle 1-6) Wszystkie leki podawane w dn. 1 cyklu 21-dniowego
Lapatinib + kapecytabina	12,3	Lapatinib – 1 250 mg/d, codziennie Kapecytabina – 2 × 1 000 mg/m <sup>2</sup> , w dn. 1-14 cyklu 21-dn.
CTH (docetaksel)	6	Docetaksel – 100 mg/m <sup>2</sup> , w dn. 1 cyklu 21-dniowego
CTH (kapecytabina)	6	Kapecytabina – 2 × 1 250 mg/m <sup>2</sup> , w dn. 1-14 cyklu 21-dn.

Ceny jednostkowe leków zaczerpnięto w pierwszej kolejności z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (*DGL 02/12/2019*), uwzględniając średnią wycenę w ostatnim miesiącu (sierpień 2019 r.). W przypadku leków, dla których dane te były niedostępne (lapatinib, pertuzumab, trastuzumab

s.c.), wykorzystano ostatni komunikat DGL (za okres styczeń-marzec 2019 r.), w którym zamieszczono liczby i wartości refundacji produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 28/06/2019; późniejsze komunikaty nie zawierają danych dot. liczby opakowań, co uniemożliwia obliczenie średnich cen efektywnych). Ponadto, w przypadku gdy aktualny limit finansowania (zgodnie z wykazem leków refundowanych na 1 listopada 2019 r.; MZ 23/10/2019) był niższy od średnich cen efektywnych z komunikatów DGL, w analizie przyjmowano niższą cenę (na poziomie limitu). Zestawienie cen za miligram substancji czynnych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w leczeniu systemowym mBC.

Substancja czynna	Koszt / mg [zł]	Źródło
Pertuzumab	20,88249606	DGL 28/06/2019
Trastuzumab i.v.	6,76261297	DGL 02/12/2019
Trastuzumab s.c.	7,081133333	MZ 23/10/2019 *
Lapatynib	0,193509141	DGL 28/06/2019
Kapecytabina	0,003900098	DGL 02/12/2019
Docetaksel	0,77297386	DGL 02/12/2019

\* Przyjęto na poziomie aktualnego limitu finansowania, który jest niższy od historycznych cen efektywnych raportowanych przez DGL

Poza kosztami leków uwzględniono również koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia (ryczałt za diagnostykę w programie dla terapii anty-HER2 oraz świadczenie okresowej oceny skuteczności chemioterapii dla standardowej CTH). Wyceny jednostkowe uwzględnionych świadczeń NFZ przedstawia Tabela 32.

Tabela 32. Świadczenia związane z monitorowaniem i diagnostyką podczas leczenia wznowy uogólnionej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
<b>Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe (zał. 1 do NFZ 134/2019)</b>		
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
<b>Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia (zał. 1 do NFZ 81/2019)</b>		
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40
<b>Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych - leczenie szpitalne - programy lekowe (zał. 2 do NFZ 134/2019)</b>		
5.08.08.0000014	diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	3 273,00 (rocznie)

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych - leczenie szpitalne - programy lekowe (zał. 1 do NFZ 97/2019)		
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 (rocznie)

W analizie przyjęto, że schematy wymagające podania w infuzji dożylniej (PERT+TRAS+DOC; docetaksel) są podawane w warunkach hospitalizacji jednodniowej i rozliczane w ramach świadczeń „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (PERT+TRAS+DOC) oraz „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (docetaksel), jednokrotnie w 21-dniowym cyklu. W przypadku leków doustnych (lapatynib + kapecytabina; kapecytabina w monoterapii) istnieje możliwość podania ambulatoryjnego u części chorych. Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ z realizacji programów lekowych w pierwszym półroczu 2019 r. (UR 22/2019/III) oszacowano (zakładając, że podanie ambulatoryjne może być realizowane w przypadku podania podskórnego lub wydania leku doustnego), że 34% pacjentek stosujących w ramach programu B.9 leki doustne lub podskórne (TRAS s.c. i lapatynib) miały rozliczane świadczenie ambulatoryjne. Na tej podstawie przyjęto, że u 34% chorych stosujących Lap+Kap oraz kapecytabinę będzie rozliczane świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, a u pozostałych pacjentek – „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. Analogicznie założono, że u 34% pacjentek stosujących kapecytabinę będzie rozliczane świadczenie „podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”, a u 66% pacjentek – „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”.

W okresie leczenia naliczono ponadto koszty monitorowania terapii: dla PERT+TRAS+DOC oraz Lap+Kap – ryczałt za diagnostykę w programie lekowym programu lekowego (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi”), a dla chemioterapii - świadczenie okresowej oceny skuteczności chemioterapii. Poniższa tabela przedstawia oszacowanie średniego kosztu terapii w poszczególnych schematach leczenia mBC.

Tabela 33. Koszt jednostkowej terapii w uwzględnionych schematach leczenia mBC.

Schemat leczenia	Koszt leków [zł]	Koszty podania [zł]	Koszt diagnostyki i monitorowania [zł]	Koszt łączny [zł]
Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel	483 875	18 198	7 036	509 110
Lapatynib + kapecytabina	64 844	4 400	2 313	71 557
CTH (docetaksel)	835	2 340	1 119	4 294
CTH (kapecytabina)	1 474	1 771	1 119	4 365

Kalkulację średniego ważonego kosztu leczenia systemowego mBC, w podziale na czas do wystąpienia wznowy oraz linię leczenia choroby zaawansowanej, przedstawia Tabela 34. Koszt ważony obliczono w oparciu o udziały poszczególnych schematów, zakładając, że 100% pacjentek otrzymuje pierwszą linię, a 90% - drugą linię leczenia (założenie przyjęte w modelu globalnym na podstawie opinii eksperta klinicznego).

Tabela 34. Kalkulacja średniego kosztu pierwszej i drugiej linii leczenia mBC.

Linia leczenia	Odsetek leczonych	Schemat leczenia	Udział	Koszt terapii [zł]	Koszt ważony [zł]
1 linia leczenia mBC (wznowa >12 mies. od zakończenia leczenia TRAS)	100%	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel	88%	509 110	448 532
		CTH (docetaksel)	12%	4 294	
1 linia leczenia mBC (wznowa ≤12 mies. od zakończenia leczenia TRAS)	100%	Lapatynib + kapecytabina	90%	71 557	64 831
		CTH (docetaksel)	10%	4 294	
2 linia leczenia mBC (wznowa >12 mies. od zakończenia leczenia TRAS)	90%	Lapatynib + kapecytabina	88%	71 557	57 145
		CTH (kapecytabina)	12%	4 365	
2 linia leczenia mBC (wznowa ≤12 mies. od zakończenia leczenia TRAS)	90%	CTH (kapecytabina)	100%	4 365	3 928

Koszt leczenia wznowy uogólnionej w przeliczeniu na jedną pacjentkę wynosi zatem:

- w przypadku wznowy w pierwszym roku: 68 759 zł (1. linia (64 831 zł) + 2. linia (3 928 zł))
- w przypadku wznowy po pierwszym roku: 505 676 zł (1. linia (448 532 zł) + 2. linia (57 145 zł)).

Koszt leczenia systemowego mBC był naliczany w modelu jednokrotnie, w momencie przejścia do stanu wznowy uogólnionej.

#### 4.9.9 Koszty monitorowania w stanach zdrowotnych

Dane dotyczące zużycia zasobów w ramach opieki podtrzymującej związanej z monitorowaniem choroby w stanach iDFS, remisji oraz wznowy miejscowej przyjęto zgodnie z założeniami modelu globalnego. Koszty monitorowania podczas leczenia wznowy uogólnionej są zawarte w wycenie świadczeń ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym oraz okresowej oceny skuteczności chemioterapii, uwzględnionych oddzielnie w kalkulacji kosztu leczenia mBC (zob. Rozdział 4.9.8), dlatego – w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów – nie uwzględniano ich w niniejszym rozdziale.

W oszacowaniach nie uwzględniano kosztów wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz świadczeń pielęgnarskich, gdyż zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń z zakresu POZ, wizyty u leka-

rza pierwszego kontaktu są rozliczane poprzez stałą stawkę kapitacyjną na ubezpieczonego, niezależną od liczby udzielonych porad. Koszty porady onkologicznej przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” z katalogu AOS (NFZ 88/2019). W ramach porady W12 możliwe jest również rozliczenie badania mammografii. Badanie ECHO może zostać rozliczone w ramach świadczenia „W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu” z katalogu AOS (96 zł). Koszt badania tomografii komputerowej zaczerpnięto z katalogu ADSK (NFZ 88/2019). Wycenę jednostkową uwzględnionych świadczeń ambulatoryjnych przedstawia Tabela 32.

Tabela 35. Świadczenia ambulatoryjne związane z monitorowaniem raka piersi.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
<b>Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (zał. 5a do NFZ 88/2019)</b>		
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	67
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	96
<b>Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) (zał. 1b do NFZ 88/2019)</b>		
5.03.00.0000115	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274

Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kalkulacje cyklicznych (miesięcznych) kosztów monitorowania przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 36. Koszty monitorowania w stanach zdrowotnych.

Stan zdrowotny	Lata	Świadczenie	Wycena jednostkowa [zł]	Liczba świadczeń / rok	Koszt / miesiąc [zł]
iDFS	Rok 1-4	Wizyta u lekarza POZ	- (rozliczenie poprzez stawkę kapitulacyjną)	1	-
		Mammografia piersi	67	1	5,58
		Koszty miesięczne - łącznie	-	-	5,58
Wznowa miejscowa	>4 lat	Wizyta u lekarza POZ	- (rozliczenie poprzez stawkę kapitulacyjną)	1	-
		Porada onkologiczna	67	2	11,17
	Rok 1	Mammografia piersi	- (rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	1	-
		ECHO	96	4	32,00
		Tomografia komputerowa	274	2	34,25
		Koszty miesięczne - łącznie	-	-	77,42
Remisja	Rok 1	Porada onkologiczna	67	2	11,17
		Mammografia piersi	- (rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	1	-
		ECHO	96	4	32,00
		Koszty miesięczne - łącznie	-	-	43,17
	Lata 2-5	Wizyta u lekarza POZ	- (rozliczenie poprzez stawkę kapitulacyjną)	1	-
Mammografia piersi		67	1	5,58	
Koszty miesięczne - łącznie		-	-	5,58	
>5 lat	Wizyta u lekarza POZ	- (rozliczenie poprzez stawkę kapitulacyjną)	1	-	

Koszt monitorowania pacjentek wolnych od wznowy oszacowano na 6 zł/miesiąc w pierwszych czterech latach po zakończeniu leczenia. Miesięczny koszt monitorowania w stanie wznowy miejscowej wynosi 77 zł, a w okresie remisji po wyleczeniu wznowy – 43 zł w pierwszym roku oraz 6 zł w latach 2-5.

## 5 Walidacja modelu

### 5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

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

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY)
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.1 (str. 105).

## 5.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania neratynibu we wskazaniu adjuwantowego leczenia raka piersi (Rozdział 3, str. 20). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 10, str. 123).

## 5.3 Walidacja zewnętrzna

Celem oceny wiarygodności długookresowych projekcji przeżycia w modelu ekonomicznym, w ramach walidacji zewnętrznej dokonano porównania wyznaczonych w modelu w ramieniu komparatora (brak

przedłużonego leczenia uzupełniającego anty-HER2) odsetków przeżycia: wolnego od wznowy choroby (iDFS) oraz całkowitego (OS) z wynikami dwóch dużych badań RCT oceniających długookresową skuteczność leczenia uzupełniającego trastuzumabem: *HERA* (ostateczne wyniki opisane w publikacji *Cameron 2017* wraz z suplementem) oraz *BCIRG 006* (*Slamon 2015*), w okresie wykraczającym poza horyzont badania *ExteNET*. Wyniki badania *HERA* były dostępne w podziale na status receptorów hormonalnych, stąd w niniejszym zestawieniu wykorzystano dane dla kohorty HR+ leczonej uzupełniająco trastuzumabem przez 1 rok, jako zgodnej z populacją docelową analizy. Wyniki badania *BCIRG 006* przedstawiono wyłącznie w podziale na rodzaj leczenia uzupełniającego, bez względu na status receptorów hormonalnych; w zestawieniu wykorzystano wyniki dla obu kohort otrzymujących trastuzumab (w schematach: AC->TH oraz CHT). Punkt początkowy w analizie przeżycia w badaniach *HERA* i *BCIRG 006* wyznaczało rozpoczęcie leczenia adjuwantowego, natomiast w modelu ekonomicznym – rozpoczęcie leczenia neratynibem. Biorąc pod uwagę, że w praktyce leczenie neratynibem będzie wprowadzane jak najszybciej po ukończeniu rocznego kursu terapii TRAS, zasadnym jest założenie, że odstęp między rozpoczęciem leczenia TRAS a punktem startowym modelu ekonomicznego wynosi 1 rok. W związku z powyższym, odsetki przeżyć w danym punkcie czasowym modelu należało zestawić z odsetkami przeżyć z badań *HERA* / *BCIRG 006* w punkcie czasowym przesuniętym o 1 rok do przodu (np. 10-letnie odsetki OS z *HERA/BCIRG 006* vs 9-letni odsetek OS z modelu ekonomicznego), z dodatkową korektą wyników z badań *HERA* / *BCIRG 006* polegającą na odjęciu zdarzeń występujących w okresie leczenia trastuzumabem (szczegóły przedstawione w przypisach do Tabela 37 i Tabela 38).

### Odsetki przeżycia całkowitego (OS)

Dane dotyczące odsetków OS w badaniach *HERA* i *BCIRG 006* były dostępne dla maksymalnie 10 lat (*BCIRG 006*) i 12 lat (*HERA*) licząc od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego TRAS, tj. dla punktów czasowych odpowiadających 9 i 11 latom w modelu ekonomicznym. Zestawienie 9- i 11-letnich odsetków przeżyć w modelu z odpowiadającymi im odsetkami z badań RCT przedstawia Tabela 37.

Tabela 37. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniami *HERA* oraz *BCIRG 006*.

Odsetek dożywających (OS) [lata od ukończenia TRAS adj.]	Model (ramię placebo)	Badanie <i>HERA</i> (kohorta HR+) *	Badanie <i>BCIRG 006</i> (kohorty leczone AC->TH i TCH) **
9 lat	87,4%	86,6%	83,3% (kohorta TCH) 85,9% (kohorta AC->TH)
11 lat	84,1%	84,8%	b.d.

\* 10-letni (86,6%) i 12-letni (84,8%) OS w kohorcie pacjentek z cechą HR+ leczonych TRAS przez 1 rok (Figure S6B w suplemencie z publikacji *Cameron 2017*); odsetki pochodzą z analizy landmark obejmującej pacjentki które przeżyły bez wznowy przez okres 1 roku leczenia trastuzumabem, stąd nie było konieczności korekty ww. wyników)

\*\* 10-letni OS (83,3% w kohorcie TCH i 85,9% w kohorcie AC->TH), bez względu na status HR (*Slamon 2015*); ponieważ 100% pacjentek leczonych TRAS dożyło 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, nie było konieczności korekty wyników

Wyniki modelu są wysoce zgodne z wynikami obserwacji długookresowej przeżycia całkowitego w badaniach RCT, co wskazuje na wiarygodność projekcji OS w analizie ekonomicznej. Odsetki przeżyć 9- i 11-letnich w modelu różnią się o <1 p.p. od obserwowanych w badania *HERA*. 9-letni odsetek OS w modelu jest nieco wyższy niż w badaniu *BCIRG 006* (różnica 1,5-4,1 p.p.). Należy jednak zwrócić uwagę, że odsetki z badania *BCIRG 006* pochodzą z szerszej populacji obejmującej także pacjentki bez obecności receptorów hormonalnych, a jak wskazują wyniki badania *HERA*, cecha HR- może wiązać się z nieco gorszym rokowaniem długookresowym (a zatem odsetki przeżyć w kohorcie HR+ mogą być nieco wyższe niż w populacji HR+ i HR- łącznie).

