

Analiza Ekonomiczna

Kadcyla[®] (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 stycznia 2020 r.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja	14
2.3 Komparatory	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	16
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Kadcyła oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	19
3.1 Metodyka.....	19
3.1.1 Cel	19
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	19
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	20
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	21
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	24
4 Metodyka analizy ekonomicznej	25
4.1 Strategia analityczna.....	25
4.2 Technika analityczna.....	26
4.1 Perspektywa analizy.....	27
4.2 Horyzont czasowy	28
4.3 Długość cyklu modelu	28
4.4 Dyskontowanie	29
4.5 Struktura modelu ekonomicznego.....	29
4.6 Parametry kliniczne modelu	31
4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	32
4.6.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS).....	32

4.6.3	Modelowanie nawrotów choroby oraz ścieżki pacjenta po ich wystąpieniu.....	39
4.6.3.1	Wczesne nawroty choroby	41
4.6.3.2	Wznowy miejscowe	42
4.6.3.3	Wznowy uogólnione	44
4.6.4	Czas przeżycia całkowitego (OS).....	46
4.6.5	Zdarzenia niepożądane	48
4.6.6	Czas trwania leczenia (TTOT).....	49
4.7	Użyteczności stanów zdrowia	50
4.7.1	Przegląd systematyczny użyteczności	51
4.7.1.1	Cel.....	51
4.7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	51
4.7.2	Użyteczności przyjęte w modelu	63
4.8	Analiza kosztów	65
4.8.1	Koszty ocenianych interwencji (w fazie leczenia adiuwantowego)	66
4.8.1.1	Koszty koniugatu trastuzumab emtanzyna	66
4.8.1.2	Koszty trastuzumabu	67
4.8.2	Koszty podania leków.....	69
4.8.3	Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	70
4.8.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	71
4.8.5	Koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby.....	72
4.8.6	Koszty leczenia wznowy miejscowej raka piersi	75
4.8.7	Koszty leczenia wznowy uogólnionej raka piersi	76
4.8.8	Koszty opieki końca życia	82
5	Walidacja modelu.....	83
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu	83
5.2	Walidacja konwergencji.....	83
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	84
6	Zestawienie parametrów modelu	86
6.1	Analiza podstawowa	86
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	88
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	91
7	Wyniki analizy podstawowej	93
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	93

7.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności.....	95
7.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	95
7.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	96
7.3	Wyniki analizy progowej	96
8	Wyniki analizy wrażliwości	97
8.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	97
8.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	98
8.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	102
8.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	105
8.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	105
8.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	107
9	Ograniczenia analizy.....	109
10	Dyskusja	111
11	Wnioski końcowe	114
12	Załączniki.....	116
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	116
12.2	Proponowany program lekowy	117
12.3	Tablice trwania życia	120
12.4	Struktura sprzedaży poszczególnych wielkości fiolek Kadcyła	122
	Spis Tabel	123
	Spis Wykresów	125
	Piśmiennictwo.....	126

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	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
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
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	Docetaksel
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Infuzja dożylna (z łac. <i>in venam</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to Treat</i>)
Lap+Kap	Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną
mBC	Zaawansowany rak piersi (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>)
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
PERT+TRAS	Schemat leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</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
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
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>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Radioterapia
s.c.	Zastrzyk podskórny (z łac. <i>sub cutem</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna
TRAS	Trastuzumab
TTOT	Czas pozostawania na leczeniu (z ang. <i>Time to off Treatment</i>)
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 Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyła:

- Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji,
- Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji,

w ramach proponowanego programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyła) (ICD-10: C50)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Kadcyła 2020*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowiły dorosłe pacjentki z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium po przeprowadzonym leczeniu chirurgicznym o założeniu radykalnym, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyna (produkt leczniczy Kadcyła) w monoterapii. Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto leczenie z wykorzystaniem trastuzumabu, stanowiące obecną praktykę kliniczną refundowaną w ramach istniejącego programu lekowego B.9 (*MZ 20/12/2019*), będące również komparatorem w głównym badaniu dla ocenianej interwencji (*KATHERINE*).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) zgodne z rozważanym problemem zdrowotnym: czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, czas przeżycia całkowitego 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna i klasycznego trastuzumabu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *KATHERINE*, włączonego do analizy efektywności klinicznej leku Kadcyła (*AKL Kadcyła 2020*).

Wykorzystany model miał strukturę modelu Markowa, z wyróżnionymi stanami zdrowotnymi zarówno we wczesnej fazie choroby, jak i zaawansowanej (po wystąpieniu wznowy). W każdym cyklu modelu, zadana proporcja kohorty pacjentek przechodziła pomiędzy zidentyfikowanymi stanami, przy czym prawdopodobieństwa przejścia były stałe w czasie i zależały jedynie od zdefiniowanych *a priori* zależności oraz średniego wieku kohorty.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 51 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 pacjentów za oceniane interwencje, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

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 leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wznowy raka piersi oraz koszty opieki terminalnej.

Cenę produktu leczniczego Kadcyła ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi 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): determini-

styczną (jedno- i dwukierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną (PSA).

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna we wskazaniu leczenia adiuwantowego 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 leku Kadcyła zamiast trastuzumabu w adiuwantowej terapii raka piersi wynosi [REDACTED] przy przyjęciu obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 147 tys. zł/QALY.

Inkrementalny efekt zdrowotny netto ocenianej strategii leczenia wynosi 1,68 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] w przeliczeniu na jedną pacjentkę.

Koszty związane z refundacją leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym wynoszą [REDACTED] w przeliczeniu na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywności.

Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna w wariantcie nieuwzględniającym zaproponowanym instrument dzielenia ryzyka wyniósł [REDACTED]

Inkrementalny efekt zdrowotny netto ocenianej strategii leczenia wynosi 1,68 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] w przeliczeniu na jedną pacjentkę.

Koszty związane z refundacją leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym wynoszą [REDACTED] w przeliczeniu na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnim.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wskazała na względną stabilność wyników modelu. Modyfikacja parametrów w zadanym zakresie zmienności w ramach jedno- i wielokierunkowej (scenariuszowej) analizy wrażliwości doprowadziła w większości wariantów do zmian wartości wskaźnika ICUR w tolerowalnym zakresie +/- 20% wartości z analizy podstawowej. Parametrami, na których zmianę model był najbardziej wrażliwy, były stopy dyskontowania, prawdopodobieństwo progresji oraz zgonu pacjentki we wczesnych nawrotach choroby oraz wykluczenie kosztów leku Kadcyła stosowanego w ramach leczenia choroby zaawansowanej (zastąpienie ich kosztami terapii skojarzonej lapatynibem i kapecytabiną). Żaden z rozważanych wariantów nie doprowadził do zmian we wnioskowaniu – lek Kadcyła pozostał interwencją droższą i skuteczniejszą.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Punktowe oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości były bardzo zbliżone do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej, jednak rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazuje na względnie dużą niepewność oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej interwencji. Związane jest to z uwzględnieniem w analizie probabilistycznej znacznej ilości parametrów modelu, a w szczególności parametrów związanych z ekstrapolacją krzywych iDFS, które mają znaczący, silnie nieliniowy wpływ na wyniki analizy.

W wariantcie z uwzględnieniem RSS zastosowanie produktu leczniczego Kadcyła jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED] (przy przyjęciu ustawowego progu opłacalności kosztowej).

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że trastuzumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od leczenia z wykorzystaniem trastuzumabu. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wariantcie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i znajduje się [REDACTED] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, ustalonego na poziomie 147 tys. zł/QALY. Zastosowanie leczenia z udziałem produktu Kadcyła prowadzi do uzyskania znaczącego dodatkowego efektu

zdrowotnego w postaci 1,68 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości średnio [REDACTED] na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywnym (w wariancie z RSS).

Aktualnie w Polsce chorzy na raka piersi mają dostęp do koniugatu trastuzumab emtanzyna jedynie w ramach leczenia choroby zaawansowanej, zaś wnioskowana refundacja w ramach terapii adiuwantowej pozwoliłaby im na zastosowanie tego leczenia natychmiast po przeprowadzeniu u nich operacji, jeszcze we wczesnej fazie rozwoju nowotworu co prowadzi do dodatkowego efektu zdrowotnego, a także jest zgodne z aktualnymi międzynarodowymi wytycznymi postępowania klinicznego (APD Kadcyła 2020).

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów koniugatu trastuzumab emtanzyna (produkt leczniczy Kadcyła) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Kadcyła w dwóch dostępnych prezentacjach:

- Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji,
- Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji,

o wskazanie zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyła) (ICD-10: C50)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w Załączniku 12.2 (str. 117).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Kadcyła 2020*), w pierwszym etapie analizy 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 treścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Kadcyła ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią chore na wczesnego HER-2-dodatniego raka piersi po przeprowadzonym leczeniu chirurgicznym o założeniu radykalnym, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych po zastosowaniu przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna w ramach wnioskowanego programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyla)

(ICD-10: C50)” przedstawiono w projekcie opisu programu (Załącznik 12.2, str. 117). Główne kryteria kwalifikowania pacjentek do programu obejmują:

- Rozpoznanie histologiczne inwazyjnego raka piersi,

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

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą w analizie interwencją jest monoterapia anty-HER2 z zastosowaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna (produkt leczniczy Kadcyla) w leczeniu adiuwantowym HER2-dodatniego raka piersi. Trastuzumab emtanzyna jest koniugatem leku cytostatycznego DM1 z przeciwciałem humanizowanym IgG1 skierowanym przeciw receptorowi ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2. Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Kadcyla 2020).

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.

Aktualnie standardowym postępowaniem stosowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu pooperacyjnym chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z chorobą resztkową po wcześniejszej terapii neoadiuwantowej, standardowo prowadzonej z udziałem taksoidu i trastuzumabu (jako terapii anti-HER2), jest kontynuacja leczenia trastuzumabem. W leczeniu neoadiuwantowym od niedawna refundowane jest również skojarzenie chemioterapii z tzw. „podwójną blokadą HER2”, czyli połączeniem trastuzumabu z pertuzumabem. Niemniej u chorych otrzymujących wspomnianą terapię przedoperacyjnie nie ma obecnie możliwości kontynuacji „podwójnej blokady HER2” po operacji (refundowanych jest wyłącznie 3-6 przedoperacyjnych cykli pertuzumabu), wobec czego omawiana grupa pacjentek również pooperacyjnie może otrzymywać jako terapię anti-HER2 wyłącznie trastuzumab, niezależnie od wyniku patologicznej oceny odpowiedzi. Zatem w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją koniugatu trastuzumab emtanzyna we wnioskowanym wskazaniu, u pacjentek spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego terapia koniugatem trastuzumab emtanzyna zastąpi, we wnioskowanej populacji docelowej, aktualnie finansowaną terapię pooperacyjną trastuzumabem. Kryteria kwalifikacji do istniejącego programu leczenia pooperacyjnego trastuzumabem (w ramach programu lekowego „B.9 Leczenie raka piersi”; MZ 20/12/2019) są szersze niż kryteria włączania do wnioskowanego programu, dlatego uprawnione jest założenie, że obecnie wszystkie pacjentki z populacji docelowej dla leku Kadcyła są obecnie kwalifikowane do leczenia adiuwantowego trastuzumabem.