### Odsetki przeżycia wolnego od choroby (iDFS/DFS)

W badaniach *HERA* i *BCIRG 006* przedstawiono odsetki pacjentek wolnych od choroby (DFS) po 10 latach licząc od rozpoczęcia leczenia adjuwantowego TRAS, tj. dla punktu czasowego odpowiadającego 9 latom w modelu ekonomicznym. Zestawienie 9-letnich odsetków przeżyć wolnych od choroby w modelu (iDFS) z odpowiadającymi im odsetkami DFS z badań RCT przedstawia Tabela 38.

Tabela 38. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie iDFS/DFS w porównaniu z badaniami *HERA* oraz *BCIRG 006*.

Odsetek dożywających bez wznowy (iDFS/DFS) [lata od ukończenia TRAS adj.]	Model (ramię placebo)	Badanie <i>HERA</i> (kohorta HR+)	Badanie <i>BCIRG 006</i> (kohorty lezione AC->TH i TCH)
9 lat	80,2%	75,3%	74,4% (kohorta TCH) 76,0% (kohorta AC->TH)

\* 10-letni (75,3%) DFS w kohorcie pacjentek z cechą HR+ leczonych TRAS przez 1 rok (Figure S5B w suplemencie z publikacji *Cameron 2017*); odsetki pochodzą z analizy landmark obejmującej pacjentki które przeżyły bez wznowy przez okres 1 roku leczenia trastuzumabem, stąd nie było konieczności korekty ww. wyników)

\*\* 10-letni DFS (73,0% w kohorcie TCH i 74,6% w kohorcie AC->TH), bez względu na status HR (*Slamon 2015*); DFS po 12 miesiącach wyniósł 98,1% (w obu kohortach), stąd 9-letni DFS (licząc od 2 roku badania) obliczono jako 10-letni DFS / 1-roczy DFS (odpowiednio 74,4% = 73% / 98,1% w kohorcie TCH i 76,0% = 74,6% / 98,1%).

Osiągane w modelu 9-letnie odsetki iDFS są nieco wyższe od wyznaczonych w badaniach *HERA* (różnica ok. 5 p.p.) i *BCIRG 006* (różnica 4-6 p.p.). Zaobserwowane różnice można tłumaczyć różnicami w definicji przeżycia wolnego od choroby między badaniem *ExteNET* (na podstawie którego modelowano DFS w analizie ekonomicznej) a badaniami dla trastuzumabu. Głównym punktem końcowym w badaniu *ExteNET* było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS), definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń klinicznych: miejscowa lub regionalna wznowa

inwazyjnego raka piersi w tej samej piersi co choroba pierwotna, wznowa odległa, inwazyjny rak w drugiej piersi lub zgon z dowolnej przyczyny. Z kolei w badaniach *HERA* i *BCIRG 006*, punkt końcowy DFS obejmował szerszy zakres zdarzeń klinicznych: dowolne wznowy raka piersi (również nieinwazyjne), pierwotne nowotwory o innej lokalizacji oraz zgony z dowolnej przyczyny. Analiza częstości występowania poszczególnych typów zdarzeń DFS w badaniu *HERA* wskazuje, że zdarzenia nie zawarte w definicji iDFS mogą stanowić ok. 8-10% wszystkich zdarzeń DFS, co oznacza, że 10-letni odsetek iDFS zgodnie z definicją punktu końcowego z badania *ExteNET* może być o ok. 2-3 p.p. wyższy od raportowanego w badaniu odsetka DFS.

Różnice między wynikami modelu a badaniem *BCIRG 006* można dodatkowo tłumaczyć faktem, że odsetki z badania *BCIRG 006* pochodzą z szerszej populacji obejmującej także pacjentki bez obecności receptorów hormonalnych. Jak wskazują wyniki badania *HERA*, cecha HR- może wiązać się z nieco gorszym rokowaniem długookresowym, a zatem rzeczywiste odsetki przeżyć w kohorcie HR+ mogą być nieco wyższe od raportowanych dla populacji bez względu na status receptorów hormonalnych.

Podsumowując, wyniki walidacji zewnętrznej wskazują na wiarygodność projekcji modelu poza horyzont badania *ExteNET*. Zgodność długookresowych odsetków przeżycia całkowitego z wynikami badań *HERA* i *BCIRG 006* jest bardzo wysoka; nieznacznie wyższe odsetki przeżycia wolnego od choroby w modelu ekonomicznym można tłumaczyć różnicami w definicji punktów końcowych (iDFS w *ExteNET* vs DFS w *HERA* / *BCIRG 006*) oraz różnicami w charakterystykach populacji między badaniami.

## 6 Zestawienie parametrów modelu

### 6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 39.

Tabela 39. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Parametry ogólne</b>		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMIT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (55 lat)	Założenie własne, zgodne z AOTMIT 2016
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie modelu
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMIT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMIT 2016
<b>Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej</b>		
Średni wiek	██████████	Badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok od zakończenia TRAS adj.)
Średnia masa ciała	██████████	
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████████	
<b>Parametry dotyczące efektywności klinicznej</b>		
Krzywa iDFS	██████████	██████████
	██████████	
	██████████	
	██████████	
Utrzymywanie się efektu neratynibu w czasie	██████████	██████████
	██████████	██████████
	██████████	██████████

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Odsetek chorych ze wznową uogólnioną (spośród wszystkich nowych przypadków wznowy)		
Miesięczne ryzyko wznowy uogólnionej w stanie remisji	0,00757	Hamilton 2015
Krzywa przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej (PDRS)		
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-5. stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (zob. (Tabela 12, Tabela 13)	Badania <i>ExteNET</i> , <i>CONTROL</i>
Prawdopodobieństwo zgonu w stanach innych niż wznowa uogólniona	Na poziomie umieralności w populacji ogólnej kobiet (zob. Tabela 54)	Tablice trwania życia w Polsce ( <i>GUS 2018</i> )
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>		
Okres wolny od choroby inwazyjnej (iDFS)		
Wznowa miejscowa	0,696	Badanie <i>Lidgren 2007</i>
Remisja po leczeniu wznowy miejscowej		
Wznowa uogólniona	0,685	Badanie <i>Lidgren 2007</i>
Utrata użyteczności związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych	Neratynib – 0,005 QALY Placebo – 0,002 QALY	Źródła danych przedstawione w tabelach: częstości zdarzeń (Tabela 12, Tabela 13), wartość utraty użyteczności i czas jej naliczania (Tabela 20)
Zgon	0	Założenie zgodne ze standardową praktyką
<b>Parametry dotyczące kosztów i zużycia zasobów</b>		
Średni czas leczenia neratynibem	8,1 mies.	Badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok od zakończenia TRAS adj.)
Dawka planowa neratynibu	240 mg na dobę	Dawkowanie: zgodnie z <i>ChPL Nerlynx</i> i projektem programu lekowego
Względna intensywność dawki neratynibu (RDI)	87,65%	Badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok od zakończenia TRAS adj.)
Cena neratynibu dla płatnika (za opakowanie Nerlynx 180 tab. a 40 mg)		
Miesięczny koszt wizyt ambulatoryjnych w programie lekowym	108,16 zł	Założono 1 wizytę ambulatoryjną w programie / mies. (zał. 1 do <i>NFZ 134/2019</i> )
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	1 725,00 zł	Przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia adjuwantowego raka piersi (w programie B.9; zał. 2.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
		do NFZ 134/2019)
Miesięczny koszt uzupełniającej hormonaloterapii	32,27 zł	Częstość stosowania HT, udziały poszczególnych rodzajów HT – badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok po TRAS adj.) Dawkowanie: <i>PUO 2018, ChPL</i> Ceny jednostkowe: <i>MZ 23/10/2019</i>
Koszt profilaktyki przeciwbiegunkowej	25,38 zł	Schemat dawkowania loperamidu: badanie <i>CONTROL</i> Cena jednostkowa: <i>MZ 23/10/2019</i>
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (na 1 pacjentkę)	Neratynib – 1 825 zł Placebo – 178 zł	Źródła danych przedstawione w tabelach: częstości zdarzeń (Tabela 12, Tabela 13), koszty jednostkowe zdarzeń (Tabela 24, Tabela 25)
Miesięczny koszt monitorowania w stanie iDFS	5,58 zł (Rok 1-4)	Zużycie zasobów: zgodnie z założeniami modelu globalnego Wyceny jednostkowych świadczeń z zakresu AOS: <i>NFZ 88/2019</i>
Miesięczny koszt monitorowania w stanie wznowy miejscowej	77,42 zł	Zużycie zasobów: zgodnie z założeniami modelu globalnego Wyceny jednostkowych świadczeń z zakresu AOS: <i>NFZ 88/2019</i>
Miesięczny koszt monitorowania w stanie remisji	43,17 zł (Rok 1) 5,58 zł (Rok 2-5)	Zużycie zasobów: zgodnie z założeniami modelu globalnego Wyceny jednostkowych świadczeń z zakresu AOS: <i>NFZ 88/2019</i>
Koszt leczenia wznowy miejscowej raka piersi	18 377 zł	Ścieżka leczenia – na podst. <i>PUO 2018</i> Wyceny świadczeń – Portal Statystyki NFZ (zob. Rozdział 4.9.7)
Koszt leczenia wznowy uogólnionej raka piersi	Wznowa ≤12 mies. po zakończeniu leczenia TRAS adj.: 68 759 zł Wznowa >12 mies. po zakończeniu leczenia TRAS adj.: 505 676 zł	Udziały poszczególnych schematów – na podstawie <i>MZ 23/10/2019, PUO 2018</i> oraz <i>AWA Kadcyla 2019</i> Schematy dawkowania i czasy leczenia – na podstawie badań RCT Ceny jednostkowe leków – <i>DGL 28/06/2019, DGL 02/12/2019 i MZ 23/10/2019</i> Wyceny świadczeń – <i>NFZ 134/2019, NFZ 81/2019, NFZ 97/2019</i> (zob. Rozdział 4.9.8)

## 6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia warianty testowane w analizie jedno- i dwukierunkowej, w których przyjmowano wartości parametrów modelu w przewidywanym zakresie ich zmienności (warianty: minimalny i maksymalny). Uwzględnione parametry wyszczególniono *a priori* jako najbardziej krytyczne dla



przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie (np. stopy dyskonta) lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki modelu.

Tabela 40. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	5% (koszty) 3,5% (wyniki)	0% (koszty i wyniki)	5% (koszty) 5% (wyniki)	AOTMiT 2016
2	Względna intensywność dawki neratynibu (RDI)	87,65%	86,26%	89,04%	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego (badanie <i>ExteNET</i> )
3	Czas leczenia neratynibem	8,1 mies.	7,72 mies.	8,48 mies.	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego (badanie <i>ExteNET</i> )
4	Koszt leczenia wznowy miejscowej	18 377 zł	13 783 zł	22 971 zł	Założenie własne ( $\pm 25\%$ wartości podstawowej)
5	Koszt leczenia wznowy uogólnionej	Wznowa $\leq 12$ mies.: 68 759 zł Wznowa $> 12$ mies.: 505 676 zł	Wznowa $\leq 12$ mies.: 51 569 zł Wznowa $> 12$ mies.: 379 257 zł	Wznowa $\leq 12$ mies.: 85 949 zł Wznowa $> 12$ mies.: 632 096 zł	Założenie własne ( $\pm 25\%$ wartości podstawowej)
6	Odsetek ze wznową uogólnioną (neratynib)	■	■	■	■
7	Odsetek ze wznową uogólnioną (placebo)	■	■	■	■
8	Prawdopodobieństwo wznowy uogólnionej w stanie remisji	0,00757	0,00609	0,00905	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego
9	Czas przebywania w stanie wznowy miejscowej [mies.]	12	1	24	Założenie własne (skrajne wartości dopuszczone w modelu)
10	Użyteczność w stanie iDFS	■	■	■	■
11	Użyteczność w stanie wznowy miejscowej	0,696	0,630	0,750	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego ( <i>Lidgren 2007</i> )
12	Użyteczność w stanie remisji	■	■	■	■
13	Użyteczność w stanie wznowy uogólnionej	0,685	0,620	0,735	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego ( <i>Lidgren 2007</i> )

Oprócz analizy jedno- i dwukierunkowej przeprowadzono także analizę scenariuszy, w której przyjęto alternatywne założenia bądź zestawy danych (np. zestawy użyteczności z alternatywnego źródła, inne typy rozkładów przeżycia). Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelowania.

Tabela 41. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Rodzaj krzywej parametrycznej iDFS	model Weibulla sklejany z 1 węzłem wewnętrznym	modele uogólnione gamma (dopasowane niezależnie dla porównywanych ramion) *	Wybór w oparciu o jakość dopasowania modeli do danych z <i>ExteNET</i>
S.2	Wykorzystanie danych z badania HERA w dopasowaniu krzywej iDFS	Nie	Tak	Szczegółowe wyjaśnienie w Rozdziale 4.7.2, str. 36
S.3	Czas trwania efektu neratynibu			Szczegółowe wyjaśnienie w Rozdziale 4.7.2, str. 36
S.4	Model parametryczny PDRS (przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej)	model Gompertza	model wykładniczy	Wybór w oparciu o jakość dopasowania modeli do danych z <i>ExteNET</i>
S.5	Zależność PDRS od czasu do wystąpienia wznowy	Tak (oddzielne modele dla wczesnych i późnych wznów)	Nie (wspólny model niezależnie od czasu do wznowy)	Szczegółowe wyjaśnienie w Rozdziale 4.7.3.1, str. 44
S.6	Zestaw użyteczności stanów zdrowia	Zestaw użyteczności na podstawie badania <i>ExteNET</i> oraz publikacji <i>Lidgren 2007</i>	Zestaw użyteczności na podstawie wyłącznie badania <i>Lidgren 2007</i> (zob. Tabela 18)	<i>Lidgren 2007</i> (szczegółowy opis w Rozdziale 4.8.2, str. 67)
S.7	Korekta użyteczności ze względu na wiek	Brak uwzględnienia korekty	Z uwzględnieniem korekty	<i>Golicki 2017</i> (szczegółowy opis w Rozdziale 4.8.2, str. 67)
S.8	Uwzględnienie utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tak	Nie	Scenariusz uzasadniony faktem, że użyteczność dla stanu iDFS z badania <i>ExteNET</i> mogła częściowo uwzględniać wpływ AEs
S.9	Uwzględnienie biegunki st. 1-2	Tak	Nie	scenariusz odpowiadający standardowej praktyce w modelowaniu farmakoekonomicznym z uwzględnieniem wyłącznie zdarzeń st. 3-4

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.10	Uwzględnienie profilaktyki przeciwbiegunkowej w ramieniu neratynibu	Tak	Nie	W badaniu <i>ExteNET</i> nie stosowano rutynowo profilaktyki biegunki
S.11	Horyzont analizy	Dożywotni (55 lat)	30 lat	Założenie własne (horyzont pośredni)

\* w scenariuszu tym założono jednocześnie utrzymanie efektu neratynibu w czasie, gdyż model uogólniony gamma uwzględni już czesioowo utratę skuteczności

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.1.

### 6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości polega na przypisaniu wybranym parametrom modelu odpowiednich rozkładów probabilistycznych (normalnych, log-normalnych, gamma, beta lub normalnych wielowymiarowych w przypadku zmiennych skorelowanych), a następnie przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji wyników modelu, przy jednoczesnym losowaniu nowego zestawu wartości parametrów w każdej iteracji.