Trastuzumab (z chemioterapią) stanowił również komparator *head-to-head* dla ocenianej interwencji w badaniu rejestracyjnym *KATHERINE* (von Minckwitz 2019).

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anti-HER2

Biorąc pod uwagę powyższe uzasadnienie w analizie ekonomicznej jako komparator przyjęto leczenie trastuzumabem (refundowane w ramach programu B.9. zarówno w postaci dożyłnej jak i podskórnej). Szczegółowy opis komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Kadcyła 2020*).

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, ang. *invasive disease-free survival*), definiowany 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,
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *overall survival*),
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz komparatora w zakresie redukcji ryzyka wznowy choroby lub zgonu (iDFS) pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *KATHERINE* (główna publikacja *von Minckwitz 2019*), w którym porównano skuteczność kliniczną monoterapii z zastosowaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna oraz klasycznego trastuzumabu.

Przeżycie całkowite w modelu zależało również od efektywności terapii wykorzystywanych w leczeniu pierwszej linii choroby zaawansowanej (terapii pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, terapii wyłącznie standardową chemioterapią oraz leczenia wczesnych wznów). Dane dotyczące czasu przeżycia bez progresji oraz czasu przeżycia całkowitego po wystąpieniu wznowy uogólnionej (tj. w leczeniu zaawansowanego raka piersi) pochodziły z badań *CLEOPATRA* (*Swain 2015*), *M77001* (*Marty 2005*) oraz (dla pacjentów z wczesną wznową) – z badania *EMILIA* (*Verma 2012*).

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – 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 Kadcyła oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Kadcyła jest finansowany ze środków publicznych od 1 stycznia 2020 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (załącznik B.9 do *MZ 20/12/2019*).

Obecne warunki refundacji produktu Kadcyła zgodne z przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Kadcyła (program lekowy B.9).

Nazwa i zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	7 760,88 zł	8 148,92 zł	8 148,92 zł	0 zł (bezpłatnie)
Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	12 417,84 zł	13 038,73 zł	13 038,73 zł	0 zł (bezpłatnie)

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania koniugatu trastuzumab emtanzyna ze środków publicznych o proponowany program lekowy „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyła) (ICD-10: C50)” (Załącznik 12.2, str. 117).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zawierają instrument dzielenia ryzyka, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyła podsumowano w poniższej tabeli.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu leczenia pooperacyjnego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.

Warunek refundacji	Opakowanie jednostkowe Kadcyla 100 mg	Opakowanie jednostkowe Kadcyla 160 mg
Substancja czynna	trastuzumab emtanzyna	
Dawka	100 mg	160 mg
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji	proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka	1 fiolka
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto ¹⁾	7 186,00 zł	11 498,00 zł
Urzędowa cena zbytu ²⁾	7 760,88 zł	12 417,84 zł
Cena hurtowa ³⁾	8 148,92 zł	13 038,73 zł
Grupa limitowa ⁴⁾	„1082.1, Trastuzumab emtanzyna”	
Podstawa limitu	Nie	Tak
PDD ⁵⁾	[REDAKOWANE]	
Liczba PDD w opakowaniu	1	1
Cena hurtowa / PDD	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Wysokość limitu finansowania	8 148,92 zł	13 038,73 zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	8 148,92 zł	13 038,73 zł
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	879,81 zł	879,84 zł
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDAKOWANE]	

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

⁴⁾ W ramach istniejącej grupy limitowej obejmującej koniugat trastuzumab emtanzyna.

⁵⁾ W oparciu o dawkowanie zgodne z wnioskowanymi programem lekowym i przyjęcie wagi równej [REDAKOWANE] kg, równej średniej w badaniu KATHERINE.

⁶⁾ 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 3 stycznia 2020 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 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym raka piersi – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	“cost-effectiveness” OR pharmacoeconomic OR “cost utility” OR CUA OR costs OR “cost analysis” OR economic	1 024 258
#2	Kadcyła OR “trastuzumab emtansine” OR “ado-trastuzumab emtansine” OR T-DM1	696
#3	#1 AND #2	26
#4	breast AND (cancer OR carcinoma OR tumor)	406 314
#5	adjuvant OR operable OR early OR “locally advanced”	1 847 539
#6	#3 AND #4 AND #5	8
Data wyszukiwania: 3 stycznia 2020 r.		

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym raka piersi – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'cost-effectiveness' OR pharmacoeconomic OR 'cost utility' OR CUA OR costs OR 'cost analysis' OR economic	798 123
#2	Kadcyła OR 'trastuzumab emtansine' OR 'ado-trastuzumab emtansine' OR T-DM1	2 695
#3	#1 AND #2	130
#4	breast AND (cancer OR carcinoma OR tumor)	650 947
#5	adjuvant OR operable OR early OR 'locally advanced'	2 456 424
#6	#3 AND #4 AND #5	40
Data wyszukiwania: 3 stycznia 2020 r.		

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym raka piersi – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'cost-effectiveness' OR pharmacoeconomic OR 'cost utility' OR CUA OR costs OR 'cost analysis' OR economic	60 622
#2	Kadcyła OR 'trastuzumab emtansine' OR 'ado-trastuzumab emtansine' OR T-DM1	235
#3	#1 AND #2	3
#4	breast AND (cancer OR carcinoma OR tumor)	37 297
#5	adjuvant OR operable OR early OR 'locally advanced'	150 740
#6	#3 AND #4 AND #5	2
Data wyszukiwania: 3 stycznia 2020 r.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 50 publikacji, które zostały podane analizie.

3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

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

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Kryteria wyłączenia badań:

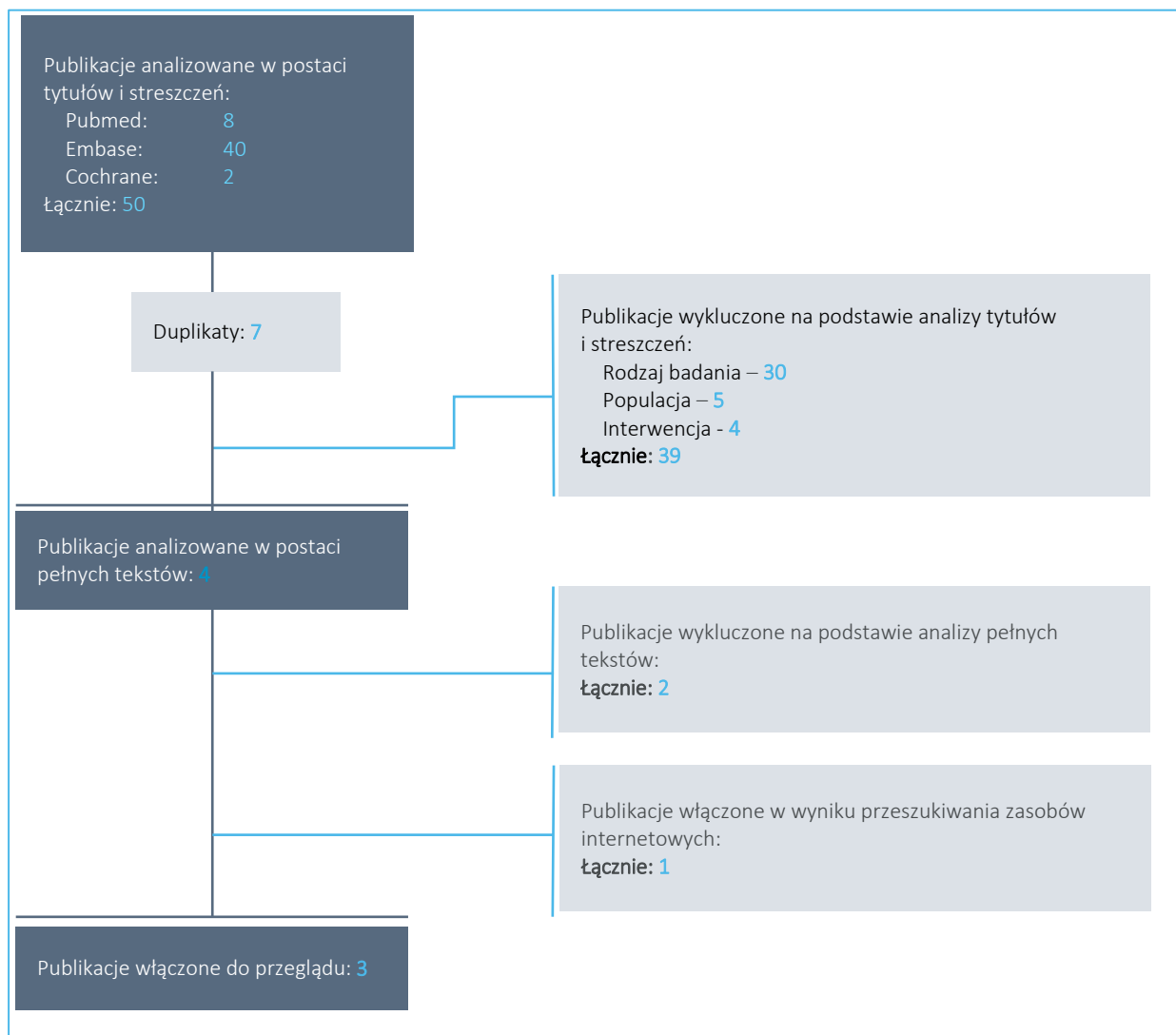
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 50 publikacji. 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 Kadcyła.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono trzy analizy ekonomiczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego (*Goertz 2019, Gherardi 2019, Filho 2019*).

Tabela 6. Charakterystyka metodyki i wyniki analiz włączonych do przeglądu.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Goertz 2019 ¹⁾ (Stany Zjednoczone)	<p>Populacja: pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością choroby resztkowej po leczeniu przedoperacyjnym</p> <p>Typ analizy: CUA (model Markowa z 6 stanami),</p> <p>Perspektywa: płatnika,</p> <p>Horyzont: dożywotni (51 lat),</p> <p>Dyskontowanie: 3%/rok (koszty i wyniki)</p> <p>Użyteczności: <i>KATHERINE</i>, literatura</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie <i>KATHERINE</i>.</p> <p>Próg opłacalności: \$100,000.</p>	Trastuzumab vs. Trastuzumab emtanzyna	<p>ICUR: T-DM1 – strategia dominująca</p> <p>Inkrementalny koszt: -\$41,003</p> <p>Inkrementalny efekt: 1,79 QALY</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników analizy podstawowej (w każdym wariacie T-DM1 pozostawała strategią dominującą)</p> <p>Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności T-DM1 przy progu WTP=\$100,000 wyniosło 100%, a prawdopodobieństwo dominacji T-DM1 – 99,6%</p>
Gherardi 2019 ¹⁾ (Francja)	<p>Populacja: pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością choroby resztkowej po leczeniu przedoperacyjnym</p> <p>Typ analizy: CUA (model Markowa z 6 stanami),</p> <p>Perspektywa: płatnika,</p> <p>Horyzont: dożywotni,</p> <p>Dyskontowanie: 4%/rok (koszty i wyniki),</p> <p>Użyteczności: <i>KATHERINE</i> (iDFS), literatura (pozostałe stany).</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie <i>KATHERINE</i>.</p> <p>Próg opłacalności: bd.</p>	Trastuzumab vs. Trastuzumab emtanzyna	<p>ICUR: €7,553 / QALY</p> <p>Inkrementalny koszt: €15,453</p> <p>Inkrementalny efekt: 2,05 QALY</p>
Filho 2019 ¹⁾ (Brazylia)	<p>Populacja: pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością choroby resztkowej po leczeniu przedoperacyjnym</p> <p>Typ analizy: CUA,</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego,</p> <p>Horyzont: 30-letni,</p> <p>Dyskontowanie: bd.</p> <p>Użyteczności: bd.</p> <p>Źródło danych klinicznych: bd.</p> <p>Próg opłacalności: bd.</p>	Trastuzumab vs. Trastuzumab emtanzyna w leczeniu adjuwantowym w subpopulacji pacjentek z brakiem całkowitej patologicznej odpowiedzi po leczeniu neoadjuwantowym.	<p>ICUR: \$3 233 / QALY</p> <p>Brak danych o całkowitych kosztach bądź osiągniętych efektach zdrowotnych.</p>

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Należy zaznaczyć, że abstrakt konferencyjny *Filho 2019* zawierał bardzo skrótowe omówienie metodyki w rozważanym porównaniu, gdyż w głównej mierze dotyczył on porównania trastuzumabu ze skojarzeniem pertuzumabu z trastuzumabem. *De facto* jedynym wynikiem przedstawionym w abstrakcie jest wartość wskaźnika ICUR wynosząca \$3 233/QALY (około 12 623 zł/QALY, zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 02.12.2019, wynoszącym \$1,00 = 3,9047 zł). Wyniki odnalezionych analiz porównano z wartością wyznaczoną w analizie podstawowej w rozdziale Dyskusja (Rozdział 10, str. 111).

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 Kadcyła w leczeniu pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Kadcyła 2020*):

- *Scottish Medycynę 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)*.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dla leku Kadcyła w terapii adiuwantowej HER2-dodatniego raka piersi wydaną przez kanadyjską agencję *CADTH*. Agencja przedstawiła pozytywną opinię na temat refundacji leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym. Wraz z decyzją na stronie Agencji odnaleziono również wstępny raport oceny ekonomicznej (*CADTH 2020*), zawierający omówienie modelu ekonomicznego przygotowanego przez wnioskodawcę oraz wyników analizy ekonomicznej. Kluczowe informacje dotyczące analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 7. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej CADTH 2020.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2020 (Kanada)	<p>Populacja: pacjentki z HER2-dodatnim rakiem piersi, z obecnością choroby resztkowej po leczeniu przedoperacyjnym</p> <p>Typ analizy: CUA (model Markowa z 6 stanami),</p> <p>Perspektywa: płatnika,</p> <p>Horyzont: dożywotni (51 lat),</p> <p>Dyskontowanie: 1,5%/rok (koszty i wyniki),</p> <p>Użyteczności: <i>KATHERINE</i> (iDFS), literatura (pozostałe stany).</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie <i>KATHERINE</i>.</p> <p>Próg opłacalności: bd.</p>	Trastuzumab vs. Trastuzumab emtanzyna	<p>ICUR: T-DM1 – strategia dominująca</p> <p>Inkrementalny koszt: -\$8 910</p> <p>Inkrementalny efekt: 2,15 QALY</p>

Współpracujący z CADTH zespół ekspercki *EGP (Economic Guidance Panel)* przeprowadził dodatkowe własne analizy, modyfikując długość horyzontu czasowego, zmieniając czas leczenia na równy czasowi przebywania w stanie iDFS (domyślnie wyznaczono go na podstawie czasu leczenia w badaniu *KATHERINE*) czy też dostosowując przyjęte w analizie koszty diagnostyki.

Zmiana długości horyzontu czasowego z dożywotniego (51 lat) na 5- bądź 10-letni doprowadziła do zmiany wnioskowania z analizy: lek Kadcyła jest w tych wariantach droższy oraz skuteczniejszy (ICUR wynosi odpowiednio \$143 780/QALY i \$17 714/QALY). W pozostałych wariantach T-DM1 pozostaje strategią dominującą, tj. tańszą oraz bardziej skuteczną.

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 Kadcyła 2020*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna oraz trastuzumabu (*AKL Kadcyła 2020*).

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Excel® 2016 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

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),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej),
- 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 wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (trastuzumab emtanzyna) oraz technologii opcjonalnej (trastuzumab), 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.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Kadcyła, dla których 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 *KATHERINE* przeprowadzono porównanie dwóch interwencji: koniugatu trastuzumabu emtanzyna oraz trastuzumabu, wykazując wyższą skuteczność ocenianej interwencji w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędnego punktu końcowego – czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS; *von Minckwitz 2019*). Oznacza to, że w ramach badania RCT wykazano wyższość ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem (Rozdział 2.3, str. 15). 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 perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców jest 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 ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy; ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 51 lat od rozpoczęcia leczenia. Kohorta pacjentek uwzględniona w modelu rozpoczyna leczenie w wieku 49 lat, a więc na koniec przyjętego horyzontu czasowego średni wiek pacjentki w modelu wynosi 100 lat. Horyzont 51-letni wydaje się uzasadniony z tego względu, że u większości pacjentek po leczeniu adiuwantowym anty-HER2 nie następuje wznowa raka piersi, w związku z czym oczekiwane dalsze przeżycie wielu 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. W kalkulacji kosztów leczenia adiuwantowego nie uwzględniano korekty połowy cyklu, gdyż leczenie podawane jest w określonych dniach (1. dzień cyklu leczenia) a nie w dowolnym momencie 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

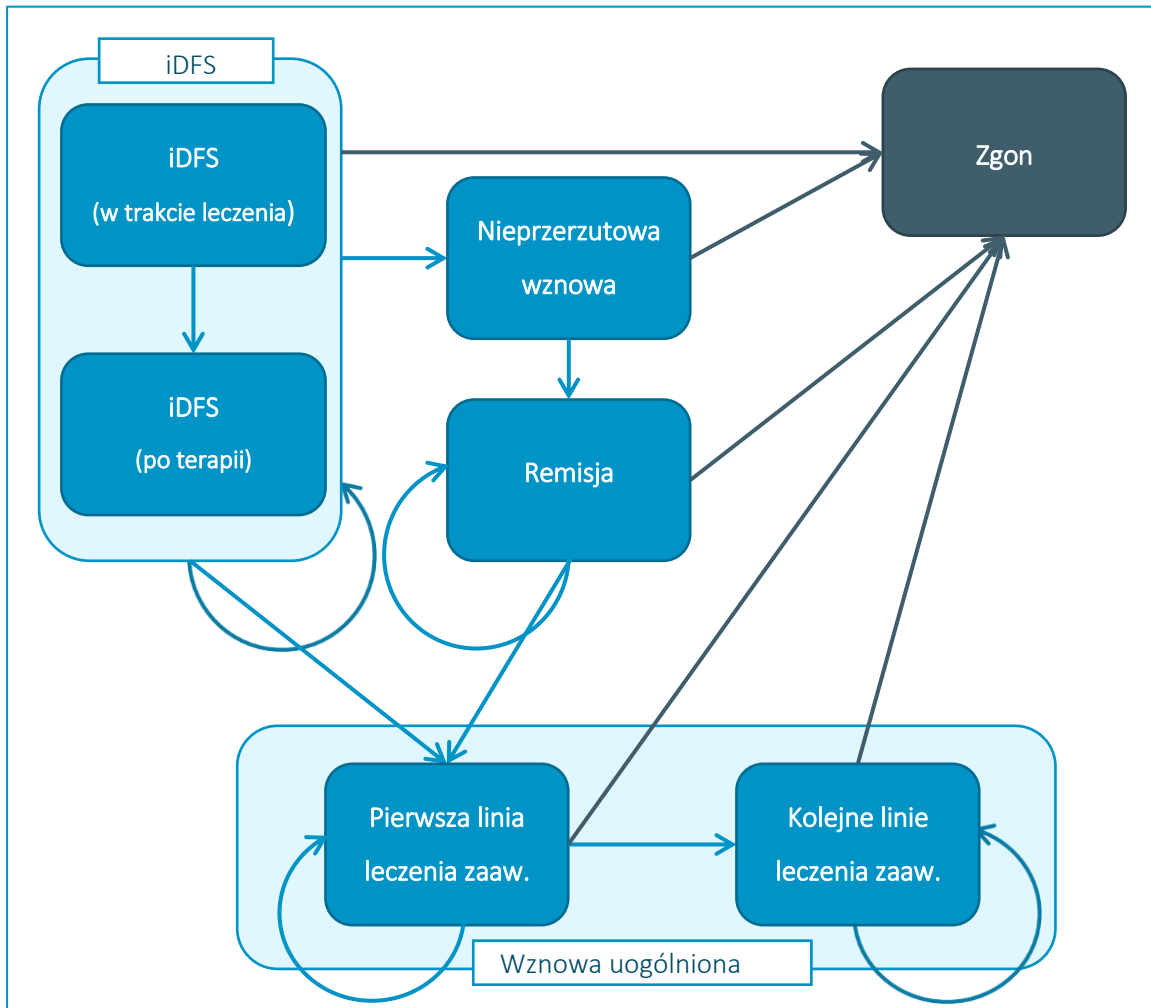
Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszytcie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku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

Wykorzystany probabilistyczny model Markowa posiada sześć głównych stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjentki:

- Stan wolny od choroby inwazyjnej (iDFS, z ang. *Invasive Disease-Free Survival*), w którym wyróżniono dwa podstany:
 - W trakcie leczenia adiuwantowego,
 - Po zakończeniu leczenia adiuwantowego,
- Nieprzerzutowa wznowa choroby (wznowa miejscowa lub regionalna, rak drugiej piersi),
- Stan remisji po nieprzerzutowej wznowie choroby,
- Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej (przerzutowej),
- Kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej (druga i kolejne linie),
- Zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

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



Proporcję kohorty pacjentek przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach oraz możliwe zmiany pomiędzy stanami wyznaczono w następujący sposób:

- Wszystkie pacjentki w momencie rozpoczęcia modelowania znajdują się w stanie iDFS, w którym rozróżniono dwa podstany: pacjentki najpierw otrzymują terapię adiuwantową, po zakończeniu której przechodzą do kolejnego podstanu wewnątrz iDFS. Rozróżnienia pomiędzy tymi podstanami dokonano w celu uwzględnienia różnych wartości użyteczności w trakcie i po zakończeniu leczenia. W każdym cyklu modelu pacjentki mogą pozostać w stanie iDFS lub doświadczyć jednego z trzech zdarzeń: nieprzerzutej wznowy choroby, wznowy uogólnionej lub zgonu, w konsekwencji przechodząc do adekwatnego stanu zdrowia uwzględnionego w modelu.

- Stan nieprzerzutowego nawrotu choroby jest stanem przejściowym, w którym pacjentki znajdują się przez jeden rok (okres ten może być krótszy, jeżeli u pacjentki nastąpi zgon), w trakcie którego chore otrzymują leczenie wznowy; po tym czasie pacjentki automatycznie przechodzą do stanu remisji.
- W stanie remisji zakłada się, że pacjentki są bezobjawowe, w szczególności narażone są na ryzyko śmierci równe temu w stanie iDFS. Założono również, że w przypadku pacjentek w tym stanie kolejny nawrót będzie zakwalifikowany jako przerzutowy, zaś samo jego ryzyko jest wyższe niż w stanie iDFS.
- Wyróżniono również dwa stany związane z chorobą zaawansowaną; ze ścieżki leczenia wyodrębniono jako stan w modelu pierwszą linię leczenia zaawansowanego, po której, w momencie progresji choroby, pacjentki przechodzą do leczenia kolejnych linii, które zebrano razem w jeden stan zdrowotny w modelu. W stanie tym zarówno koszty, jak i efekty zdrowotne osiągane u pacjentek zależą od zastosowanych u pacjentek interwencji.
- Stan zgonu jest stanem absorbującym w modelu. Należy również zwrócić uwagę, że w modelu śmiertelność jest we wszystkich stanach korygowana w taki sposób, aby modelowane tempo zgonów było niższe lub równe od śmiertelności w populacji ogólnej (skorygowanej o wiek i płeć).