W analizie probabilistycznej przypisano rozkłady wybranym parametrom cechującym się niepewnością dotyczącą efektywności klinicznej (np. parametry krzywych przeżycia, odsetki), kosztów, zużycia zasobów (np. intensywność dawki, czas leczenia), charakterystyki pacjentek oraz użyteczności stanów zdrowia. Rozkłady probabilistycznej przypisane parametrom przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Rozkłady parametryczne przyporządkowane zmiennym w modelu.

Parametr	Rozkład probabilistyczny	Parametr rozkładu I	Parametr rozkładu II
Parametry modelu iDFS (rozkład Weibulla sklejany z 1 węzłem wewnętrznym)	Wielowymiarowy normalny	Macierz kowariancji dostępna w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'DFS - RCT')	
Parametry modelu przeżycia po wznowie uogólnionej (rozkład Gomperta)	Wielowymiarowy normalny	Macierz kowariancji dostępna w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'Default Data')	
Średnia masa ciała	Log-normalny	$\ln(\text{mean}) = 4,2855$	$\ln(\text{SE}) = 0,006409$
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	Log-normalny	$\ln(\text{mean}) = 0,58778$	$\ln(\text{SE}) = 0,003424$
Koszt hospitalizacji jednodniowej (program lekowy)	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 4,87$
Koszt hospitalizacji jednodniowej (CTH)	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 3,90$
Koszt porady ambulatoryjnej (program lekowy)	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 1,08$
Koszt porady ambulatoryjnej (CTH)	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 1,11$
Ryczałt roczny za diagnostykę w programie dla neratynibu	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 1,44$
Ryczałt roczny za diagnostykę w programie leczenia	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 2,73$

Parametr	Rozkład probabilistyczny	Parametr rozkładu I	Parametr rozkładu II
zaawansowanego raka piersi			
Miesięczny koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 2,70$
Koszt monitorowania w stanie iDFS (Rok 1-4)	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 0,06$
Miesięczny koszt monitorowania w stanie wznowy miejscowej	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 0,77$
Miesięczny koszt monitorowania w stanie remisji (Rok 1)	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 0,43$
Miesięczny koszt monitorowania w stanie remisji (Rok 2-5)	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 0,06$
Koszty AEs – biegunka st. 1-2	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 0,67$
Koszty AEs – biegunka st. 3-4	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 30,44$
Koszty AEs – wymioty	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 30,44$
Koszty AEs – nudności	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 30,44$
Koszty AEs – ból żołądka	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 30,44$
Koszty AEs – zmęczenie	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 0,67$
Koszty AEs – zwiększenie ALT	Gamma	$\alpha = 100,00$	$\beta = 0,67$
Częstości AEs (neratynib) - Biegunka st. 1	Gamma	100,00	0,0024
Częstości AEs (neratynib) - Biegunka st. 2	Gamma	100,00	0,0023
Częstości AEs (neratynib) - Biegunka st. 3-4	Gamma	100,00	0,0031
Częstości AEs (neratynib) - Wymioty	Beta	$r = 24$	$k = 638$
Częstości AEs (neratynib) - Nudności	Beta	$r = 9$	$k = 653$
Częstości AEs (neratynib) - Ból żołądka	Beta	$r = 11$	$k = 651$
Częstości AEs (neratynib) - Zmęczenie	Beta	$r = 13$	$k = 649$
Częstości AEs (neratynib) - Zwiększenie ALT	Beta	$r = 8$	$k = 654$
Częstości AEs (placebo) - Biegunka st. 1	Gamma	100,00	0,0026
Częstości AEs (placebo) - Biegunka st. 2	Gamma	100,00	0,0007
Częstości AEs (placebo) - Biegunka st. 3-4	Gamma	100,00	0,0001
Częstości AEs (placebo) - Wymioty	Beta	$r = 2$	$k = 655$
Częstości AEs (placebo) - Nudności	Beta	$r = 2$	$k = 655$
Częstości AEs (placebo) - Ból żołądka	Beta	$r = 1$	$k = 656$
Częstości AEs (placebo) - Zmęczenie	Beta	$r = 2$	$k = 655$
Częstości AEs (placebo) - Zwiększenie ALT	Beta	$r = 2$	$k = 655$
Średnia liczba epizodów AEs (neratynib) - Biegunka st. 1-4	Gamma	100,00	0,0507
Średnia liczba epizodów AEs (neratynib) - Biegunka st. 3-4	Gamma	100,00	0,0155

Parametr	Rozkład probabilistyczny	Parametr rozkładu I	Parametr rozkładu II
Średnia liczba epizodów AEs (neratynib) - Wymioty	Gamma	100,00	0,0150
Średnia liczba epizodów AEs (neratynib) - Nudności	Gamma	100,00	0,0100
Średnia liczba epizodów AEs (neratynib) - Ból żołądka	Gamma	100,00	0,0109
Średnia liczba epizodów AEs (neratynib) - Zmęczenie	Gamma	100,00	0,0115
Średnia liczba epizodów AEs (neratynib) - Zwiększenie ALT	Gamma	100,00	0,0100
Średnia liczba epizodów AEs (placebo) - Biegunka st. 1-4	Gamma	100,00	0,0645
Średnia liczba epizodów AEs (placebo) - Biegunka st. 3-4	Gamma	100,00	0,0129
Średnia liczba epizodów AEs (placebo) - Wymioty	Gamma	100,00	0,0100
Średnia liczba epizodów AEs (placebo) - Nudności	Gamma	100,00	0,0100
Średnia liczba epizodów AEs (placebo) - Ból żołądka	Gamma	100,00	0,0100
Średnia liczba epizodów AEs (placebo) - Zmęczenie	Gamma	100,00	0,0150
Średnia liczba epizodów AEs (placebo) - Zwiększenie ALT	Gamma	100,00	0,0100
Czas trwania AEs (neratynib) - Biegunka st. 1-2	Gamma	100,00	0,0200
Czas trwania AEs (neratynib) - Biegunka st. 3-4	Gamma	100,00	0,0040
Czas trwania AEs (neratynib) - Wymioty	Gamma	100,00	0,0008
Czas trwania AEs (neratynib) - Nudności	Gamma	100,00	0,0016
Czas trwania AEs (neratynib) - Ból żołądka	Gamma	100,00	0,0026
Czas trwania AEs (neratynib) - Zmęczenie	Gamma	100,00	0,0018
Czas trwania AEs (neratynib) - Zwiększenie ALT	Gamma	100,00	0,0017
Czas trwania AEs (placebo) - Biegunka st. 1-2	Gamma	100,00	0,0090
Czas trwania AEs (placebo) - Biegunka st. 3-4	Gamma	100,00	0,0060
Czas trwania AEs (placebo) - Wymioty	Gamma	100,00	0,0065
Czas trwania AEs (placebo) - Nudności	Gamma	100,00	0,0061
Czas trwania AEs (placebo) - Ból żołądka	Gamma	100,00	0,0002
Czas trwania AEs (placebo) - Zmęczenie	Gamma	100,00	0,0135
Czas trwania AEs (placebo) - Zwiększenie ALT	Gamma	100,00	0,0138
Użyteczność – iDFS	Beta	15,46	3,01
Użyteczność – Wznowa miejscowa	Beta	29,70	12,97
Użyteczność – Remisja	Beta	15,46	3,01
Użyteczność – Wznowa uogólniona	Beta	47,37	43,53
Utrata użyteczności - Biegunka st. 1-2	Beta	93,94	1 471,73
Utrata użyteczności - Biegunka st. 3-4	Beta	89,60	780,28

Parametr	Rozkład probabilistyczny	Parametr rozkładu I	Parametr rozkładu II
Utrata użyteczności - Wymioty	Beta	95,15	1 886,32
Utrata użyteczności - Nudności	Beta	95,15	1 886,32
Utrata użyteczności - Ból żołądka	Beta	95,15	1 886,32
Utrata użyteczności - Zmęczenie	Beta	88,39	680,18
Utrata użyteczności - Zwiększenie ALT	Beta	95,15	1 886,32
Odsetek ze wznową uogólnioną (neratynib)	Beta	9,00	40,00
Odsetek ze wznową uogólnioną (placebo)	Beta	23,00	63,00
Miesięczne ryzyko wznowy uogólnionej w stanie remisji	Beta	99,24	13 009,80
Odsetek otrzymujący drugą linię leczenia mBC	Beta	9,10	1,01
Średni czas leczenia neratynibem	Gamma	1 772,63	0,0046
Względna intensywność dawki neratynibu (RDI)	Beta	1 872,62	263,85
Średni czas leczenia mBC – PERT+TRAS+DOC	Gamma	100,00	0,37
Średni czas leczenia mBC – Lap+Kap	Gamma	100,00	0,12

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.2.

## 7 Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia), oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Nerlynx.

Średnie koszty i efekty zdrowotne są przedstawione w przeliczeniu na jedną pacjentkę, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

### 7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych dożywotnio w przebiegu leczenia raka piersi, w podziale na główne kategorie zużywanych zasobów (zob. Tabela 43).

Tabela 43. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	Koszt [zł] neratynib	Koszt [zł] placebo	Różnica [zł] (neratynib vs placebo)
Koszt neratynibu (z uwzględnieniem RSS)	██████	0	██████
Koszt neratynibu (bez uwzględnienia RSS)	██████		██████
Koszt podania neratynibu, monitorowania i diagnostyki w programie	2 040	0	2 040
Koszt profilaktyki przeciwbiegunkowej	25	0	25
Koszt uzupełniającej hormonoterapii	1 663	1 601	61
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 825	178	1 647
Koszt monitorowania po zakończeniu leczenia	310	330	-20
Koszty leczenia wznowy miejscowej	286	760	-474
Koszty leczenia wznowy uogólnionej	31 642	56 737	-25 095
<b>Łączne koszty (z uwzględnieniem RSS)</b>	██████	59 606	██████
<b>Łączne koszty (bez uwzględnienia RSS)</b>	██████		██████

████████████████████ Dodatkowy koszt związany ze stosowaniem neratynibu jest częściowo rekompensowany przez oszczędności w kosztach leczenia wznowy raka piersi, wynoszących średnio 25 tys. zł na jedną pacjentkę.

Kolejna Tabela 44 przedstawia zestawienie zdyskontowanych efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 44. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria efektów	Neratynib	placebo	Różnica (neratynib vs placebo)
<b>Średni czas spędzony w stanach zdrowotnych na 1 pacjentkę (niedyskontowany)</b>			
Stan wolny od choroby (iDFS)	29,11	26,80	2,32
Stan wznowy miejscowej	0,02	0,06	-0,04
Stan remisji po leczeniu wznowy miejscowej	0,17	0,45	-0,28
Stan wznowy uogólnionej	0,39	0,71	-0,32
<b>Średnie przeżycie (całkowite i skorygowane o jakość) na 1 pacjentkę (niedyskontowane)</b>			
Lata życia [LY]	29,70	28,02	1,68
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	24,79	23,33	1,46





### 7.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej kosztów-żyteczności, w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Nerlynx.

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej kosztów-żyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS.

	neratynib	placebo	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty	██████████	59 606 zł	██████████
Lata życia skorygowane o jakość	14,82 QALY	14,09 QALY	0,73 QALY
ICUR		██████████	

Bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę RSS, wydatki inkrementalne płatnika publicznego wzrastają do ██████████ na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnym. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na ██████████.

### 7.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Nerlynx, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (147 024 zł/QALY).

Ze względu na charakter proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (rabat od ceny wyjściowej), nie ma on wpływu na wysokość ceny progowej. Wyliczona progowa cena zbytu netto odnosi się więc zarówno do wariant z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 47. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).

Produkt leczniczy	Wnioskowana cena zbytu netto [zł]	Progowa cena zbytu netto [zł]	Progowa cena brutto [zł] <sup>1)</sup>
Nerlynx, 180 tab. powł. a 40 mg	██████████	██████████	██████████

<sup>1)</sup> Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

## 8 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- Jedno- i dwukierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

### 8.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Nerlynx.

Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 6.2 (str. 96).

### 8.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant		Koszt (neratynib) [zł]	w tym koszt Nerlynx [zł]	Koszt (placebo) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (neratynib)	QALY (placebo)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Nerlynx [zł]
Podstawowy		██████	██████	59 606	██████	14,82	14,09	0,73	██████	█	██████
Warianty jedno- oraz dwukierunkowej analizy wrażliwości											
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min	██████	██████	76 580	██████	24,79	23,33	1,46	██████	██████	██████
	max	██████	██████	59 606	██████	12,43	11,87	0,56	██████	██████	██████
Względna intensywność dawki neratynibu (RDI)	min	██████	██████	59 606	██████	14,82	14,09	0,73	██████	██████	██████
	max	██████	██████	59 606	██████	14,82	14,09	0,73	██████	██████	██████
Czas leczenia neratynibem	min	██████	██████	59 606	██████	14,82	14,09	0,73	██████	██████	██████
	max	██████	██████	59 606	██████	14,82	14,09	0,73	██████	██████	██████
Koszt leczenia wznowy miejscowej	min	██████	██████	59 416	██████	14,82	14,09	0,73	██████	██████	██████
	max	██████	██████	59 796	██████	14,82	14,09	0,73	██████	██████	██████
Koszt leczenia wznowy uogólnionej	min	██████	██████	45 421	██████	14,82	14,09	0,73	██████	██████	██████
	max	██████	██████	73 790	██████	14,82	14,09	0,73	██████	██████	██████
Odsetek ze wznową uogólnioną (neratynib)	min	██████	██████	59 606	██████	14,89	14,09	0,80	██████	██████	██████
	max	██████	██████	59 606	██████	14,77	14,09	0,68	██████	██████	██████
Odsetek ze wznową uogólnioną (placebo)	min	██████	██████	58 151	██████	14,82	14,20	0,63	██████	██████	██████
	max	██████	██████	60 777	██████	14,82	14,01	0,81	██████	██████	██████

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Wariant		Koszt (neratynib) [zł]	w tym koszt Nerlynx [zł]	Koszt (placebo) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (neratynib)	QALY (placebo)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Nerlynx [zł]
Prawdopodobieństwo wznowy uogólnionej w stanie remisji	min	████	████	58 479	████	14,83	14,12	0,71	████	█	████
	max	████	████	60 485	████	14,81	14,07	0,74	████	█	████
Czas leczenia wznowy miejscowej	min	████	████	60 117	████	14,82	14,08	0,74	████	█	████
	max	████	████	58 956	████	14,83	14,11	0,72	████	█	████
Użyteczność w stanie iDFS	min	████	████	59 606	████	14,68	13,97	0,72	████	█	████
	max	████	████	59 606	████	14,98	14,24	0,74	████	█	████
Użyteczność w stanie wznowy miejscowej	min	████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,73	████	█	████
	max	████	████	59 606	████	14,82	14,10	0,73	████	█	████
Użyteczność w stanie remisji	min	████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,73	████	█	████
	max	████	████	59 606	████	14,82	14,10	0,73	████	█	████
Użyteczność w stanie wznowy uogólnionej	min	████	████	59 606	████	14,80	14,06	0,74	████	█	████
	max	████	████	59 606	████	14,84	14,12	0,72	████	█	████
<b>Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości</b>											
Krzywa iDFS – modele uogólnione gamma		████	████	53 038	████	14,90	14,22	0,68	████	█	████
Wykorzystanie danych z badania <i>HERA</i> w dopasowaniu krzywej iDFS		████	████	60 944	████	14,80	14,06	0,74	████	█	████
Brak utraty efektu neratynibu		████	████	59 606	████	14,90	14,09	0,81	████	█	████
Krzywa przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej – model wykładniczy		████	████	59 606	████	14,87	14,18	0,69	████	█	████
Krzywa przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej – niezależna od czasu do wystąpienia wznowy		████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,73	████	█	████

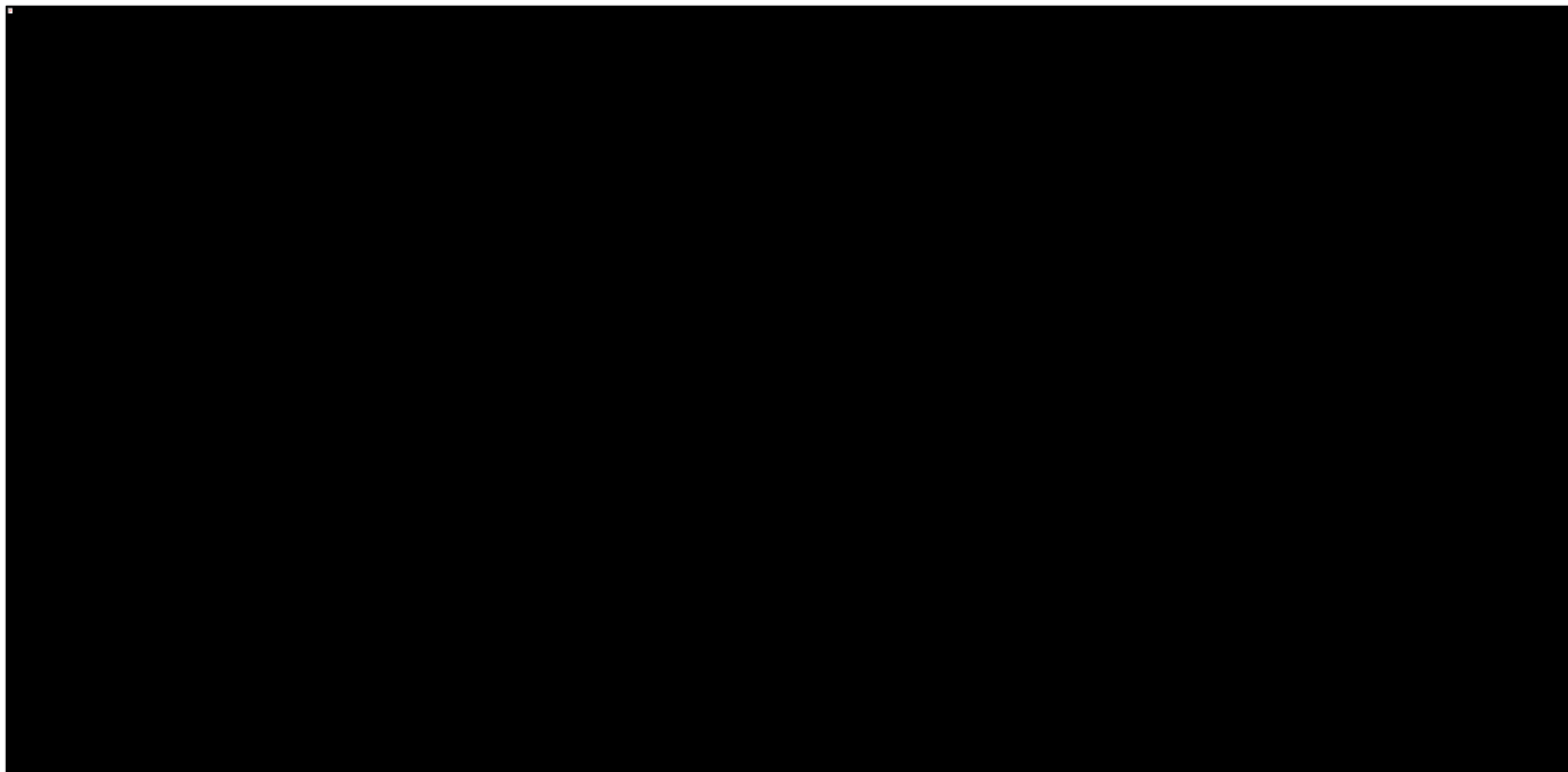
Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Wariant	Koszt (neratynib) [zł]	w tym koszt Nerlynx [zł]	Koszt (placebo) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (neratynib)	QALY (placebo)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Nerlynx [zł]
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie <i>Lidgren 2007</i> )	██████	██████	59 606	██████	13,81	13,15	0,66	██████	██	██████
Korekta użyteczności ze względu na wiek	██████	██████	59 606	██████	13,79	13,14	0,65	██████	██	██████
Bez uwzględnienia utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	██████	██████	59 606	██████	14,83	14,10	0,73	██████	██	██████
Bez uwzględnienia biegunki st. 1-2	██████	██████	59 494	██████	14,83	14,10	0,73	██████	██	██████
Bez uwzględnienia profilaktyki przeciwbiegunkowej w ramieniu neratynibu	██████	██████	59 606	██████	14,82	14,09	0,72	██████	██	██████
Pośredni horyzont analizy	██████	██████	59 460	██████	13,59	12,97	0,62	██████	██	██████

Bezwzględne zmiany wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności względem oszacowania podstawowego przedstawia Wykres 12 oraz Wykres 13.

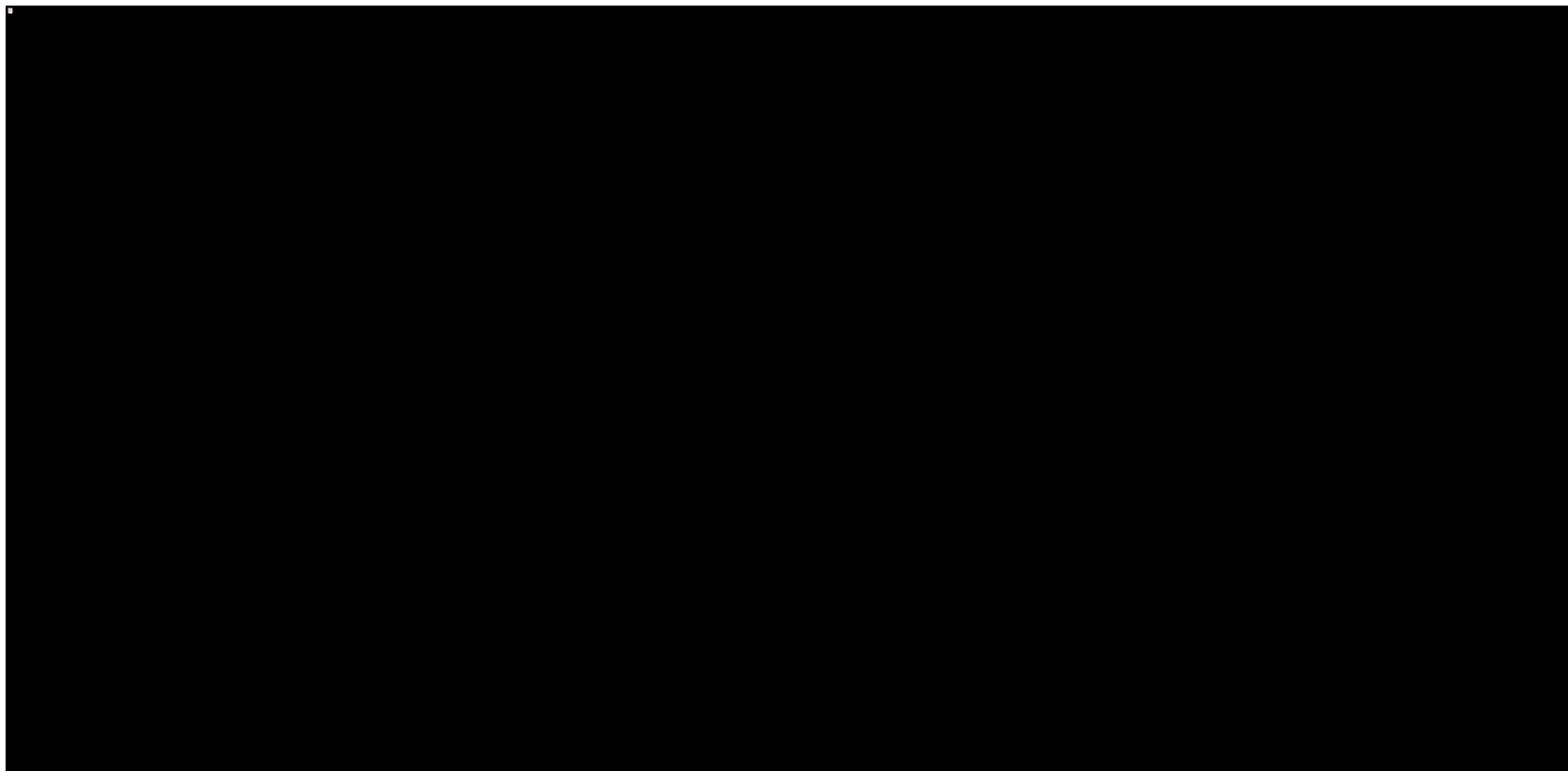
Wykres 12. Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS.



Nerlynx® (neratynib)

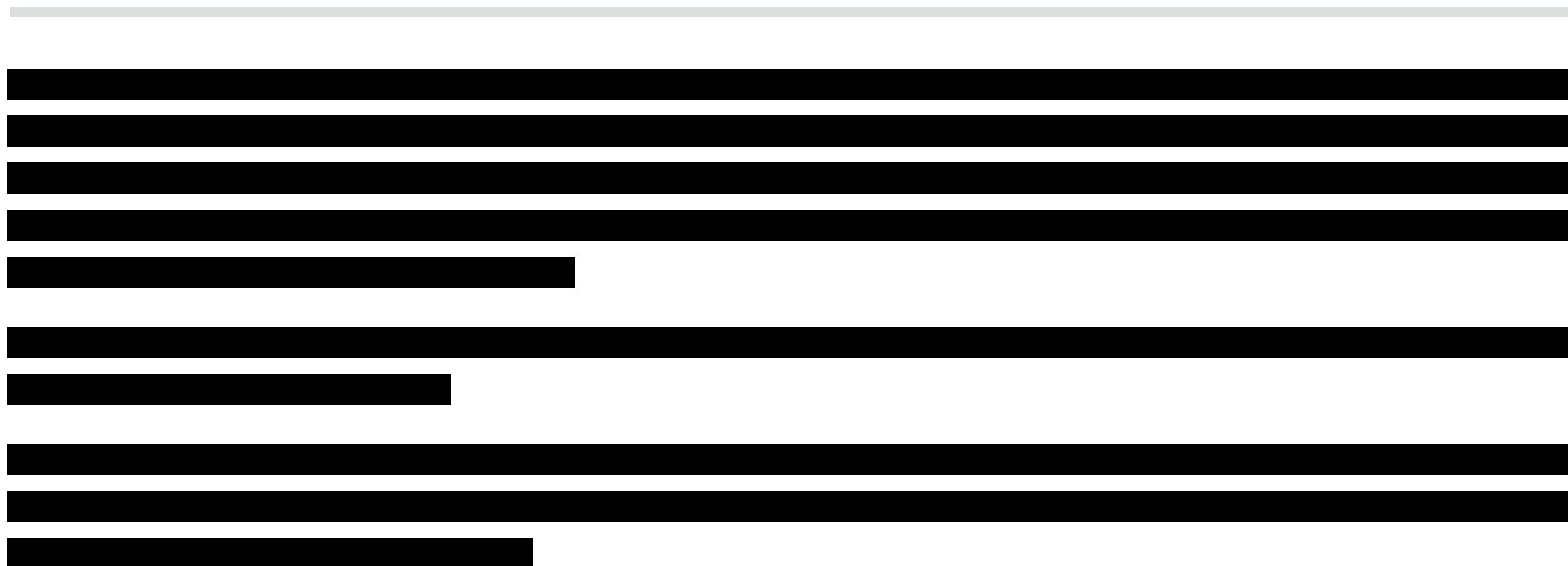
w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Wykres 13. Scenariuszowa analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS.



Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy



### 8.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt (neratynib) [zł]	w tym koszt Nerlynx [zł]	Koszt (placebo) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (neratynib)	QALY (placebo)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Nerlynx [zł]
Podstawowy	██████	██████	59 606	██████	14,82	14,09	0,73	██████	█	██████
Warianty jedno- oraz dwukierunkowej analizy wrażliwości										
Stopa dyskontowania (koszt i	min	██████	██████	76 580	██████	24,79	23,33	1,46	██████	██████

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy



Wariant		Koszt (neratynib) [zł]	w tym koszt Nerlynx [zł]	Koszt (placebo) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (neratynib)	QALY (placebo)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Nerlynx [zł]
wyniki)	max	████	████	59 606	████	12,43	11,87	0,56	████	██	████
Względna intensywność dawki neratynibu (RDI)	min	████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
	max	████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
Czas leczenia neratynibem	min	████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
	max	████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
Koszt leczenia wznowy miejscowej	min	████	████	59 416	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
	max	████	████	59 796	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
Koszt leczenia wznowy uogólnionej	min	████	████	45 421	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
	max	████	████	73 790	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
Odsetek ze wznową uogólnioną (neratynib)	min	████	████	59 606	████	14,89	14,09	0,80	████	██	████
	max	████	████	59 606	████	14,77	14,09	0,68	████	██	████
Odsetek ze wznową uogólnioną (placebo)	min	████	████	58 151	████	14,82	14,20	0,63	████	██	████
	max	████	████	60 777	████	14,82	14,01	0,81	████	██	████
Prawdopodobieństwo wznowy uogólnionej w stanie remisji	min	████	████	58 479	████	14,83	14,12	0,71	████	██	████
	max	████	████	60 485	████	14,81	14,07	0,74	████	██	████
Czas leczenia wznowy miejscowej	min	████	████	60 117	████	14,82	14,08	0,74	████	██	████
	max	████	████	58 956	████	14,83	14,11	0,72	████	██	████
Użyteczność w stanie iDFS	min	████	████	59 606	████	14,68	13,97	0,72	████	██	████
	max	████	████	59 606	████	14,98	14,24	0,74	████	██	████
Użyteczność w stanie wznowy miejscowej	min	████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
	max	████	████	59 606	████	14,82	14,10	0,73	████	██	████