W modelu nie uwzględniono możliwości bezpośredniej progresji ze stanu nieprzerzutowego nawrotu choroby do leczenia pierwszej linii choroby zaawansowanej. Związane jest to z metodyką badania *KATHERINE*, w którym przyjęto metodykę raportowania, według której pacjentki miały pierwotny nawrót przerzutowy, również jeżeli doświadczyły go w okresie do dwóch miesięcy od nawrotu nieprzerzutowego.

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

4.6 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 *Kadcyla 2020*), dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii oparto na porównaniu bezpośrednim w ramach badania RCT III fazy *KATHERINE* (von Minckwitz 2019).

4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjentek z badania *KATHERINE*, wykorzystano przy tym informację dotyczące całej populacji ITT (zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy). Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	49 lat
Odsetek mężczyzn	0%
Średnia masa ciała	█ kg
Średni wzrost	█ cm
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	█ m ²

Źródło: Dane z poziomu pacjenta z badania *KATHERINE*.

Wiek wyjściowy oraz struktura płci posłużyły do korekty użyteczności stanów zdrowia ze względu na wiek. Parametry masy i powierzchni ciała wykorzystano pomocniczo do kalkulacji zużycia substancji czynnych (np. trastuzumabu dożylnego, CTH w leczeniu wznów).

4.6.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS)

Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej definiowano w badaniu *KATHERINE* 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. iDFS stanowił pierwszorzędny punkt końcowy badania *KATHERINE*.

W populacji ITT badania zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego choroby inwazyjnej w ramieniu leczonych T-DM1; HR = 0,50 [95% CI: 0,39; 0,64]; p < 0,001 (von Minckwitz 2019).

iDFS w badaniu *KATHERINE* oceniano metodami analizy przeżycia (estymator Kaplana-Meiera). Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 41 miesięcy, co oznacza, że na potrzeby modelowania wyniki

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

otrzymane w badaniu należało ekstrapolować na całość horyzontu czasowego (51 lat). Wyboru modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, uogólniony gamma, log-logistyczny, Gompertza) dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowskie (BIC). Modele dopasowano oddzielnie dla poszczególnych ramion leczenia, gdyż przeprowadzona przez autorów modelu globalnego analiza wykresów log-skumulowanego hazardu wskazuje na niespełnienie założenia proporcjonalnego hazardu dla iDFS.

Parametry testowanych modeli oraz wartości AIC i BIC dla poszczególnych ramion modelu przedstawiono w Tabeli 9 poniżej.

Tabela 9. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących iDFS.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Trastuzumab emtanzyna				
Wykładniczy	Rate	5,6996	719 (1)	724 (1)
Weibulla	Shape	5,5766	721 (3)	730 (3)
	Scale	0,9386		
Log-normalny	Mean(log)	6,0331	725 (6)	734 (5)
	SD(log)	2,0376		
Uogólniony gamma	Mu	5,6104	722 (5)	736 (6)
	Sigma	1,0162		
	Q	0,9025		
Log-logistyczny	Shape	5,4409	720 (2)	730 (2)
	Scale	0,9033		
Gompertza	Shape	5,7498	721 (4)	730 (4)
	Rate	0,0024		
Trastuzumab				
Wykładniczy	Rate	5,0014	1106 (4)	1110 (2)
Weibulla	Shape	4,9919	1108 (5)	1117 (5)
	Scale	0,9929		
Log-normalny	Mean(log)	4,9463	1098 (1)	1108 (1)
	SD(log)	1,7634		
Uogólniony gamma	Mu	4,8643	1100 (2)	1114 (4)
	Sigma	1,9888		
	Q	-0,3183		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

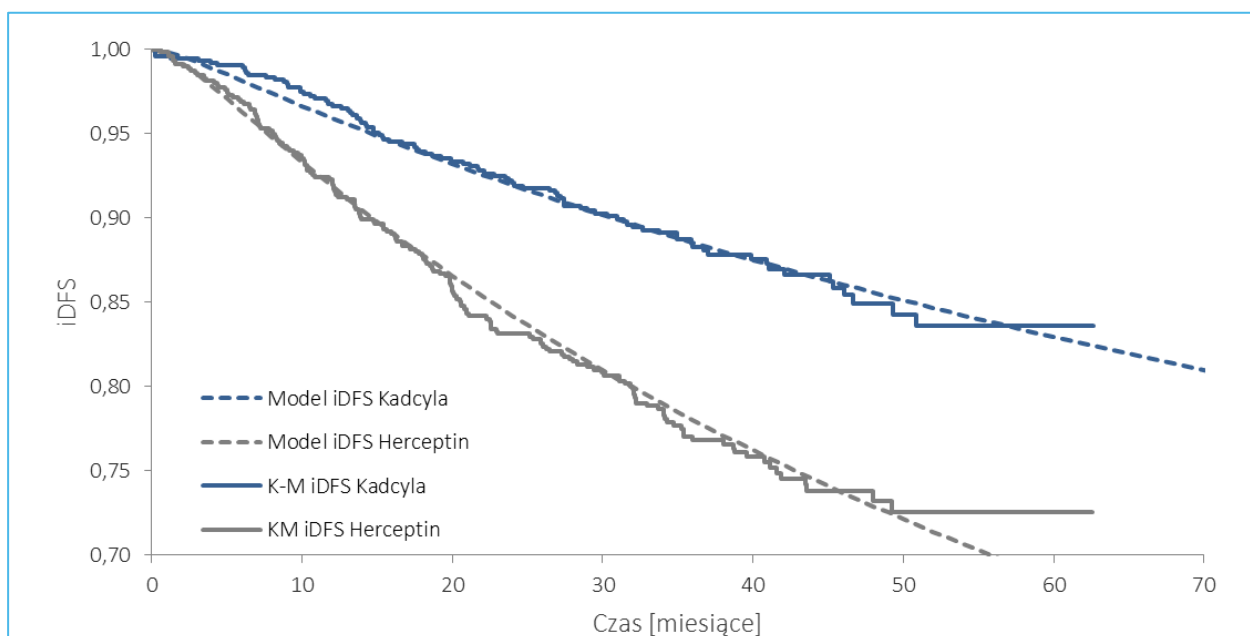
w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Log-logistyczny	Shape	4,7524	1104 (3)	1113 (3)
	Scale	0,9177		
Gompertza	Shape	5,0014	1108 (6)	1117 (6)
	Rate	0,0000		

W ramieniu T-DM1 najlepszym dopasowaniem według kryteriów statystycznych wykazuje się krzywa wykładnicza, zaś w ramieniu komparatora jest to krzywa log-normalna. Na podstawie oceny wizualnej do analizy podstawowej wybrano model **log-normalny**.

Na kolejnym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera iDFS z ekstrapolacją log-normalną.

Wykres 3. Krzywe przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS).



Krzywe uwzględniają korektę o śmiertelność w populacji ogólnej.

W analizie wrażliwości testowano ekstrapolację krzywej K-M z użyciem innego modelu o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (model wykładniczy).

Umieralność ogólną kobiet (wg wieku) w Polsce zaczerpnięto z najbardziej aktualnych tablic trwania życia GUS za 2018 r. (*GUS 2019*). Szczegółowe dane przedstawiono w Załączniku 12.3.

Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych z badania nie pozwala przeprowadzić żadnego wnioskowania związanego z przeżyciem pacjentów w okresie po zakończeniu obserwacji w ramach badania. Jest to o tyle ważną kwestią w kontekście rozważanego modelu, że informacje pozyskane w

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

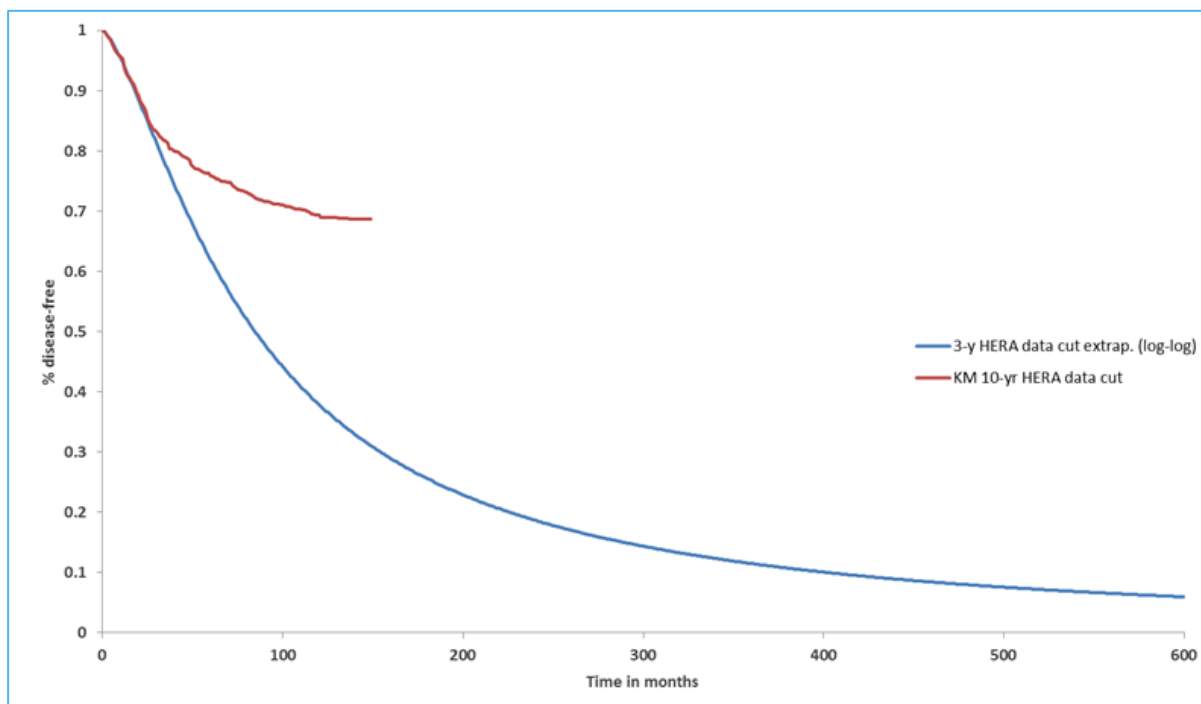
w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ramach badania *KATHERINE* (z około 3,5-letnim czasem obserwacji) ekstrapolowano na znaczący okres horyzontu czasowego wynoszący 51 lat.