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

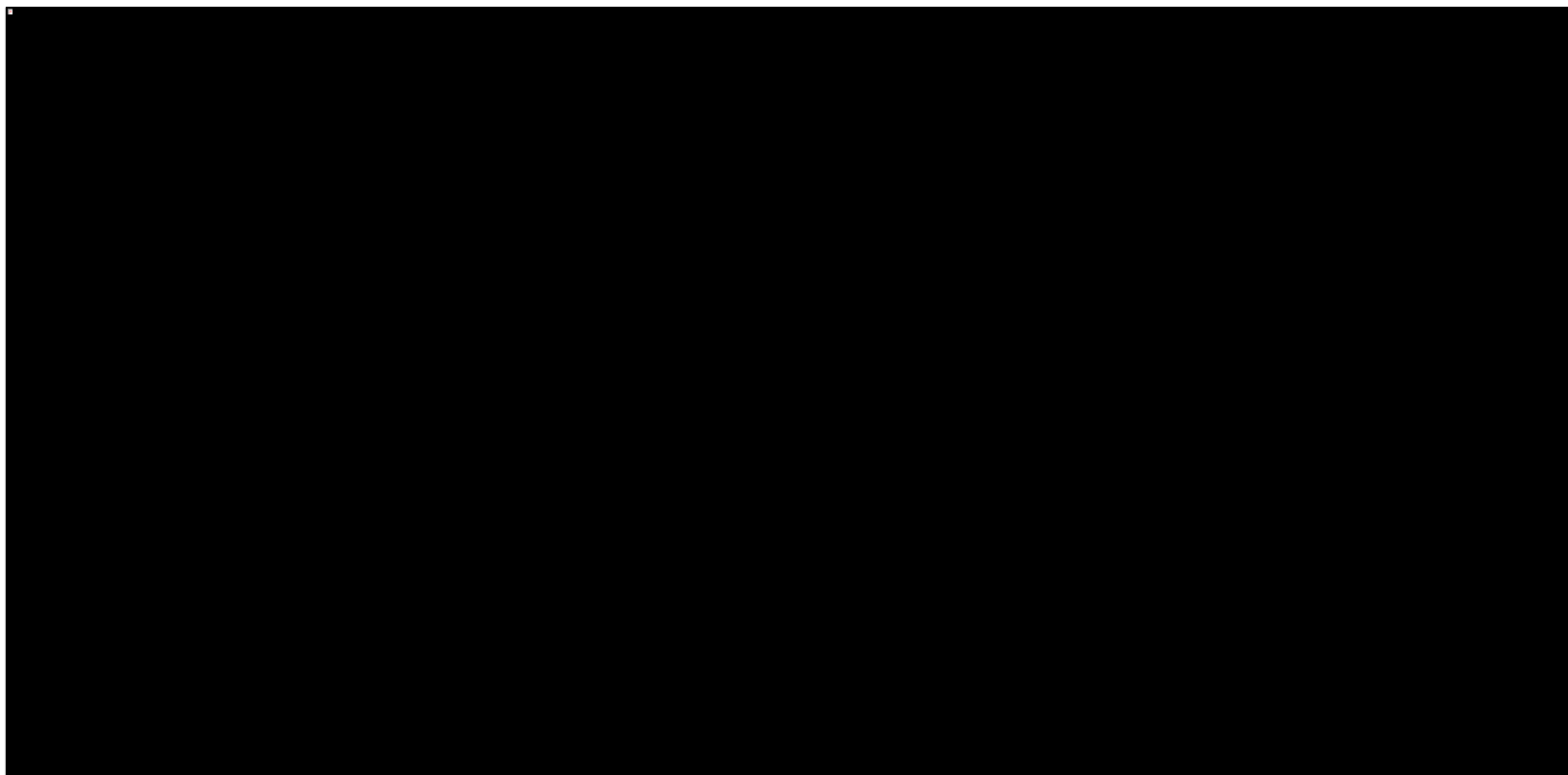
Wariant		Koszt (neratynib) [zł]	w tym koszt Nerlynx [zł]	Koszt (placebo) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (neratynib)	QALY (placebo)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Nerlynx [zł]
Użyteczność w stanie remisji	min	████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
	max	████	████	59 606	████	14,82	14,10	0,73	████	██	████
Użyteczność w stanie wznowy uogólnionej	min	████	████	59 606	████	14,80	14,06	0,74	████	██	████
	max	████	████	59 606	████	14,84	14,12	0,72	████	██	████
<b>Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości</b>											
Krzywa iDFS – modele uogólnione gamma		████	████	53 038	████	14,90	14,22	0,68	████	██	████
Wykorzystanie danych z badania HERA w dopasowaniu krzywej iDFS		████	████	60 944	████	14,80	14,06	0,74	████	██	████
Brak utraty efektu neratynibu		████	████	59 606	████	14,90	14,09	0,81	████	██	████
Krzywa przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej – model wykładniczy		████	████	59 606	████	14,87	14,18	0,69	████	██	████
Krzywa przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej – niezależna od czasu do wystąpienia wznowy		████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,73	████	██	████
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie Lidgren 2007)		████	████	59 606	████	13,81	13,15	0,66	████	██	████
Korekta użyteczności ze względu na wiek		████	████	59 606	████	13,79	13,14	0,65	████	██	████
Bez uwzględnienia utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych		████	████	59 606	████	14,83	14,10	0,73	████	██	████
Bez uwzględnienia biegunki st. 1-2		████	████	59 494	████	14,83	14,10	0,73	████	██	████
Bez uwzględnienia profilaktyki przeciwbiegunkowej w ramieniu neratynibu		████	████	59 606	████	14,82	14,09	0,72	████	██	████
Pośredni horyzont analizy		████	████	59 460	████	13,59	12,97	0,62	████	██	████

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Bezwzględne zmiany wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności względem oszacowania podstawowego przedstawia Wykres 14 i Wykres 15.

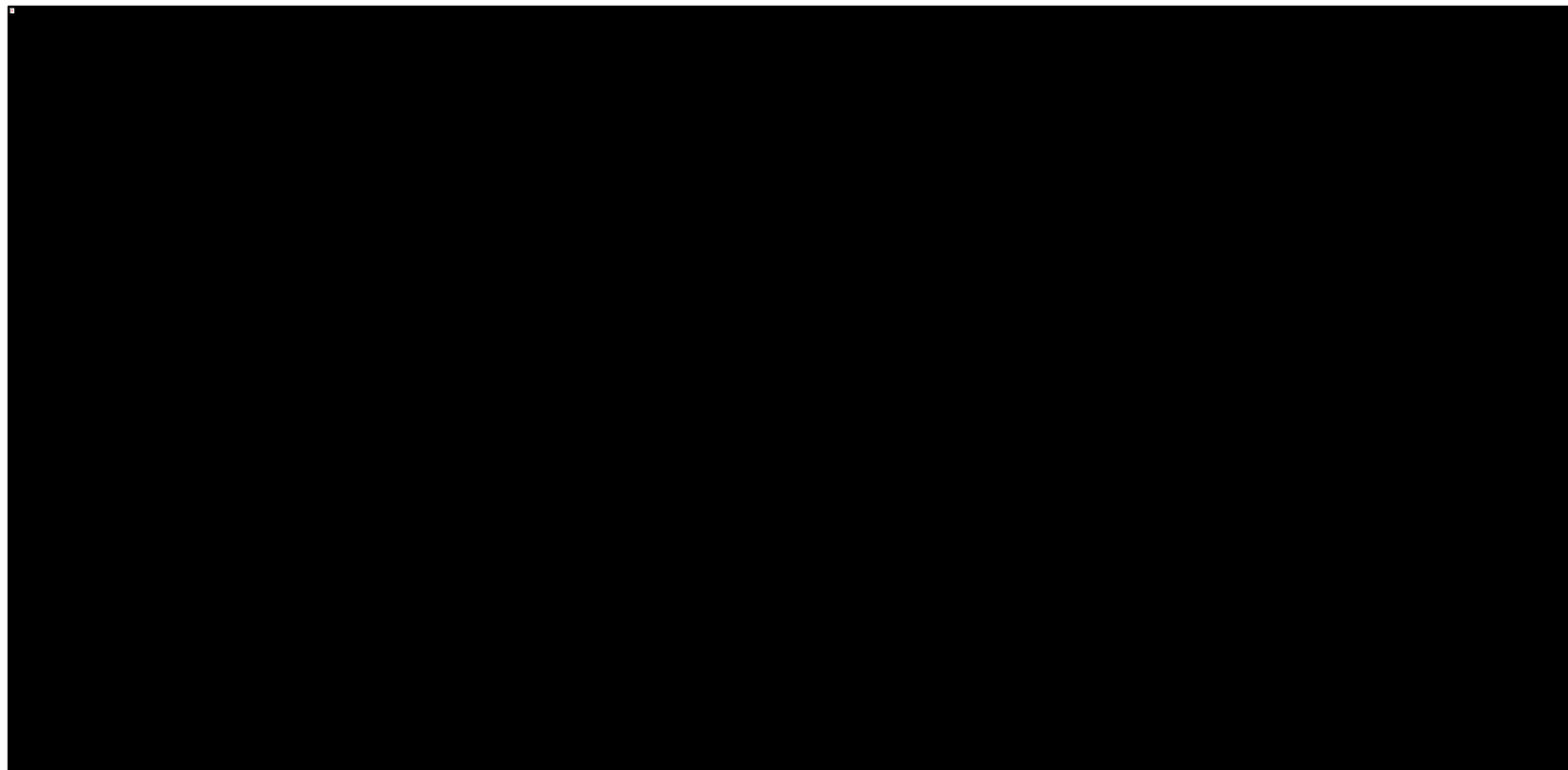
Wykres 14. Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS.



Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

Wykres 15. Scenariuszowa analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS.



Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

## 8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 6.3 (str. 99). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

### 8.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Nerlynx.

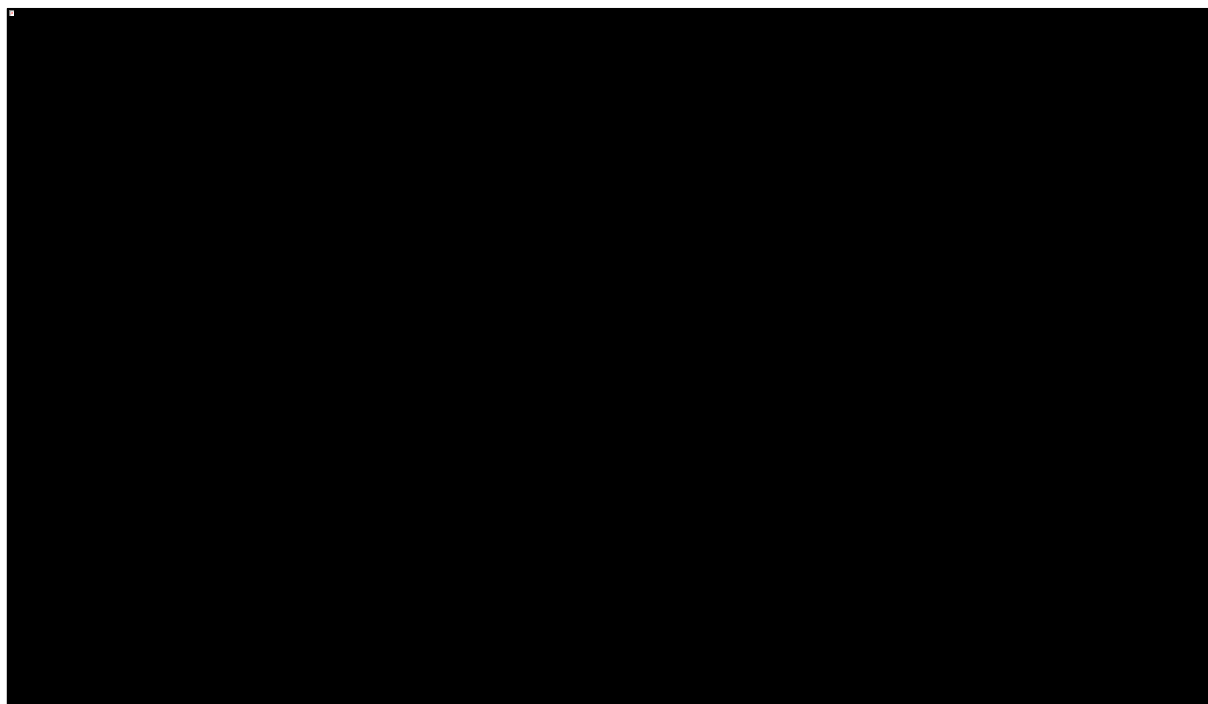
Tabela 50. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	neratynib	placebo	Inkrementalne (neratynib vs placebo)
Koszty całkowite: Średnia (95% CI)	[REDACTED]	60 476 (41 128; 86 611)	[REDACTED]
QALY: Średnia (95% CI)	14,75 (11,32; 16,95)	10,79 (16,10; 0,00)	0,73 (0,21; 1,27)
ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] oraz inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości 0,73 QALY (w analizie podstawowej odpowiednio [REDACTED] oraz 0,73 QALY).

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (neratynib) a komparatorem (placebo). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Nerlynx. Punkty znajdujące się poniżej przerywanej linii wyznaczającej próg opłacalności (147 024 zł/QALY) wskazują na efektywność kosztów neratynibu.

Wykres 16. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).



[Redacted text]

[Redacted text]:

- [Redacted text]
- [Redacted text]

Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (Wykres 17), wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 17. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).



### 8.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

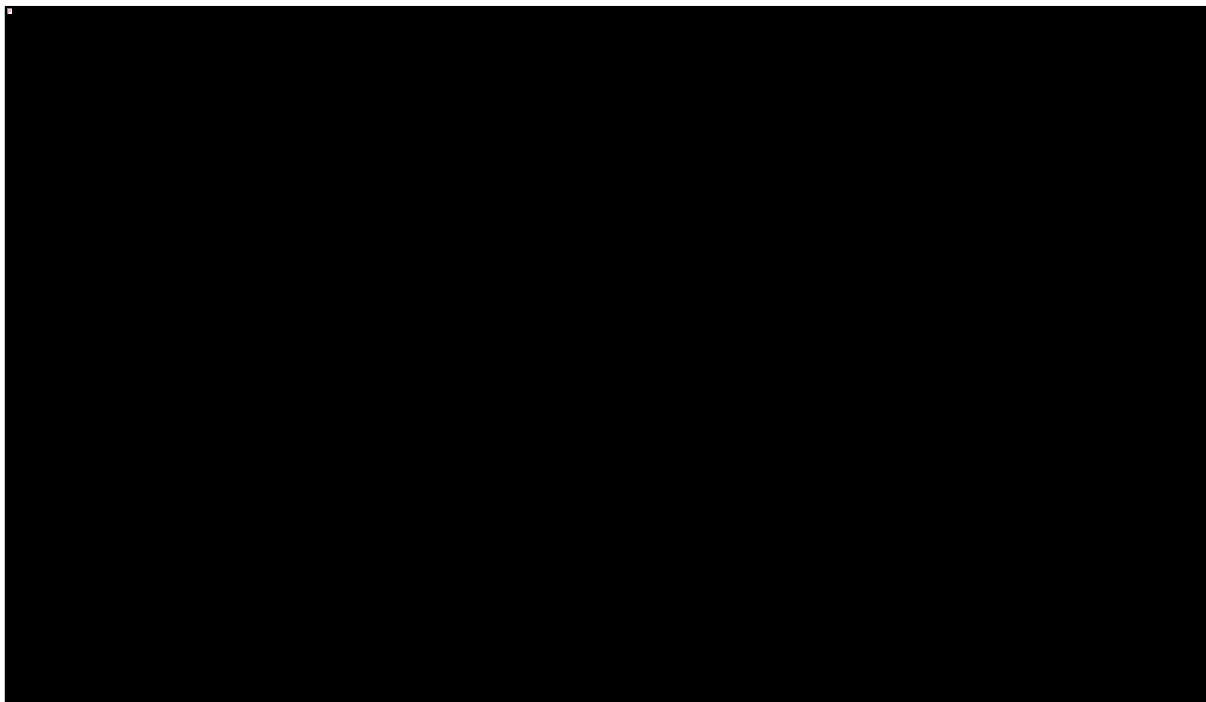
W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Nerlynx.

Tabela 51. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	neratynib	placebo	Inkrementalne (neratynib vs placebo)
Koszty całkowite: Średnia (95% CI)	[REDACTED]	60 204 (41 043; 84 620)	[REDACTED]
QALY: Średnia (95% CI)	14,83 (11,59; 17,02)	11,05 (16,23; 0,00)	0,74 (0,23; 1,27)
ICUR		[REDACTED]	

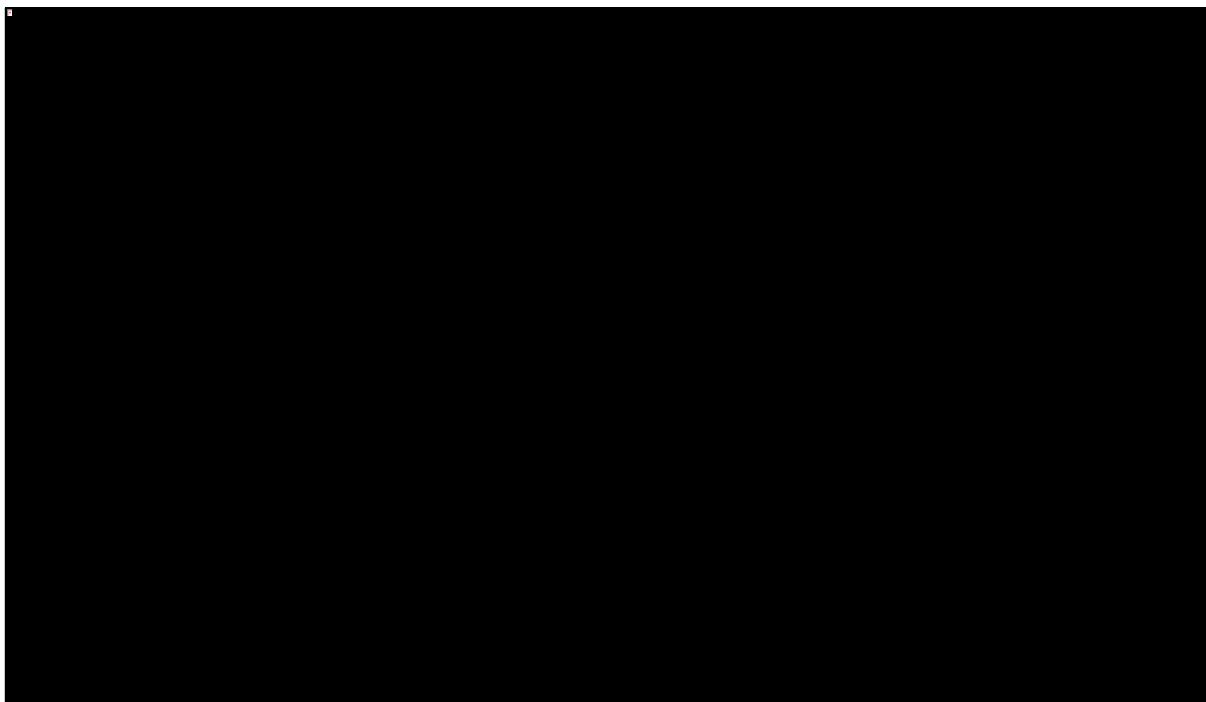
Podobnie jak w wariantcie z RSS, niepewność wyników zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (Wykres 18).

Wykres 18. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS).



Krzywą akceptowalności kosztów-efektywności w wariancie bez RSS przedstawia Wykres 19.

Wykres 19. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).





[REDACTED]

## 9 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentek chorych na HER2-dodatniego raka piersi. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej omówiono dodatkowo wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

### Modelowanie krzywych iDFS

[REDACTED]

[REDACTED]

### Brak rutynowej profilaktyki przeciwbiegunkowej w badaniu *ExteNET*

W wariancie podstawowym analizy założono stosowanie profilaktyki przeciwbiegunkowej u wszystkich pacjentek leczonych neratynibem, co jest zgodne z zaleceniami zawartymi w *ChPL Nerlynx*. Zasadność zastosowania profilaktyki biegunki i/lub modyfikacji dawkowania neratynibu potwierdziły m.in. wyniki badania randomizowanego *CONTROL*. W badaniu rejestracyjnym *ExteNET*, stanowiącym źródło danych o skuteczności oraz zużycia neratynibu w modelu, nie stosowano rutynowo profilaktyki przeciwbiegunkowej. W konsekwencji, niemal 40% pacjentek nie ukończyło planowanego 12-miesięcznego kursu leczenia, a średni czas stosowania neratynibu wyniósł 8,1 miesiąca, przy średniej względnej intensywności dawki wynoszącej 88% (dane dla podgrupy HR+,  $\leq 1$  rok od ukończenia TRAS adj.). Wydaje się, że w sytuacji zastosowania ścisłej profilaktyki biegunki, odsetek pacjentek przerywających terapię z powodu biegunki byłby niższy od zaobserwowanego w badaniu, co przekładałoby się na wydłużenie średniego czasu leczenia neratynibem w populacji docelowej. W związku z powyższym, czas stosowania neratynibu w warunkach programu lekowego (z zastosowaniem rutynowo profilaktyki przeciwbiegunkowej) może być średnio dłuższy niż przyjęty w modelu. Z drugiej strony należy zauważyć, że dane dotyczące skuteczności neratynibu w modelu pochodzą również z badania *ExteNET*, a zatem uwzględnione w modelu efekty zdrowotne zostały uzyskane dla średnio 8,1 miesięcznego kursu leczenia. W przypadku zastosowania profilaktyki przeciwbiegunkowej, potencjalne wydłużenie średniego czasu terapii mogłoby prowadzić także do zwiększenia efektu terapeutycznego wskutek zwiększenia łącznej ekspozycji na leczenie. W sytuacji braku danych umożliwiających ilościową ocenę zależności między skumulowaną dawką a efektem neratynibu, uwzględnienie wielkości zużycia neratynibu oraz efektu terapeutycznego z tego samego źródła (badanie *ExteNET*) – choć niepozbawione ograniczeń – stanowi najbardziej racjonalny kompromis między oszacowaniem kosztów terapii a wielkością uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

### Przeżycie po wystąpieniu wznowy uogólnionej

Krzywe PDRS (przeżycia po wystąpieniu wznowy uogólnionej) w modelu wyznaczono w oparciu o dane z badania *ExteNET*. Pacjentki w badaniu *ExteNET* nie były obserwowane pod kątem rodzaju dalszego aktywnego leczenia po wystąpieniu wznowy, stąd struktura leczenia systemowego wznów uogólnionych w badaniu nie jest znana. Biorąc pod uwagę, że rodzaj zastosowanego leczenia mBC może istotnie wpływać na przeżycie całkowite (np. dowody z randomizowanego badania *CLEOPATRA* wskazują na istotne wydłużenie OS u pacjentek leczonych PERT+TRAS+DOC w porównaniu ze schematem bez pertuzumabu w pierwszej linii leczenia mBC; *Swain 2015*), krzywa PDRS oparta na badaniu *ExteNET* może

nie być reprezentatywna dla warunków polskich w sytuacji, gdy struktura leczenia mBC w Polsce będzie znacząco odbiegać od badania *ExteNET*. Jak jednak wspomniano, ze względu na brak danych dotyczących rodzaju leczenia mBC w badaniu RCT, ocena ewentualnych różnic nie jest możliwa.

## 10 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny efektywności kosztów stosowania neratynibu (produkt leczniczy Nerlynx) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym po ukończonym kursie terapii okołoperacyjnej anti-HER2, u dorosłych pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem z obecnością receptorów hormonalnych (cecha HR+).

W opracowaniu uwzględniono następujące aktualne wytyczne przeprowadzania analiz HTA w Polsce:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*Wymagania MZ*).

Zastosowaną techniką analityczną była analiza użyteczności kosztów, której głównym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY). Ocenianą interwencją była monoterapia z zastosowaniem neratynibu, natomiast komparatorem – obserwacja pacjentek bez dalszego leczenia uzupełniającego anti-HER2 (w obu porównywanych ramionach dopuszczalne było jednoczesne stosowanie uzupełniającej hormonoterapii w pacjentek z cechą HR+). W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *ExteNET*, ocenianą interwencję porównano bezpośrednio (*head-to-head*) z przyjętym w analizie komparatorem (reprezentowanym przez ramię placebo), co pozwoliło na wiarygodne porównanie obu terapii w ramach przeprowadzonego modelowania.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez RSS. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednej uśrednionej pacjentki w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając najbardziej istotne z punktu widzenia kosztów i wyników stany zdrowotne – okres wolny od choroby inwazyjnej (iDFS), wznowa miejscowa, wznowa uogólniona i zgon. Analogiczna struktura modelu była wcześniej wykorzystywana w modelowaniu przebiegu przeżycia pacjentek z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi i przeszła pozytywnie walidację przez światowe agencje oceny technologii medycznych (np. *NICE TA424*, *NICE TA569*, *NICE TA612*). W niniejszym modelu dla neratynibu zdefiniowano pojedynczy stan zdrowotny wznowy uogólnionej, obejmujący zarówno fazę pierwszej, jak i drugiej linii leczenia mBC, podczas gdy w niedawno ocenianym przez NICE modelu ekonomicznym dla pertuzumabu w leczeniu uzupełniającym raka piersi (*NICE TA569*), wyróżniano oddzielne podstany choroby zaawansowanej (stan przed progresją choroby, odpowiadający w przybliżeniu pierwszej linii leczenia mBC oraz stan po progresji). Zastosowanie analogicznego podziału w niniejszym modelu nie było zasadne, gdyż dane dotyczące przeżycia po wystąpieniu przerzutów odległych pochodziły bezpośrednio z badania *ExteNET*, natomiast w modelu dla pertuzumabu przeżycie modelowano w oparciu o wyniki badań RCT dla poszczególnych schematów leczenia pierwszej linii choroby zaawansowanej.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. W analizie kosztów uwzględniono najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia raka piersi: koszty nabycia i podania neratynibu, koszty diagnostyki i monitorowania w programie, koszty profilaktyki przeciwbiegunkowej podczas leczenia neratynibem, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty uzupełniającej hormonoterapii, koszty monitorowania w stanach zdrowotnych oraz koszty leczenia wznowy miejscowej i uogólnionej. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą ze wspólną perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, co jest uzasadnione znikomym udziałem pacjentek w kosztach całkowitych leczenia raka piersi. W szczególności, koszty wnioskowanej technologii będą w całości finansowane z budżetu NFZ, a ewentualne wydatki pacjentek ograniczają się do współpłacenia za leki przeciwbiegunkowe (loperamid) i hormonalne (tamoksyfen, inhibitory aromatazy). Jak pokazują wyniki analizy, koszty związane z profilaktyką przeciwbiegunkową oraz uzupełniającą HT nie stanowią istotnych kosztów różniących, zatem dodatkowe uwzględnienie kosztów świadczeniobiorców w żaden sposób nie zmieniłoby wnioskowania z analizy.

Za mocną stroną analizy należy uznać wykorzystanie jednego źródła danych (badanie *ExteNET*) dla kluczowych parametrów modelu – danych dotyczących skuteczności (przeżycie wolne od choroby inwazyjnej - iDFS, przeżycie po wystąpieniu wznowy - PDRS), bezpieczeństwa (częstość zdarzeń niepo-

żądanych st. 3-4) oraz zużycia neratynibu (średni czas leczenia i intensywność dawki), jak również użyteczności w stanie wolnym od wznowy, co gwarantuje spójność między oszacowaniami kosztów i

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

Przeprowadzono walidację zewnętrzną modelu, w ramach której porównano 9-letnie odsetki iDFS oraz 9-11 letnie odsetki OS wyznaczone w ramieniu komparatora (brak dalszego leczenia uzupełniającego anty-HER2) z wynikami obserwacji długookresowej w badaniach *HERA* oraz *BCIRG 006*. Wyniki walidacji opisane w Rozdziale 5.3 wskazują, że modelowanie jest generalnie zgodne z wynikami przedstawionymi w tych badaniach, co ma kluczowe znaczenie w kontekście przyjętych w modelu założeń oraz jego struktury.

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono jedną analizę kosztów użyteczności neratynibu z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych,

Nerlynx® (neratynib) | w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

opisaną w publikacji pełnotekstowej (Schwartz 2019) oraz w formie abstraktu konferencyjnego (Schwartz 2019a). Podstawowe wyniki analizy dotyczyły populacji ITT badania *ExteNET*, przy czym w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych, zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy oraz z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania produktu Nerlynx (*ChPL Nerlynx*). Zastosowany model Markowa miał nieco uproszczoną strukturę w porównaniu z niniejszym modelem: w szczególności nie wyróżniano oddzielnego stanu wznowy miejscowej; przyjęto także, że efekt terapeutyczny neratynibu utrzymuje się jedynie przez pierwsze 5 lat, tj. w horyzoncie obserwacji pacjentek w badaniu *ExteNET*, co stanowi skrajnie konserwatywne założenie dotyczące skuteczności neratynibu. W konsekwencji, uzyskany efekt inkrementalny (0,59 QALY w podgrupie HR+) jest niższy od otrzymanego w niniejszej analizie (0,73 QALY). Porównanie kosztów jest bardziej problematyczne ze względu na różnice w cenach jednostkowych leków i świadczeń w odmiennych systemach ochrony zdrowia. Warto jednak zauważyć, że cena miesięcznej terapii produktem Nerlynx w analizie amerykańskiej (\$11 445) jest około dwukrotnie wyższa od wnioskowanej ceny efektywnej w Polsce, co może częściowo tłumaczyć brak uzyskania kosztowej efektywności neratynibu w badaniu Schwartz 2019.

W ramach wykonanego przeglądu odnaleziono również zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Nerlynx w leczeniu pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi (w Australii – PBAC, w Anglii – NICE i w Kanadzie – CADTH), w których przedstawiono wyniki analiz ekonomicznych wnioskodawcy oraz oszacowań własnych ekspertów agencji (ERG). Porównanie wartości współczynników ICUR między analizami jest problematyczne ze względu na różnice w cenach leków lub niejawnosc ceny neratynibu w ww. analizach. Inkrementalny efekt zdrowotny kształtował się w zakresie 0,70-1,14 QALY w analizach wnioskodawców oraz 0,54-0,74 QALY wg oszacowań własnych ERG. Dla porównania, w wariancie podstawowym niniejszej analizy uzyskano efekt netto w wysokości 0,73 QALY, który zawiera się w powyższym zakresie oszacowań. Na tej podstawie można wnioskować o zgodności uzyskanych wyników z analizami ekonomicznymi ocenianymi przez zagraniczne agencje HTA.

## 11 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje na zasadność finansowania ze środków publicznych neratynibu w przedłużonym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych. [REDACTED]

Pomimo istotnego przełomu, jakim było wprowadzenie do schematu leczenia chorych na raka terapii celowanej skierowanej przeciwko HER2 – trastuzumabu, wciąż wysoki odsetek pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi (ok. 25-30%) doświadcza wznowy nowotworu po leczeniu radykalnym (Cameron 2017). Subpopulacjami o szczególnie wysokim ryzyku wznowy są chore na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, u których stwierdzono wyjściowo zajęcie węzłów chłonnych (cecha N+) lub nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) po zastosowanym leczeniu przedoperacyjnym. Dodatkowo zdecydowana większość (70-80%) wznów, do których dochodzi u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, stanowią wznowy odległe, uznawane za nieuleczalne (Cameron 2017, von Minckwitz 2017). Z danych dotyczących przeżycia pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniej choroby przerzutowej wynika, że – pomimo leczenia zgodnego z aktualnymi standardami – ponad 50% z nich umiera w ciągu 5 lat (Swain 2015). W międzynarodowych wytycznych z 2019 roku, bazujących na rekomendacjach uzgodnionych podczas konferencji w St Gallen, podkreślono nadal istniejącą, pomimo znaczących postępów w leczeniu wczesnego raka piersi, istotną potrzebę zwiększenia skuteczności leczenia pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy (Burstein 2019). Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji nie ma możliwości dalszej intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego w ocenianej populacji docelowej, poza finansowanym ze środków publicznych podaniem trastuzumabu i ewentualnej kontynuacji hormonoterapii. Zastosowanie przedłużonego leczenia uzupełniającego u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych prowadzi do dalszego, ponad 40% zmniejszenia ryzyka choroby inwazyjnej lub zgonu w porównaniu z aktualnym standardem postępowania. Z perspektywy ekonomicznej skuteczniejsze leczenie raka we wczesnym stadium pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia chorych, u których nie doszło (lub doszło w starszym wieku) do rozsiewu choroby i przedwczesnej śmierci a także uniknięcie kosztów kolejnych linii leczenia choroby przerzutowej.

Omówione wyżej okoliczności wskazują, że refundacja neratynibu w ramach przedmiotowego programu lekowego, dającego możliwość dodatkowej redukcji ryzyka wznowy raka piersi po uprzednim leczeniu okołoperacyjnym anty-HER2, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną. Oczekiwane zmniejszenie częstości wznów oznacza jednocześnie zmniejszenie ryzyka zgonu w docelowej populacji pacjentek.