Standardową korektą dokonywaną w analizie przeżycia jest korekta o śmiertelność w populacji ogólnej. Jej zastosowanie prowadzi do otrzymania krzywych o wyższej akceptowalności klinicznej, jednakże nie jest wystarczająca do pełnego zamodelowania charakteru przeżycia bez nawrotów choroby. W badaniach klinicznych dotyczących wczesnego raka piersi zaobserwowano zależność, zgodnie z którą ryzyko nawrotu choroby jest odwrotnie proporcjonalnie do czasu (badanie *HERA* - *Jackisch 2015*, badanie *BCIRG006* - *Slamon 2015*). Krzywe parametryczne dopasowywano do okresu pierwszych 3,5 lat od rozpoczęcia leczenia, w których spodziewane jest wysokie tempo nawrotów choroby. Ekstrapolacja danych z tego okresu na cały horyzont czasowy prowadzi do znacznego zawyżenia faktycznej ilości nawrotów w późniejszych okresach.

Opisane powyżej zjawisko dobrze obrazuje przeprowadzony przez autorów model eksperyment polegający na dopasowaniu krzywej parametrycznej (log-logistycznej) do danych z badania *HERA* z początkowym punktem odcięcia (po 3 latach obserwacji) i porównanie jej z estymatorem Kaplana-Meiera wyznaczonym w końcowej analizie przeżycia (po 11 latach obserwacji).

Wykres 4. Porównanie krzywej parametrycznej ekstrapolującej 3-letni DFS z badania *HERA* do estymatorów K-M po okresie 11-letnie obserwacji.



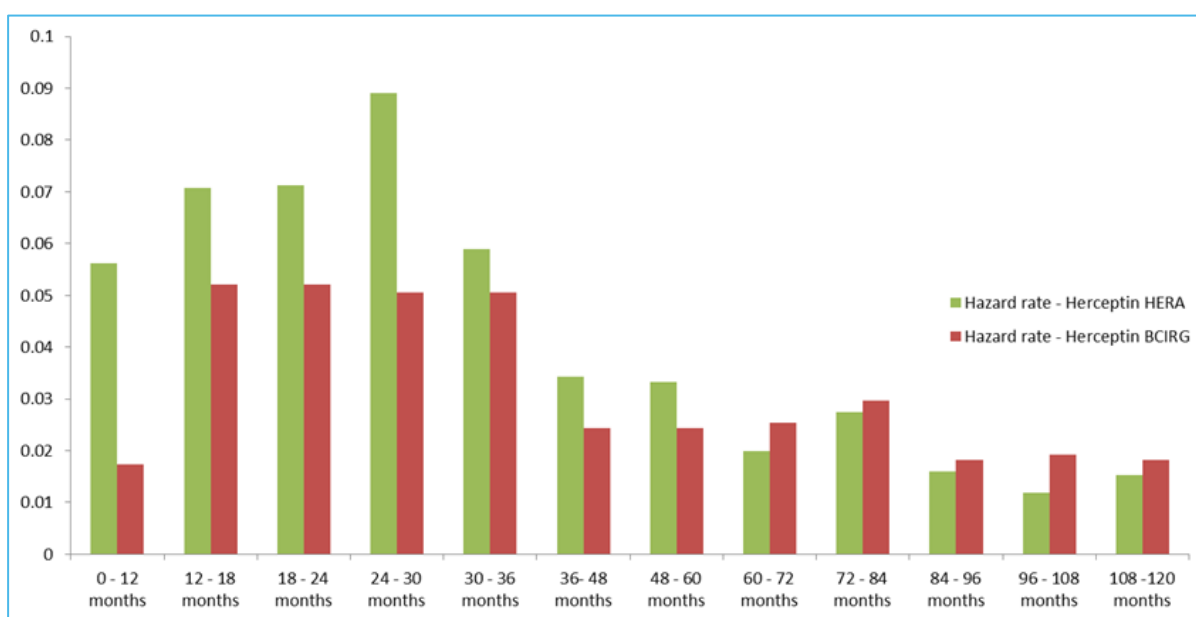
Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Oczekuje się, że dopasowane do danych z badania *KATHERINE* krzywe parametryczne iDFS będą się cechować podobnym zachowaniem (będą zawyżać odsetki nawrotów w miarę upływu czasu), co uzasadnia potrzebę dokonania korekty mającej na celu zniwelowanie tego zjawiska.

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili analizę rocznego tempa pojawiania się nawrotów choroby na podstawie danych z badań *HERA* i *BCIRG006* (Jackisch 2015, Slamon 2015). Graficznie tempo to przedstawia Wykres 5.

Wykres 5. Zestawienie rocznego tempa nawrotów (mierzonych DFS) na podstawie badań klinicznych *HERA* oraz *BCRIG006*.



Jako, że zdarzenie zgonu pacjentki zawiera się w ilości zdarzeń mierzonych punktem końcowym DFS (z ang. *Disease-Free Survival*), na podstawie porównania otrzymanego tempa zmiany odsetków DFS w ostatnich latach ze śmiertelnością w populacji ogólnej można stwierdzić, że zdarzenia obserwowane począwszy od 10 roku obserwacji stanowią w większości zgony i pacjentki *de facto* nie są już narażone na nawroty choroby. Uzasadnia to przyjęcie założenia, że od 10 roku w modelu tempo zmiany odsetków DFS jest równe śmiertelności w populacji ogólnej.

Znaczną zmianę w tempie zmiany odsetków DFS obserwuje się również pomiędzy 36 a 48 miesiącem od rozpoczęcia leczenia. Począwszy od 36 miesiąca można zauważyć trend malejący w odniesieniu do tempa zmian odsetków DFS. Zjawisko to odtworzono w modelu, zakładając że od 36 miesiąca odsetek pacjentek wyleczonych rośnie w sposób liniowy od 0% do 95% w 120 miesiącu (uznano, że wyleczenie 100% pacjentek jest mało prawdopodobne w kontekście rozważanego problemu zdrowotnego).

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

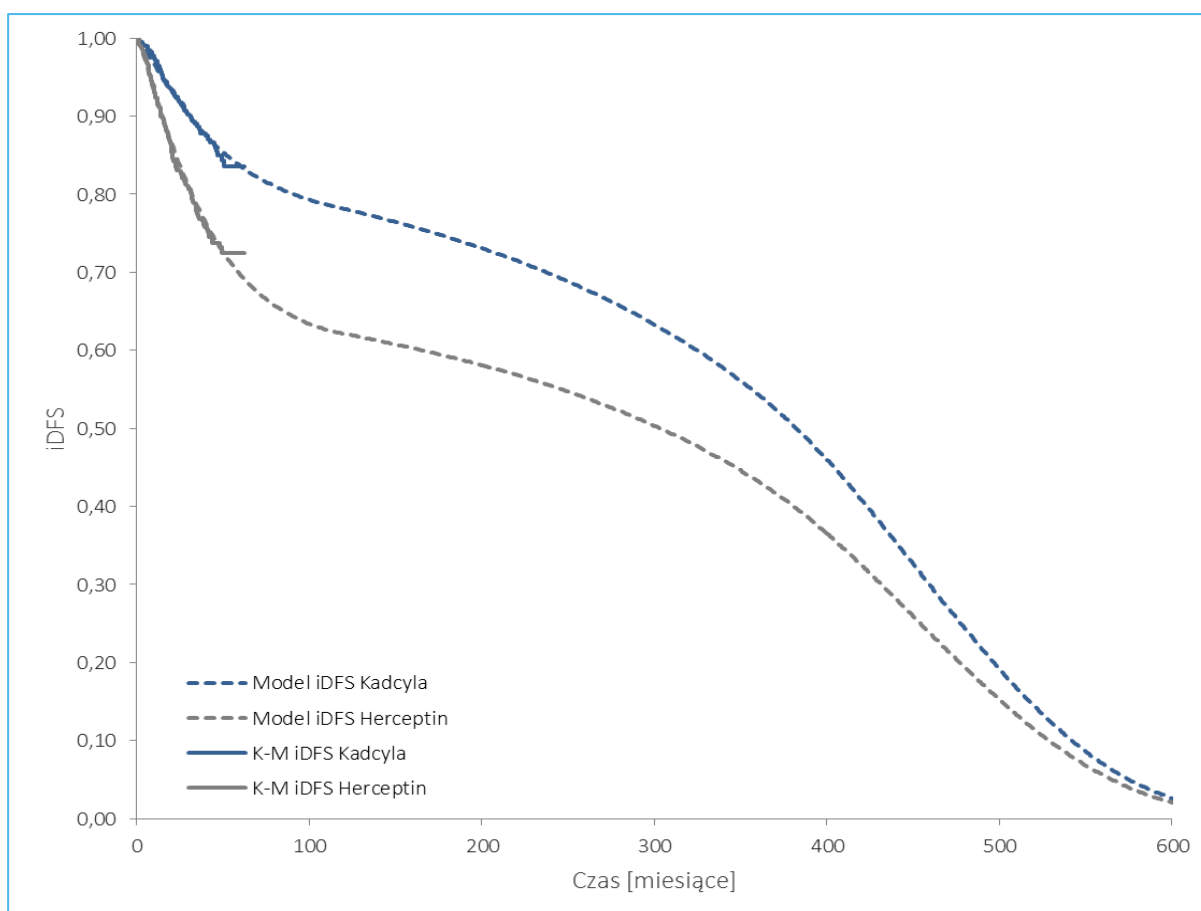
w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Przyjęte odsetki są zgodne z rekomendacjami niezależnego komitetu eksperckiego *ERG* działającego przy *NICE*, który oceniał powyższe założenie w ramach oceny analizy Wnioskodawcy w procesie refundacyjnym dla pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta) w terapii adiuwantowej (*NICE TA569*).

Ostatnią korektą krzywych iDFS było uwzględnienie czasu trwania efektu zdrowotnego leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna. Jej nieuwzględnienie w analizie wiązałoby się z przyjęciem założenia o utrzymaniu się efektu koniugatu trastuzumab emtanzyna przez cały okres życia pacjentki. Założono, że efekt leczenia będzie się utrzymywał przez okres 10 lat od rozpoczęcia leczenia, po którym w modelu obie interwencje traktowane są jako równorzędne. Podobne założenie przyjęto w analizach dla pertuzumabu w terapii neoadiuwantowej, jak i adiuwantowej i zostało ono pozytywnie ocenione przez brytyjską agencję *NICE* (*NICE TA424*, *NICE TA569*).

Otrzymane po uwzględnieniu powyższych korekt krzywe przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Krzywe iDFS wykorzystane w modelu.



Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

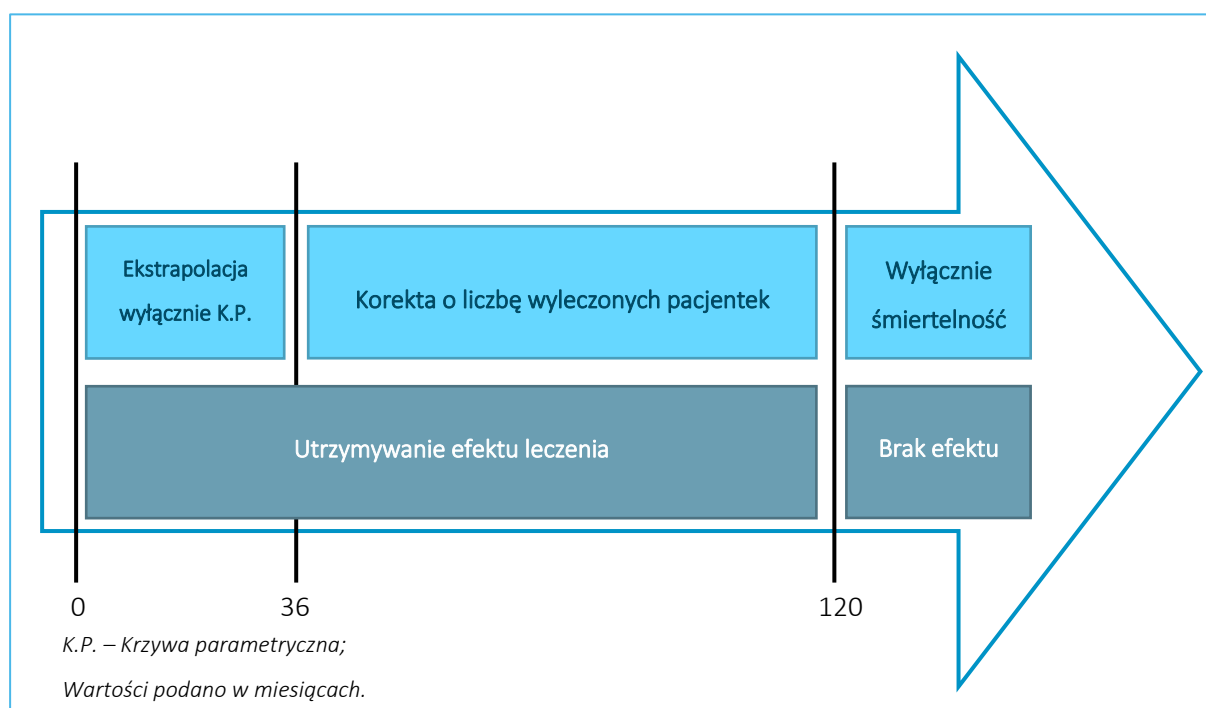
w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Podsumowując, proces modelowania czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej modelowano w następujący sposób:

- W pierwszych trzech latach modelu iDFS modelowany jest bezpośrednio przy pomocy krzywej parametrycznej dopasowanej do danych z badania *KATHERINE*,
- Pomiędzy trzecim a dziesiątym rokiem w modelu uwzględniono korektę mającą na celu odwzorowanie trendów zaobserwowanych w długookresowych badaniach klinicznych,
- Od dziesiątego roku pacjentki (prawie całkowicie) nie są narażone na nawroty choroby, przez co ekstrapolacja iDFS w tym okresie pokrywa się ze śmiertelnością w populacji ogólnej,
- Jednocześnie pomiędzy w dziesiątym roku analizy efekt koniugatu trastuzumab emtanzyna zanika, czyli równoważnie od dziesiątego roku tempo zmian odsetków iDFS jest równe dla obu ramion modelu,
- Przez cały okres modelowania odsetki iDFS korygowane są o śmiertelność w populacji ogólnej.

Graficznie proces ten przedstawia poniższy schemat.

Wykres 7. Schemat modelowania czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej.



4.6.3 Modelowanie nawrotów choroby oraz ścieżki pacjenta po ich wystąpieniu

W modelu uwzględniono podział pomiędzy nawroty odległe (przerzutowe) i pozostałe, opierając się na danych z badania *KATHERINE*. W badaniu zaobserwowano różnice pomiędzy ramionami w kwestii odsetków pacjentek doświadczających dany typ nawrotów, dlatego zdecydowano się różnicować odsetki nawrotów odległych i nieodległych (lokoregionalnych bądź rak drugiej piersi) w zależności od ramienia badania. W przypadku ramienia koniugatu trastuzumab emtanzyna w badaniu zaobserwowano większy odsetek nawrotów odległych wśród wszystkich nawrotów (których jednak zaobserwowano prawie dwukrotnie mniej w stosunku do ramienia trastuzumabu). Wyznaczone proporcje przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Ilość oraz podział zdarzeń iDFS w badaniu *KATHERINE*.

	Trastuzumab emtanzyna	Trastuzumab	Łącznie
Nawroty wczesne (≤18 miesięcy)			
Ilość zdarzeń iDFS	43 (100,0%)	85 (100,0%)	128 (100,0%)
Zgon bez uprzedniego nawrotu choroby	1 (2,3%)	2 (2,4%)	3 (2,3%)
Nawroty choroby	42 (97,7%)	83 (97,6%)	125 (97,7%)
w tym odległe	36 (85,7%)	60 (72,3%)	96 (76,8%)
w tym pozostałe ¹⁾	6 (14,3%)	23 (27,7%)	29 (23,2%)
Nawroty późne (>18 miesięcy)			
Ilość zdarzeń iDFS	48 (100,0%)	80 (100,0%)	128 (100,0%)
Zgon bez uprzedniego nawrotu choroby	1 (2,1%)	1 (1,3%)	2 (1,6%)
Nawroty choroby	47 (97,9%)	79 (98,7%)	126 (98,4%)
w tym odległe	42 (89,4%)	58 (73,4%)	100 (79,4%)
w tym pozostałe ¹⁾	5 (10,6%)	21 (26,6%)	26 (20,6%)

¹⁾ Lokoregionalne bądź wznowa raka w drugiej piersi.

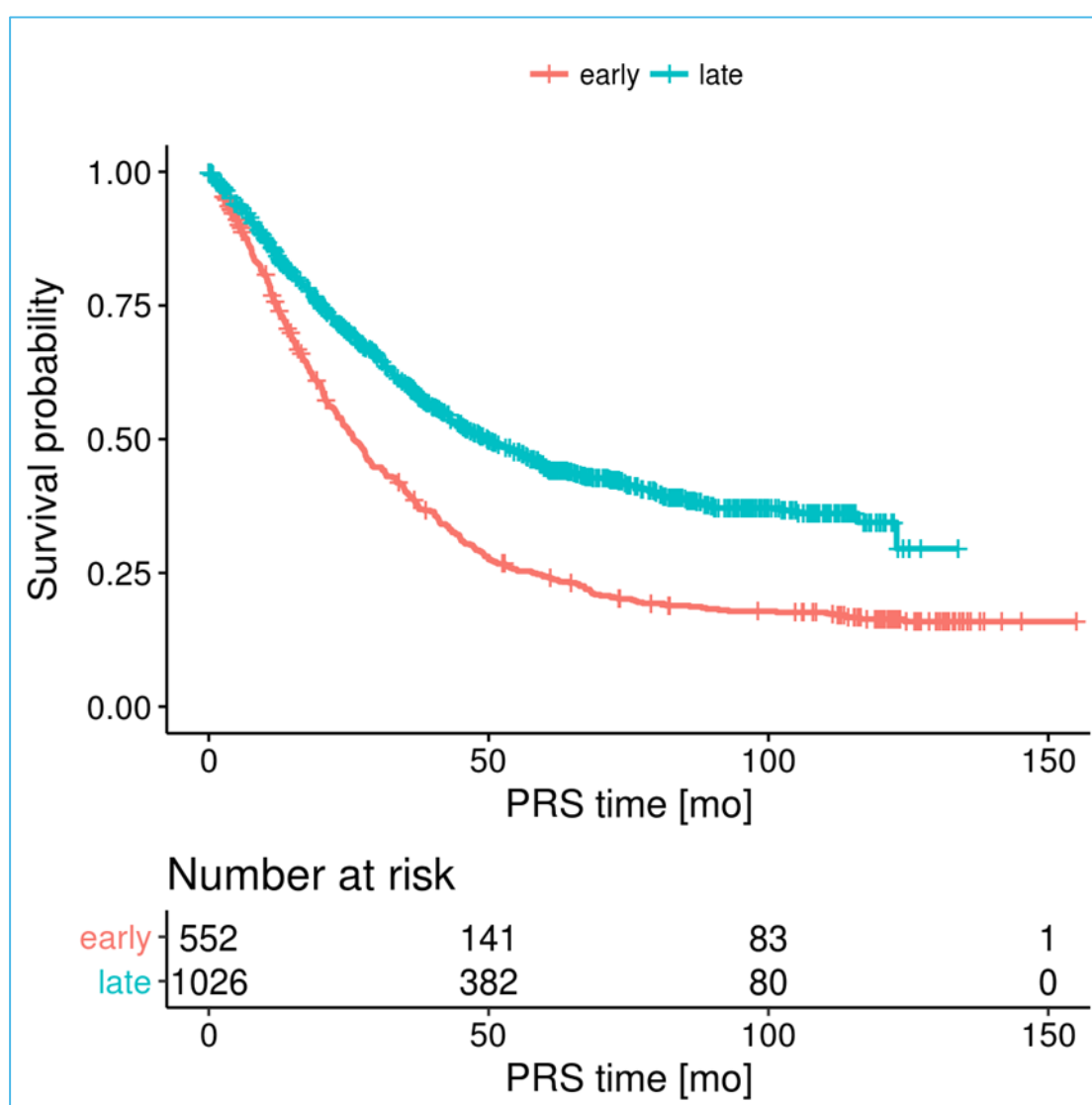
Uwaga: Pacjenci, którzy doświadczyli dodatkowych zdarzeń iDFS w okresie 61 dni od wystąpienia pierwszego zdarzenia byli raportowani w jednej kategorii według następującej hierarchii: [1] Nawrót odległy; [2] Nawrót lokoregionalny; [3] Nawrót przeciwstronny; [4] Zgon bez uprzedniego nawrotu choroby.

Zaobserwowany w badaniu odsetek przerzutów odległych wyniósł 76,8% i jest zbliżony do wyznaczonych w badaniu *HERA* odsetka 75% (*Jackisch 2015*) i w badaniu *APHINITY* odsetka 76,8% (*von Minckwitz 2017*). W modelu wykorzystano odsetki z wyłączeniem zgonów, gdyż śmiertelność modelowano oddzielnie.

Dodatkowym założeniem przyjętym w modelu było wyodrębnienie wczesnych wznów. Definiowano je jako wznovy występujące w okresie pierwszych 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Ich wyszczególnienie w modelu motywowane jest gorszym rokowaniem pacjentek, u których wystąpiły wczesne wznovy raka piersi, oraz różnymi ścieżkami leczenia pacjentek z wczesnymi i późnymi wznowami.

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia po progresji w badaniu *HERA*, z wyszczególnieniem podgrup pacjentek, u których doszło do wczesnych (<18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) oraz późnych (>18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia) nawrotów choroby.

Wykres 8. Czas przeżycia po progresji choroby w badaniu *HERA*.



Poza gorszym rokowaniem dodatkowym argumentem za przyjęciem takiego podziału nawrotów jest różnica w praktyce klinicznej. W Polsce pacjentki z wczesnymi wznowami nie mogą otrzymać leczenia

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

skojarzonego pertuzumabem, trastuzumabem i chemioterapią, stanowiącego standard leczenia w chorobie rozległej, gdyż nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego (wznowa co najmniej 12 mies. od zakończenia leczenia uzupełniającego). Z drugiej strony, chore z wczesną wznową (do 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego) kwalifikują się do zastosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej, podczas gdy w przypadku późniejszych wznów leczenie do jest możliwe dopiero na etapie drugiej lub dalszych linii leczenia.

4.6.3.1 Wczesne nawroty choroby

W modelu założono, że wczesne nawroty (<18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) będą traktowane jak nawroty odległe, tj. pacjentki doświadczające wczesnego nawrotu będą przechodzić bezpośrednio do stanu „Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej”, niezależnie do rodzaju nawrotu (odległy, lokalny czy przeciwstronny).