## 12 Załączniki

### 12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 52. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bieżące konsultacje</li> <li>- ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu</li> </ul>
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich</li> <li>- analiza kosztów</li> <li>- przegląd systematyczny analiz ekonomicznych</li> <li>- przegląd systematyczny użyteczności</li> <li>- opis metodyki analizy</li> <li>- przeprowadzenie obliczeń i opis wyników</li> <li>- przygotowanie analizy wrażliwości</li> <li>- walidacja modelu</li> <li>- opis ograniczeń analizy, dyskusja</li> <li>- korekta i formatowanie tekstu</li> </ul>
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bieżące konsultacje</li> <li>- korekta i formatowanie tekstu</li> </ul>
[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bieżące konsultacje</li> <li>- korekta i formatowanie tekstu</li> <li>- ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu</li> </ul>

## 12.2 Wnioskowany program lekowy

Tabela 53. Projekt programu lekowego „LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		[REDACTED]

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

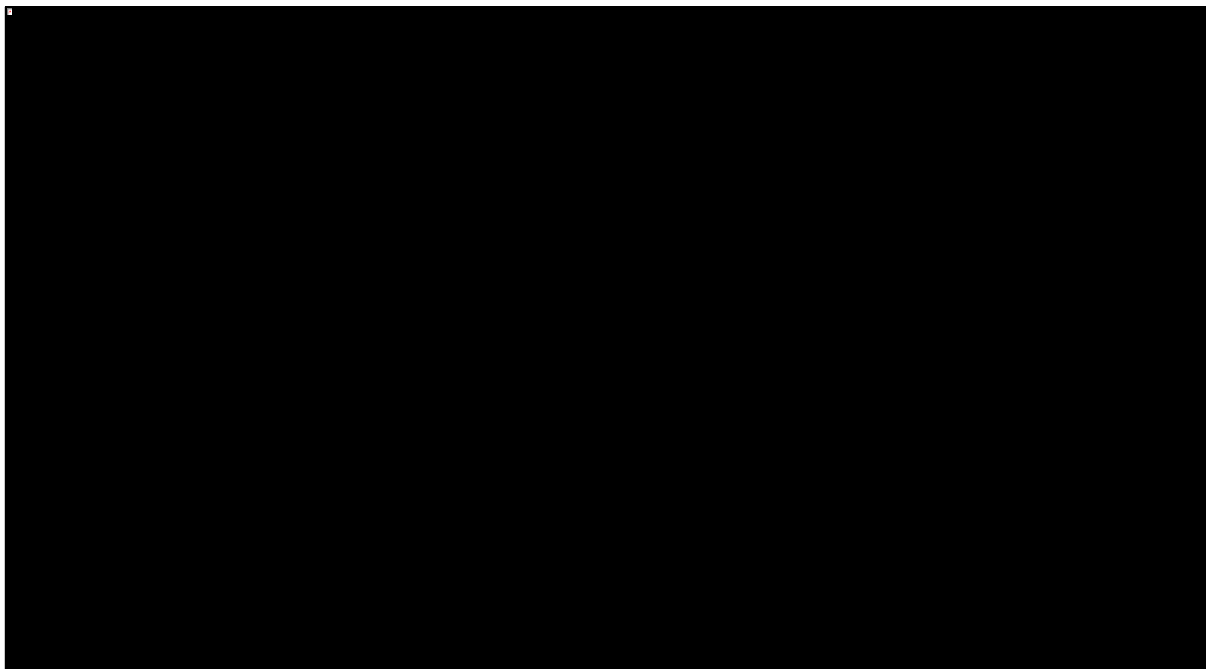
ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		

Nerlynx® (neratynib)

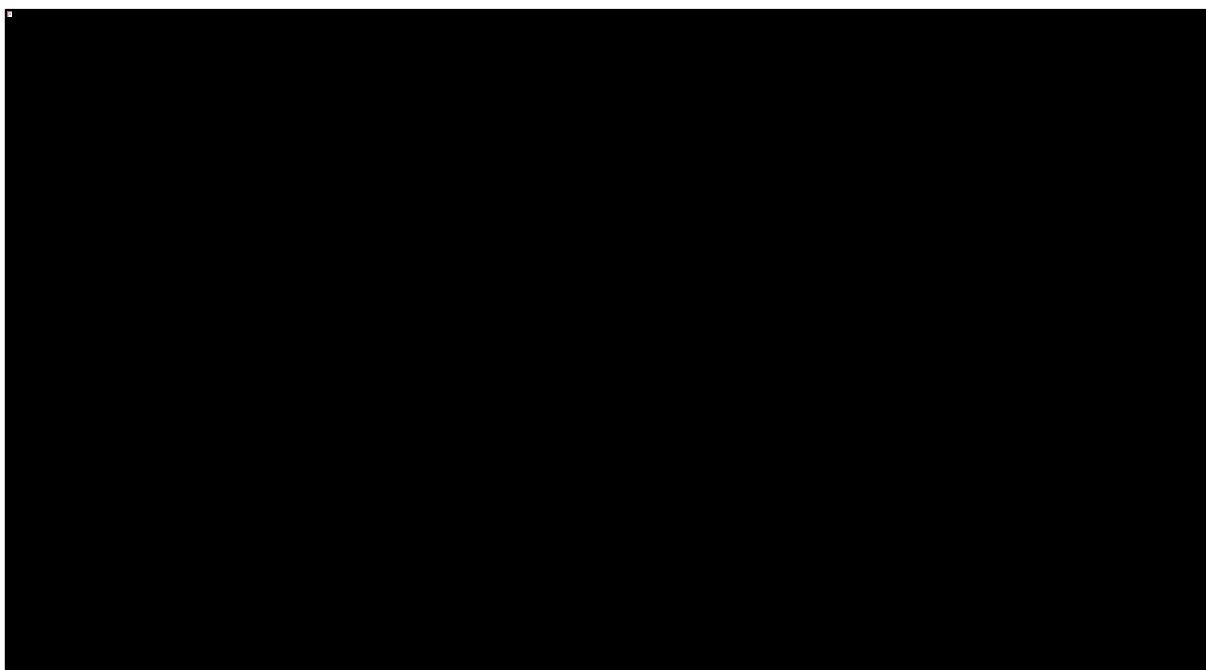
w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

### 12.3 Porównanie hazardów iDFS w badaniach RCT z umieralnością ogólną kobiet

Wykres 20. Hazard iDFS w badaniu *ExteNET* (ramię placebo) vs hazard zgonu w populacji ogólnej kobiet w Polsce.



Wykres 21. Hazard iDFS w badaniu *HERA* (ramię 1-rocznego leczenia uzupełniającego TRAS) vs hazard zgonu w populacji ogólnej kobiet w Polsce.



## 12.4 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystywano tablice trwania życia kobiet w Polsce (*GUS 2019*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2018 roku. Roczne prawdopodobieństwo zgonu kobiet zależnie od wieku przeliczono na prawdopodobieństwo na cykl modelu (1 miesiąc) wykorzystując wzór:

$$mortality_{cycle} = 1 - (1 - mortality_{year})^{1/12}$$

Tabela 54. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2019*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (1 miesiąc)
51	0,00264	0,00022
52	0,00292	0,00024
53	0,00323	0,00027
54	0,00360	0,00030
55	0,00405	0,00034
56	0,00456	0,00038
57	0,00514	0,00043
58	0,00576	0,00048
59	0,00639	0,00053
60	0,00702	0,00059
61	0,00765	0,00064
62	0,00827	0,00069
63	0,00893	0,00075
64	0,00965	0,00081
65	0,01049	0,00088
66	0,01143	0,00096
67	0,01248	0,00105
68	0,01365	0,00114
69	0,01492	0,00125
70	0,01628	0,00137
71	0,01776	0,00149
72	0,01938	0,00163
73	0,02115	0,00178
74	0,02312	0,00195

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (1 miesiąc)
75	0,02532	0,00213
76	0,02782	0,00235
77	0,03071	0,00260
78	0,03419	0,00289
79	0,03849	0,00327
80	0,04380	0,00373
81	0,05021	0,00428
82	0,05770	0,00494
83	0,06595	0,00567
84	0,07460	0,00644
85	0,08343	0,00723
86	0,09236	0,00804
87	0,10162	0,00889
88	0,11151	0,00980
89	0,12234	0,01082
90	0,13427	0,01194
91	0,14748	0,01321
92	0,16158	0,01458
93	0,17659	0,01606
94	0,19251	0,01766
95	0,20934	0,01938
96	0,22707	0,02124
97	0,24568	0,02322
98	0,26516	0,02535
99	0,28547	0,02762
100	0,30658	0,03005



## Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych (neratynib) we wskazaniu leczenia uzupełniającego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych. ....	18
Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nerlynx w leczeniu wczesnego raka piersi – Pubmed. ....	20
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nerlynx w leczeniu wczesnego raka piersi – Embase. ....	21
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nerlynx w leczeniu adjuwantowym raka piersi – Cochrane Library. ....	21
Tabela 5. Charakterystyka metodyki i wyniki analiz włączonych do przeglądu. ....	24
Tabela 6. Wybrane wyniki analiz Wnioskodawcy ocenianych przez inne agencje HTA. ....	25
Tabela 7. Wyjściowa charakterystyka demograficzna modelowanej kohorty. ....	35
Tabela 8. Roczne hazardy względne dla iDFS w populacji pacjentek badania <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok od zakończenia leczenia uzupełniającego TRAS). ....	42
Tabela 9. Parametry oraz statystyki jakości dopasowania modeli parametrycznych PDRS do danych z badania <i>ExteNET</i> (podgrupa ze wznową > 12 mies. od rozpoczęcia leczenia). ....	46
Tabela 10. Parametry oraz statystyki jakości dopasowania modeli parametrycznych PDRS do danych z badania <i>ExteNET</i> (podgrupa ze wznową ≤ 12 mies. od rozpoczęcia leczenia). ....	47
Tabela 11. Struktura występowania zdarzeń iDFS w porównywanych ramionach badania <i>ExteNET</i> . ....	51
Tabela 12. Częstość występowania biegunki w badaniach <i>ExteNET</i> i <i>CONTROL</i> . ....	53
Tabela 13. Częstość występowania AEs st. 3-4 (podgrupa HR+ ≤1 rok od zakończenia TRAS adj.). ....	53
Tabela 14. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem leczenia raka piersi. ....	55
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia raka piersi. ....	55
Tabela 16. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności. ....	58
Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa). ....	69
Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowia (analiza scenariuszy). ....	69
Tabela 19. Użyteczność w populacji ogólnej (za <i>Golicki 2017</i> ). ....	70
Tabela 20. Utrata użyteczności oraz czas naliczania redukcji użyteczności dla poszczególnych AEs. ....	70
Tabela 21. Cena jednostkowa produktu Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych. ....	73
Tabela 22. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego. ....	75
Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi ( <i>NFZ 134/2019</i> ). ....	76

Tabela 24. Koszty leczenia jednego epizodu zdarzenia niepożądanego. ....	76
Tabela 25. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na 1 pacjentkę. ....	77
Tabela 26. Koszty uzupełniającego leczenia hormonalnego. ....	79
Tabela 27. Koszt leczenia wznowy miejscowej – leczenie chirurgiczne. ....	81
Tabela 28. Koszt leczenia wznowy miejscowej – uzupełniająca RTH.....	81
Tabela 29. Struktura leczenia wznowy uogólnionej ze względu na czas do wystąpienia wznowy po leczeniu uzupełniającym TRAS. ....	83
Tabela 30. Czas leczenia i dawkowanie w uwzględnionych schematach leczenia mBC. ....	84
Tabela 31. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w leczeniu systemowym mBC. ....	85
Tabela 32. Świadczenia związane z monitorowaniem i diagnostyką podczas leczenia wznowy uogólnionej.....	85
Tabela 33. Koszt jednostkowej terapii w uwzględnionych schematach leczenia mBC.....	86
Tabela 34. Kalkulacja średniego kosztu pierwszej i drugiej linii leczenia mBC. ....	87
Tabela 35. Świadczenia ambulatoryjne związane z monitorowaniem raka piersi. ....	88
Tabela 36. Koszty monitorowania w stanach zdrowotnych. ....	89
Tabela 37. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniami HERA oraz BCIRG 006.....	91
Tabela 38. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie iDFS/DFS w porównaniu z badaniami HERA oraz BCIRG 006. ....	92
Tabela 39. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa. ....	94
Tabela 40. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości. ....	97
Tabela 41. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.....	98
Tabela 42. Rozkłady parametryczne przyporządkowane zmiennym w modelu. ....	99
Tabela 43. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa). ....	103
Tabela 44. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa). ....	103
Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	104
Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS. ....	105
Tabela 47. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa). ....	105
Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....	107
Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	112
Tabela 50. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS. ....	117
Tabela 51. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS. ....	119
Tabela 52. Autorzy analizy ekonomicznej. ....	129
Tabela 53. Projekt programu lekowego „LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”. ....	130
Tabela 54. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (GUS 2019). ....	135

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Nerlynx. ....	23
Wykres 2. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego raka piersi. ....	32
Wykres 3. Podejście do ekstrapolacji iDFS z wykorzystaniem wielu źródeł danych. ....	38
Wykres 4. Porównanie przebiegu krzywych iDFS w ramieniu placebo, ekstrapolowanych z wykorzystaniem danych z 1) <i>ExteNET</i> + umieralność ogólna vs 2) <i>ExteNET</i> + <i>HERA</i> + umieralność ogólna. ....	40
Wykres 5. Krzywe przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) – analiza podstawowa. ....	43
Wykres 6. Estymator Kaplana-Meiera PDRS w badaniu <i>ExteNET</i> : podgrupa HR+, $\leq 1$ rok po zakończeniu leczenia uzupełniającego TRAS. ....	44
Wykres 7. Estymator Kaplana-Meiera PDRS w badaniu <i>ExteNET</i> , w podziale na czas do wystąpienia wznowy ( $\leq 12$ mies.; 12-24 mies.; 24-36 mies.; 36+ mies.): podgrupa HR+, $\leq 1$ rok po zakończeniu leczenia uzupełniającego TRAS. ....	45
Wykres 8. Estymator Kaplana-Meiera PDRS w badaniu <i>ExteNET</i> , w podziale na czas do wystąpienia wznowy ( $\leq 12$ mies.; $> 12$ mies.): podgrupa HR+, $\leq 1$ rok po zakończeniu leczenia uzupełniającego TRAS. ....	46
Wykres 9. Modele parametryczne PDRS w porównaniu z estymatorem Kaplana-Meiera z badania <i>ExteNET</i> , w podziale na czas do wystąpienia wznowy ( $\leq 12$ mies.; $> 12$ mies.). ....	48
Wykres 10. Krzywe przeżycia całkowitego (OS) – analiza podstawowa. ....	50
Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem raka piersi. ....	57
Wykres 12. Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....	110
Wykres 13. Scenariuszowa analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....	111
Wykres 14. Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS. ....	115
Wykres 15. Scenariuszowa analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS. ....	116
Wykres 16. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS). ....	118
Wykres 17. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS). ....	119
Wykres 18. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS). ....	120
Wykres 19. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS). ....	120
Wykres 20. Hazard iDFS w badaniu <i>ExteNET</i> (ramię placebo) vs hazard zgonu w populacji ogólnej kobiet w Polsce. ....	134
Wykres 21. Hazard iDFS w badaniu <i>HERA</i> (ramię 1-rocznego leczenia uzupełniającego TRAS) vs hazard zgonu w populacji ogólnej kobiet w Polsce. ....	134