Przeżycie po progresji w tej grupie pacjentek modelowano na podstawie danych z badania *EMILIA* (publikacja *Verma 2012*, wykorzystane dane z subpopulacji pacjentek szybko progresujących zostały udostępnione autorom analizy wraz z modelem globalnym). W badaniu tym spośród pacjentek z HER2-dodatnim, zaawansowanym rakiem piersi, które wcześniej leczone były trastuzumabem w skojarzeniu z taksanem, oceniano efekty dwóch interwencji: koniugatu trastuzumab emtanzyna (produkt leczniczy Kadcyła) oraz lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną. W procesie modelowania wykorzystano dane z tego badania dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji w podgrupie pacjentek z szybką progresją. Dane z obu ramiom zebrano łącznie, ze względu na niewielką liczebność tej podgrupy ($n = 118$ pacjentek).

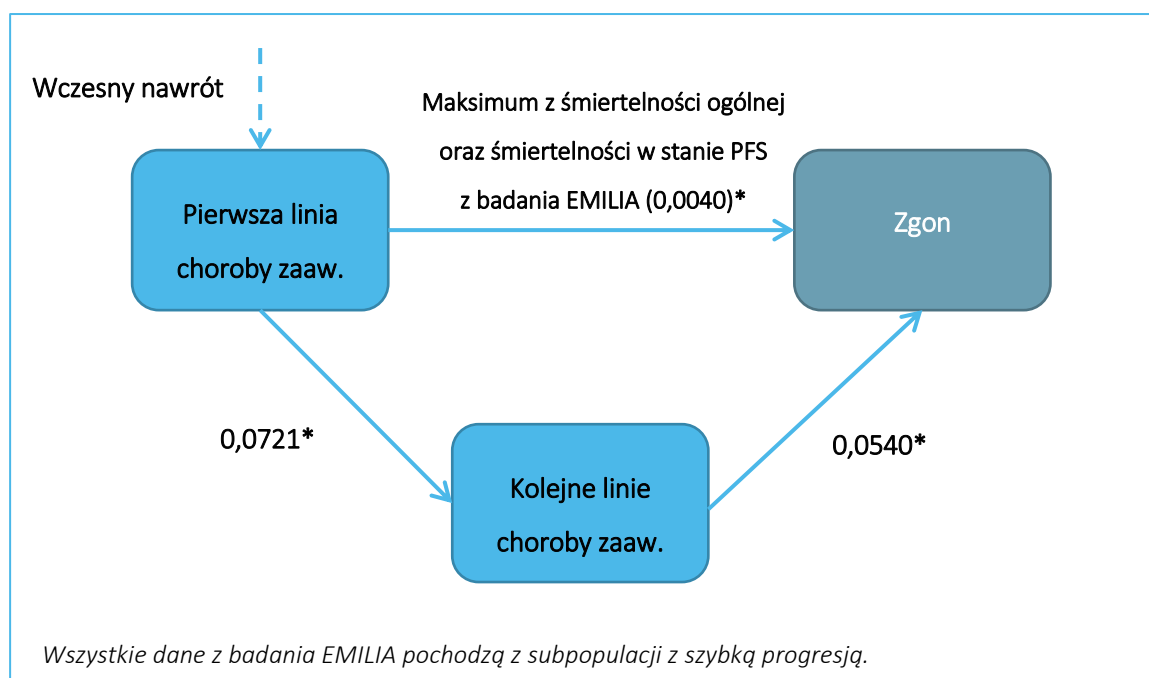
Odsetek pacjentek doświadczających progresji choroby wyznaczono na podstawie dopasowanego do krzywej Kaplana-Meiera modelu wykładniczego (otrzymano ryzyko miesięczne $r = 0,0721$), w podobny sposób na podstawie czasu przeżycia po progresji wyznaczono śmiertelność w przeliczeniu na miesiąc (otrzymując $r = 0,0540$). Śmiertelność w stanie PFS zaawansowanej choroby wyznaczono dzieląc ilość zgonów w tym stanie w badaniu *EMILIA* (5 zdarzeń) przez ilość pacjento-miesiący (równą 1 248), otrzymując w ten sposób miesięczną śmiertelność równą 0,0040.

W modelu przyjęto, że wybór terapii w pierwszej linii choroby zaawansowanej będzie zależeć od leczenia zastosowanego w terapii adiuwantowej. Ma to uzasadnienie, jako że pacjenci doświadczający szybkiej progresji mogą kwalifikować się do leczenia z wykorzystaniem leku Kadcyła w chorobie zaawansowanej, jednak tylko w przypadku niestosowania T-DM1 w leczeniu adiuwantowym (tj. w ramie-

niu komparatora). Jednocześnie, przyjęto założenie, że nie będzie to miało wpływu na wyniki zdrowotne osiągnięte w modelu. Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania koniugatu trastuzumab emtanzyna w terapii adiuwantowej, nie zaś ocena pełnej ścieżki leczenia, dlatego też zdecydowano się skupić na różnicach zdrowotnych wykazywanych w porównaniu leku Kadcyła z obecnym standardem leczenia, tj. terapią adiuwantową trastuzumabem, pomijając ewentualne różnice w kolejnych liniach leczenia wynikające z różnic w skuteczności leków w nich stosowanych.

Na kolejnym wykresie przedstawiono schemat modelowania ścieżki leczenia pacjentek po wystąpieniu wczesnego nawrotu choroby.

Wykres 9. Schemat przeprowadzonego modelowania leczenia pacjentek po wczesnym nawrocie choroby.



4.6.3.2 Wznowy miejscowe

Założono, że wszystkie pacjentki, które doświadczą nawrotu nieprzerzutowego (do tej kategorii zaliczana nawroty lokoregionalne oraz przeciwstronne) otrzymają leczenie, a po 12 miesiącach przejdą w modelu do stanu „Remisja”, w którym będą przebywać aż do stwierdzenia u nich kolejnego nawrotu choroby. Przyjęto przy tym założenie, że niezależnie od rodzaju kolejnego nawrotu będzie on traktowany jako nawrót przerzutowy i pacjentki po jego doświadczeniu będą w modelu przechodzić do stanu „Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej”.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

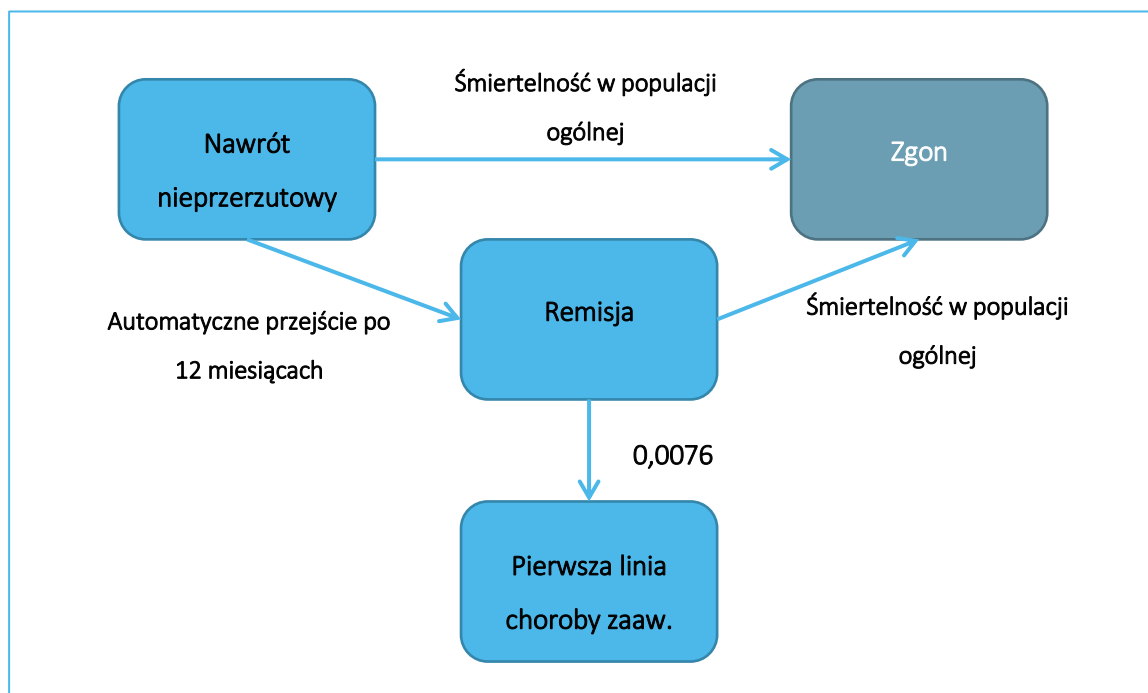
Ryzyko kolejnego nawrotu w stanie remisji oszacowano na podstawie badania *Hamilton 2015*. Do badania włączono 12 836 pacjentek z nawrotem choroby we wczesnym raku piersi. Mierzono czas do wystąpienia kolejnego nawrotu w grupach pacjentek otrzymujących adiuwantową radioterapię, w pierwszej grupie w obszarze lokalnym, a w drugiej w lokoregionalnym. W pierwszej grupie mediana czasu do kolejnego nawrotu wyniosła 7,6 lat (91,2 miesięcy), zaś w drugiej 7,0 lat. W analizie wykorzystano wartość z pierwszej podgrupy, ze względu na fakt, że była ona znacznie liczniejsza (n = 10 546 pacjentek), wobec czego uznano ją za bardziej wiarygodną. Po założeniu stałego ryzyka nawrotu w czasie obliczono miesięczne ryzyko nawrotu na podstawie rozkładu wykładniczego.

$$r = \frac{\ln(0,5)}{-91,2} = 0,0076$$

Zarówno w stanie „Nawrót nieprzerzutowy” jak i stanie „Remisja” pacjentki narażone były na ryzyko zgonu równe śmiertelności w populacji ogólnej. Jest to równoważne przyjęciu założenia, że w tych stanach ryzyko zgonu nie ulega podwyższeniu ze względu na stan zdrowotny pacjentki, co jest spójne z wynikami badania *KATHERINE*, w którym ryzyko zgonu w stanie iDFS było nawet niższe niż śmiertelność w populacji ogólnej (należy zauważyć, że średnia wieku kohorty na początku badania wynosiła 49 lat).

Wykres 10 przedstawia schemat modelowania przeżycia pacjentek po wystąpieniu u nich nieprzerzutowego nawrotu choroby.

Wykres 10. Schemat przeprowadzonego modelowania leczenia pacjentek po nieprzerzutowym nawrocie choroby.



4.6.3.3 Wznowy uogólnione

Ryzyko progresji oraz zgonu w chorobie zaawansowanej (po nawrocie przerzutowym zaobserwowanym po okresie minimum 18 miesięcy od rozpoczęcia terapii) uległo znacznemu obniżeniu w ciągu ostatnich lat, ze względu na wprowadzenie nowych, skutecznych terapii (między innymi pertuzumab czy trastuzumab emtanzyna). Z tego względu oczekuje się, że przeżycie po progresji choroby zaobserwowane w badaniu *KATHERINE* nie oddaje w pełni postępów w leczeniu poczynionych w ostatnich latach.

Przebieg choroby zaawansowanej modelowano na podstawie badań klinicznych oceniających wybrane interwencje stanowiące standard leczenia zaawansowanego raka piersi:

- Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem oraz standardową chemioterapią (badanie *CLEO-PATRA*, Swain 2015),
- Chemioterapia (badanie *M77001*, Marty 2005).