**Nerlynx® (neratynib)**

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

## Piśmiennictwo

- AKL**  
**Nerlynx** [redacted] i wsp. Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych. Analiza kliniczna. Aestimo sc, Kraków, 2019.
- 2019**
- AOTMiT** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- 2016**
- APD** [redacted] i wsp. Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo sc, Kraków, 2019.
- Nerlynx**  
**2019**
- AWA** Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2019, zlecenie nr. 209/2018.
- Kadcyła**  
**2019**
- Beusterien** Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer*. 2009 Aug 4;101(3):387-9.
- 2009**
- Burstein** Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019 Aug 2. pii: mdz235. [accepted manuscript]
- 2019**
- Cameron** Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.
- 2017**
- Chan** Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, Robert NJ, Silovski T, Gokmen E, von Minckwitz G, Ejlersen B, Chia SK, Mansi J, Barrios CH, Gnant M, Buyse M, Gore I, Smith J 2nd, Harker G, Masuda N, Petrakova K, Zotano AG, Iannotti N, Rodriguez G, Tassone P, Wong A, Bryce R, Ye Y, Yao B, Martin M; *ExteNET* Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (*ExteNET*): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-*CONTROL*led, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):367-77.
- 2016**
- ChPL** Charakterystyka produktu leczniczego Nerlynx.
- Nerlynx** Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nerlynx>
- Conner-Spady** Conner-Spady BL, Cumming C, Nabholtz JM, Jacobs P, Stewart D. A longitudinal prospective study of health-related quality of life in breast cancer patients following high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Aug;36(3):251-9.
- 2005**
- Delaloge** Delaloge S, Cella D, Ye Y, Buyse M, Chan A, Barrios CH, Holmes FA, Mansi J, Iwata H, Ejlersen B, Moy B, Chia SK, Gnant M, Smichkoska S, Cicieniene A, Martinez N, Filipović S, Ben-Baruch NE, Joy AA, Langkjer ST, Senecal F, de Boer RH, Moran S, Yao B, Bryce R, Auerbach A, Fallowfield L, Martin M. Effects of neratinib on health-related quality of life in women with HER2-positive early-stage breast cancer: longitudinal analyses from the randomized phase III *ExteNET* trial. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):567-574.
- 2019**
- DGL** Komunikat dotyczący wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych od stycznia do września 2019 r.
- 06/12/2019** Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7519.html>

- DGL**  
**02/12/20**  
**19** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2019 r.  
Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7514.html>
- DGL**  
**28/06/20**  
**19** Komunikat DGL dotyczący informacji o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r.  
Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html>
- Färkkilä**  
**2013** Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal Cancer patients with end-stage disease. *Qual Life Res.* 2014 May;23(4):1387-94.
- Freedman**  
**2010** Freedman GM, Li T, Anderson PR, Nicolaou N, Konski A. Health states of women after conservative Surgery and Radiation for Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 121(2): 519–526.
- Gnant**  
**2018** Gnant M, Martin M, Holmes F-A, Jackisch C, Chia SK, Iwata H, Moy B, Martinez N, Mansi J, Morales S, Ruiz-Borrego M, Minckwitz G von, Buyse M, Delaloge S, Bhandari M, Rosales AM, Galeano T, Fujita T, Luczak A, Barrios CH, Saura C, Rugo HS, Chien J, Johnston SR, Spencer M, Xu F, Barnett B, Chan A, Ejlertsen B. Abstract P2-13-01: Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2+ early-stage breast cancer: Subgroup analyses from the phase III *ExteNET* trial. *Cancer Res.* 2019;79(4 Supplement):P2-13-01-P2-13-01.
- Golicki**  
**2017** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci.* 2017 Feb 1;13(1):191-200.
- Guerra**  
**2019** Guerra RL, Dos Reis NB, Corrêa FM, Fernandes MM, Ribeiro Alves Fernandes R, Cancela MC, Araújo RM, Crocamo S, Santos M, De Almeida LM. Breast Cancer Quality of Life and Health-state Utility at a Brazilian Reference Public Cancer Center. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2019 May 31:1-7.
- GUS**  
**29/10/20**  
**19** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017.  
Dostęp online: [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/6/1/obwieszczenie\\_pkb\\_nuts\\_2015-2017.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/6/1/obwieszczenie_pkb_nuts_2015-2017.pdf)
- GUS**  
**2019** Trwanie życia w 2018 r. Główny Urząd Statystyczny, 2019.  
Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-,2,13.html>
- Guyot**  
**2017** Guyot P, Ades AE, Beasley M, Lueza B, Pignon JP, Welton NJ. Extrapolation of survival curves from cancer trials using external information. *Med Decis Making.* 2017 May;37(4):353-66.
- Hamilton**  
**2015** Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Apr 1;91(5):977-85.
- Hancock**  
**2018** Hancock C, Green L, Lestingi T, Bitran Md J. An Attempt to Quantitate "Value" In Medical Oncologic Therapy. *Cureus.* 2018 Jun 14;10(6):e2810
- Hays**  
**2014** Hays RD, Reeve BB, Smith AW, Clauser SB. Associations of cancer and other chronic medical conditions with SF-6D preference-based scores in Medicare beneficiaries. *Qual Life Res.* 2014 Mar;23(2):385-91.

- Hildebrandt 2014** Hildebrandt T, Thiel FC, Fasching PA, Graf C, Bani MR, Loehberg CR, Schrauder MG, Jud SM, Hack CC, Beckmann MW, Lux MP. Health utilities in gynecological oncology and mastology in Germany. *Anti-cancer Res* 2014; 34(2):829-836
- Hurvitz 2017** Hurvitz S, Chan A, Iannotti N, Ibrahim E, Chinen J, Chan N, et al. Effects of adding budesonide or colestipol to loperamide prophylaxis on neratinib-associated diarrhea in patients with HER2+ early-stage breast: the *CONTROL* trial. Presented at the 40th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 5-9 December 2017. San Antonio, TX, USA.
- Jackson 2017** Jackson C, Stevens J, Ren S, Latimer N, Bojke L, Manca A, et al. Extrapolating survival from randomized trials using external data: a review of methods. *Med Decis Making*. 2017 May;37(4):377-90.
- Jansen 2004** Jansen SJ, Otten W, van d, V, Nortier JW, Stiggelbout AM. The impact of the perception of treatment choice on satisfaction with treatment, experienced chemotherapy burden and current quality of life. *Br J Cancer* 2004 Jul 5;91(1):56-61.
- Jassem 2014** Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A, Krajewski R, Krzakowski M, Mądry R, Potemski P, Rutkowski P, Siebert J, Windak A, Wysocki P. Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2014, volume 64, number 5, 415–435.
- Kim 2015** Kim SH, Jo MW, Lee JW, Lee HJ, Kim JK. Validity and reliability of EQ-5D-3L for breast cancer patients in Korea. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Dec 23;13(1):203.
- Lee 2013** Lee CF, Ng R, Luo N, Wong NS, Yap YS, Lo SK, Chia WK, Yee A, Krishna L, Wong C, Goh C, Cheung YB. The English and Chinese versions of the five-level EuroQoL Group's five-dimension questionnaire (EQ-5D) were valid and reliable and provided comparable scores in Asian breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jan;21(1):201-9.
- Lidgren 2007** Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(6):1073-81.
- Llombart-Cussac 2014** Llombart-Cussac A, Pivot X, Biganzoli L, Cortes-Funes H, Pritchard KI, Pierga JY, et al. A prognostic factor index for overall survival in patients receiving first-line chemotherapy for HER2-negative advanced breast cancer: an analysis of the ATHENA trial. *Breast*. 2014 Oct;23(5):656-62.
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18;95(6):683-90.
- Lobbezoo 2015** Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*. 2015 Apr 28;112(9):1445-51.
- Lovrics 2008** Lovrics PJ, Cornacchi SD, Barnabi F, Whelan T, Goldsmith CH. The feasibility and responsiveness of the health utilities index in patients with early-stage breast cancer: a prospective longitudinal study. *Qual Life Res*. 2008 Mar;17(2):333-45.
- Luo 2015** Luo N, Cheung YB, Ng R, Lee CF. Mapping and direct valuation: do they give equivalent EQ-5D-5L index scores? *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Oct 5;13:166.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkulcka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *JHPOR* 2012, 2, 41-47
- Martin 2017** Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, Gnant M, Tomašević Z, Denduluri N, Šeparović R, Gokmen E, Bashford A, Ruiz Borrego M, Kim SB, Jakobsen EH, Cicenienė A, Inoue K, Overkamp F, Heijns JB, Armstrong AC, Link JS, Joy AA, Bryce R, Wong A, Moran S, Yao B, Xu F, Auerbach A, Buyse M, Chan A; *ExteNET* Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (*ExteNET*): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-*CONTROL*led, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1688-1700.
- Milne 2006** Milne RJ, Heaton-Brown KH, Hansen P, Thomas D, Harvey V, Cubitt A. Quality-of-life valuations of advanced breast cancer by New Zealand women. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(3):281-92.

- Moja 2012** Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18(4):CD006243.
- Moro-Valdeza-te 2013** Moro-Valdezate D, Peiró S, Buch-Villa E, Caballero-Gárate A, Morales-Monsalve MD, Martínez-Agulló A, Checa-Ayet F, Ortega-Serrano J. Evolution of Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients during the First Year of Follow-Up. *J Breast Cancer.* 2013 Mar;16(1):104-11.
- Moro-Valdeza-te 2014** Moro-Valdezate D, Buch-Villa E, Peiró S, Morales-Monsalve MD, Caballero-Gárate A, Martínez-Agulló Á, Checa-Ayet F, Ortega-Serrano J. Factors associated with health-related quality of life in a cohort of Spanish breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2014 Jul;21(4):442-52.
- MZ 02/04/2012** 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.
- MZ 23/10/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.
- Nafees 2008** Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Oct 21;6:84.
- Nerlynx EPAR 2018** Nerlynx. Assessment report. 13 July 2018; EMA/CHMP/525204/2018; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Procedure No. EMEA/H/C/004030/0000  
Dostęp online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nerlynx-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nerlynx-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- NFZ 134/2019** 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 lekowe
- NFZ 97/2019** ZARZĄDZENIE Nr 97/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 lipca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- NFZ 88/2019** 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
- NFZ 81/2019** 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
- NFZ 38/2019** ZARZĄDZENIE Nr 38/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne
- NICE TA424** Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. Technology appraisal guidance [TA424]. Published date: 21 December 2016.  
Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta424>
- NICE TA509** Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer. Technology appraisal guidance [TA509]. Published date: 07 March 2018.  
Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta509>
- NICE TA569** Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer. Technology appraisal guidance [TA569]. Published date: 20 March 2019.  
Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569>



- NICE TA612** Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab. Technology appraisal guidance [TA612]. Published date: 20 November 2019.  
Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta612>
- O'Sullivan 2015** O'Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C, Spielmann M, Perez EA, Joensuu H, et al. Efficacy of adjuvant trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer and tumors ≤ 2 cm: a meta-analysis of the randomized trastuzumab trials. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 20;33(24):2600-8.
- Pan 2017** Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836-46.
- Pickard 2016** Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-Reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther*. 2016 Mar 31.
- Polsky 2002** Polsky D, Keating NL, Weeks JC, Schulman KA. Patient choice of breast cancer treatment: impact on health state preferences. *Med Care*. 2002 Nov;40(11):1068-79.
- Prescott 2007** Prescott RJ, Kunkler IH, Williams LJ, King CC, Jack W, van der Pol M, Goh TT, Lindley R, Cairns J. A randomised *CONTROL*led trial of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk older population. The PRIME trial. *Health Technol Assess*. 2007 Aug;11(31):1-149, iii-iv.
- PTOK 2018** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i in. *Rak Piersi. W: Jassem J, Krzakowski M. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Onkologia w Praktyce klinicznej — edukacja 2018, tom 4, nr 4.*
- Rautalin 2017** Rautalin M, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Taari K, Jahkola T, Roine RP. Health-related quality of life in different states of breast cancer – comparing different instruments. *Acta Oncol*. 2018 May;57(5):622-628. Published online 16 November 2017.
- Rugo 2018** Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CH, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):888-894.
- Schwartz 2018** Schwartz N.R.; Steuten L.; Babigumira J.B.; Roth J.A. Potential cost-effectiveness of neratinib following trastuzumab therapy for treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. *Value in Health* (2018) 21 Supplement 1 (S28).
- Schwartz 2019** Schwartz NRM, Flanagan MR, Babigumira JB, Steuten LM, Roth JA. Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Neratinib Following Trastuzumab in Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019 Oct;25(10):1133-1139.
- Schwartz 2019a** Schwartz N.R.M.; Flanagan M.R.; Babigumira J.B.; Steuten L.M.G.; Roth J.A. Is neratinib following trastuzumab in early-stage HER2-positive breast cancer cost-effective? *Journal of Clinical Oncology* (2019) 37 Supplement 15.  
Dostęp online:  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.6625?af=R](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6625?af=R)
- Sherrill 2008** Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2008;99(5):711–715.
- Shiroiwa 2011** Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Kuranami M, Suemasu K, Ohashi Y, Watanabe T. Comparison of EQ-5D scores among anthracycline-containing regimens followed by taxane and taxane-only regimens for node-positive breast cancer patients after surgery: the N-SAS BC 02 trial. *Value Health*. 2011 Jul-Aug;14(5):746-51.

- Shiroiwa 2017** Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, Akabane H, Kashiwaba M, Watanabe T, Ohashi Y, Mukai H. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. *Qual Life Res.* 2017 Feb;26(2):445-453.
- Slamon 2015** Slamon D, Eiermann W, Robert N, Giermerk J, Martin M, Jasiowka M, Mackey J, Chan A, Liu M, Pinter T, Valero V, Falkson C, Fornander T, Shiftan T, Bensfia S, Hitier S, Xu N, Bee-Munteanu V, Drevot P, Press M, Crown J. Ten year follow-up of the bcirg-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) In HER2+ early breast cancer patients. Prezentacja wygłoszona na San Antonio Breast Cancer Symposium. Grudzień 2015. Dostęp online: [https://www.oncoletter.ch/files/cto\\_layout/Kongressdateien/SABCS2015/S5-04.pdf](https://www.oncoletter.ch/files/cto_layout/Kongressdateien/SABCS2015/S5-04.pdf), data dostępu: 15.10.2019.
- Slovacek 2009** Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P, Filip S, Kopecky J. Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative cancer care. *Neoplasma.* 2009;56(6):467-72.
- Swain 2015** Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34.
- UR 22/2019/III** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcie okresowego sprawozdania z działalności Funduszu za II kwartał 2019 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- von Minckwitz 2017** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine* 2017; 377(2):122-131.
- Wang 2018** Wang L, Shi JF, Zhu J, Huang HY, Bai YN, Liu GX, Liao XZ, Mao AY, Ren JS, Sun XJ, Guo LW, Fang Y, Zhou Q, Ma HM, Xing XJ, Zhu L, Song BB, Du LB, Mai L, Liu YQ, Ren Y, Lan L, Zhou JY, Qi X, Sun XH, Lou PA, Wu SL, Li N, Zhang K, He J, Dai M; Health Economic Evaluation Working Group of the Cancer Screening Program in Urban China. Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: A multicenter cross-sectional survey. *Breast.* 2018 Jun;39:53-62.
- Wood 2017** Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported pain severity, pain interference and health status in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer. *ESMO Open.* 2017 Aug 22;2(3):e000227.
- Yousefi 2016** Yousefi M, Najafi S, Ghaffari S, Mahboub-Ahari A, Ghaderi H. Comparison of SF-6D and EQ-5D Scores in Patients With Breast Cancer. *Iran Red Crescent Med J.* 2016 Jan 20;18(5):e23556. doi: 10.5812/ircmj.23556. eCollection 2016.
- Yu 2018** Yu J, Son WS, Lee SB, Chung IY, Son BH, Ahn SH, Jo MW, Lee JW. Uneven recovery patterns of compromised health-related quality of life (EQ-5D-3 L) domains for breast Cancer survivors: a comparative study. *Health Qual Life Outcomes.* 2018 Jul 20;16(1):143.
- Zhou 2009** Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, Walker M, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):577-589.