W celu uniknięcia zawierania w modelu zależności czasowych w prawdopodobieństwach przejść pomiędzy stanami modelu oraz ograniczania poziomu skomplikowania modelu dane z powyższych badań

ekstrapolowano przy pomocy modelu wykładniczego, zakładającego stałe w czasie ryzyko progresji oraz zgonu.

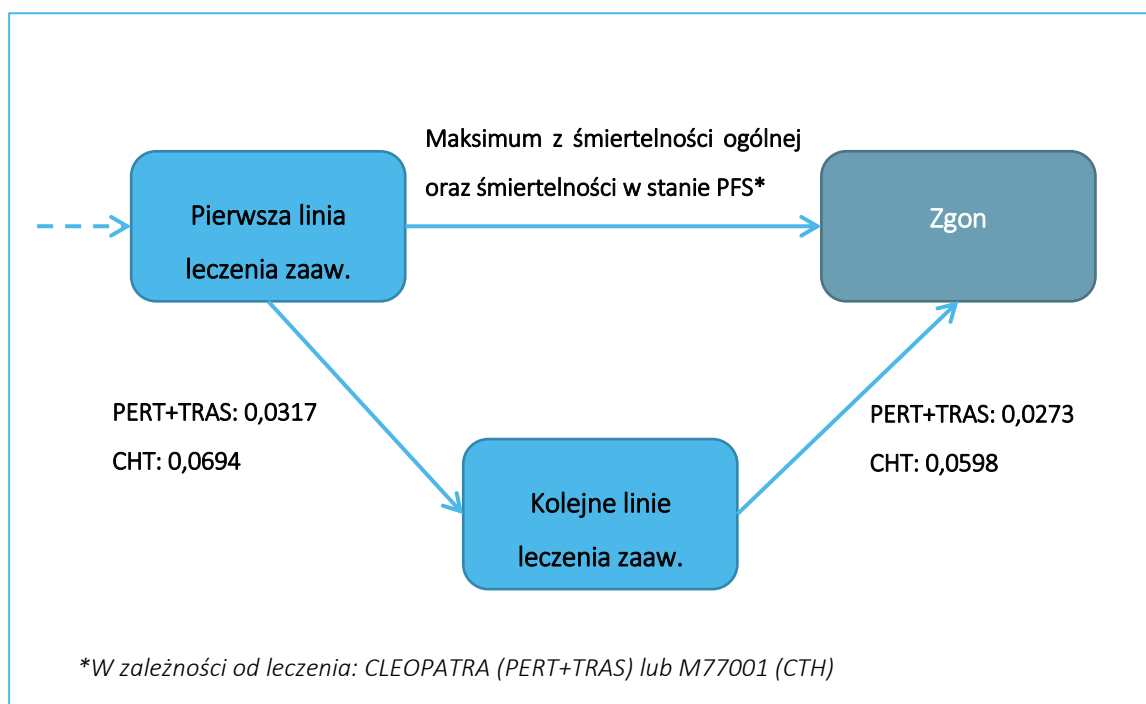
W pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej ryzyko zgonu jest oszacowane na podstawie maksimum z śmiertelności w populacji ogólnej oraz ryzyka zgonu w stanie PFS w odpowiednim badaniu klinicznym. Co do zasady śmiertelność w populacji ogólnej jest wyższą z tych wartości, jako że pacjenci zazwyczaj doświadczają progresji choroby przed śmiercią.

Wykres 11. Miesięczne ryzyko zgonu w badaniach CLEOPATRA oraz M77001.

	PERT+TRAS (CLEOPATRA)	Chemioterapia (M77001)
Ilość zgonów w stanie PFS	17	28
Ilość pacjento-miesiący obserwacji	10 614	1 197
Miesięczne ryzyko zgonu w stanie PFS	0,0016	0,0231

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat modelowania ścieżki leczenia pacjentek po wystąpieniu u nich nawrotu przerzutowego.

Wykres 12. Schemat modelowania ścieżki leczenia w chorobie zaawansowanej.



Ustalając odsetki pacjentów leczonych daną interwencją w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia w stadium przerzutowym posłużono się m.in. danymi dotyczącymi udziału wczesnych (<12 mies. od zakończenia leczenia uzupełniającego) oraz późnych wznów w badaniu HERA (szczegóły przedstawiono

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

w Rozdziale 4.8.6). Założono, że w pierwszej linii leczenia 78,6% pacjentek leczonych jest pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i standardową chemioterapią (docetakselem), zaś u pozostałych 21,4% stosowana jest wyłącznie chemioterapia (monoterapia docetakselem).

W drugiej linii leczenia przyjęto założenie, że wszystkie pacjentki otrzymujące w pierwszej linii schemat PERT+TRAS będą leczone lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną bądź koniugatem trastuzumab emtanzyna, zaś pacjentki u których w pierwszej linii zastosowano wyłącznie chemioterapię będą dalej leczone z wykorzystaniem chemioterapii (monoterapia kapecytabiną). Wybór terapii w drugiej linii leczenia zaawansowanego ma wpływ jedynie na koszty, nie ma zaś wpływu na osiągnięte w modelu efekty zdrowotne. Teoretycznie należałoby również uwzględnić efektywność drugiej linii, jednakże na etapie projektowania modelu globalnego odrzucono takie postępowanie, z następujących powodów:

- Wpływ leczenia na czas przeżycia całkowitego jest większy w pierwszej niż w drugiej linii choroby zaawansowanej. Wybór schematu PERT+TRAS zamiast TRAS w pierwszej linii wiąże się z średnim przedłużeniem OS o prawie 16 miesięcy (*Swain 2015*), zaś terapia z wykorzystaniem leku Kadcyła zamiast lapatynibu skojarzonego z kapecytabiną wiąże się ze średnim przedłużeniem OS o 5 miesięcy (*Verma 2012*),
- Nie ma obecnie dowodów klinicznych dotyczących sekwencyjnego stosowania schematu PERT+TRAS w pierwszej oraz leku Kadcyła w drugiej linii choroby zaawansowanej. Brak uwzględnienia efektu drugiej linii leczenia ogranicza zatem niepewności związane z ewentualnymi założeniami, które należałoby przyjąć w miejsce danych z nieprzeprowadzonych dotychczas badań klinicznych,
- Takie postępowanie ogranicza również niepewność związaną z różnicami w kryteriach włączenia i wyłączenia pomiędzy różnymi badaniami, które należałoby uwzględnić modelując przebieg leczenia na podstawie wszystkich linii leczenia zaawansowanego.

4.6.4 Czas przeżycia całkowitego (OS)

Czas przeżycia całkowitego pacjentek (OS, z ang. *Overall Survival*) w modelu był następstwem przyjętych założeń opisanych w Rozdziałach 4.6.2 (str. 32) oraz 4.6.3 (str. 39). W każdym stanie zdrowotnym uwzględnionym w modelu pacjentki były narażone na ryzyko zgonu, oszacowane zgodnie z poniższymi założeniami:

- W stanach iDFS, nawrotu nieprzerzutowego oraz remisji po nawrocie, pacjentki były narażone na ryzyko zgonu równe śmiertelności w populacji ogólnej,

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

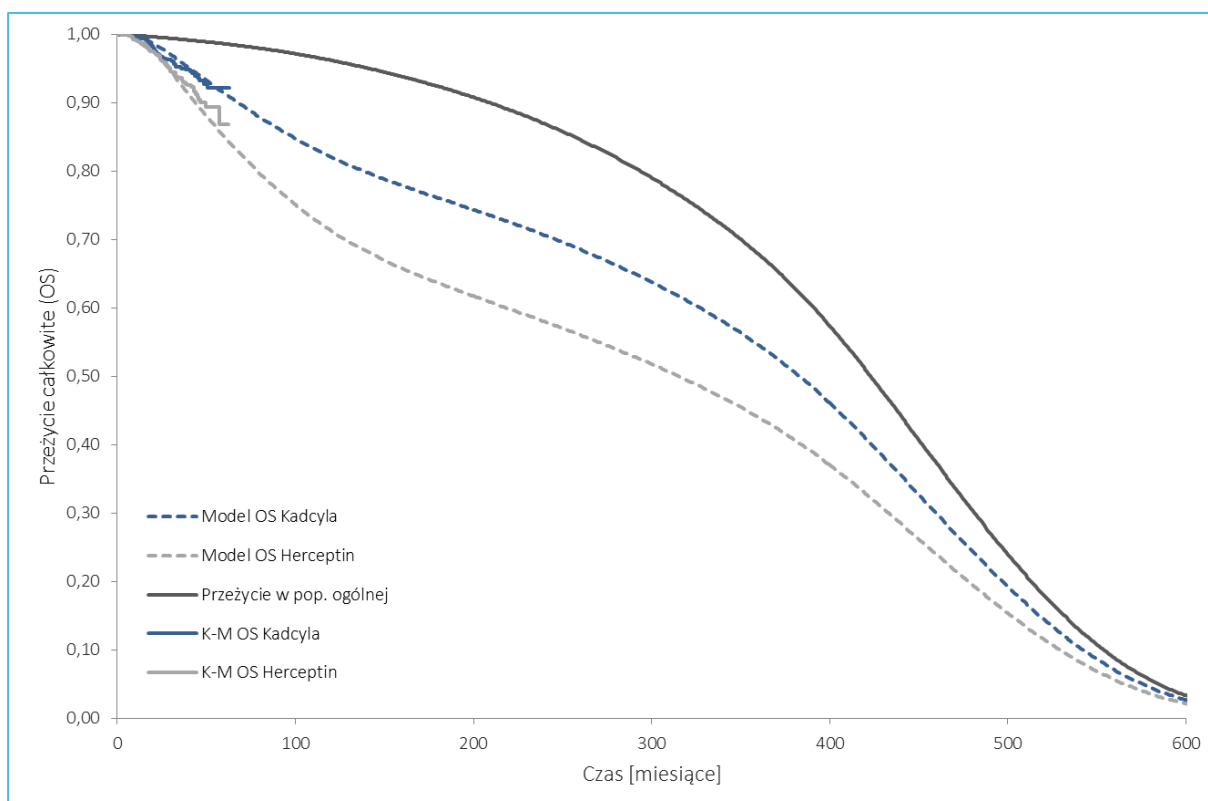
w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- Śmiertelność w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej wyznaczono na podstawie śmiertelności w stanie PFS z badań klinicznych:
 - Dla nawrotów wczesnych: z badania *EMILIA* (Verma 2012),
 - Dla późnych nawrotów: z badań *CLEOPATRA* (Swain 2015) oraz *M77001* (Marty 2015),
- Śmiertelność w drugiej i kolejnych liniach leczenia choroby zaawansowanej wyznaczono na podstawie czasu przeżycia po progresji określonego w powyższych badaniach.

Wykorzystując dane z badań klinicznych w chorobie zaawansowanej, założono stałe w czasie ryzyko progresji oraz zgonu, ekstrapolując krzywe Kaplana-Meiera wyznaczone w powyższych badaniach przy pomocy modelu wykładniczego.

Krzywe OS będące wynikiem przeprowadzonego modelowania zestawiono na poniższym wykresie z krzywą przeżycia w populacji ogólnej oraz krzywymi Kaplana-Meiera wyznaczonymi w badaniu *KATHERINE*.

Wykres 13. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w modelu.



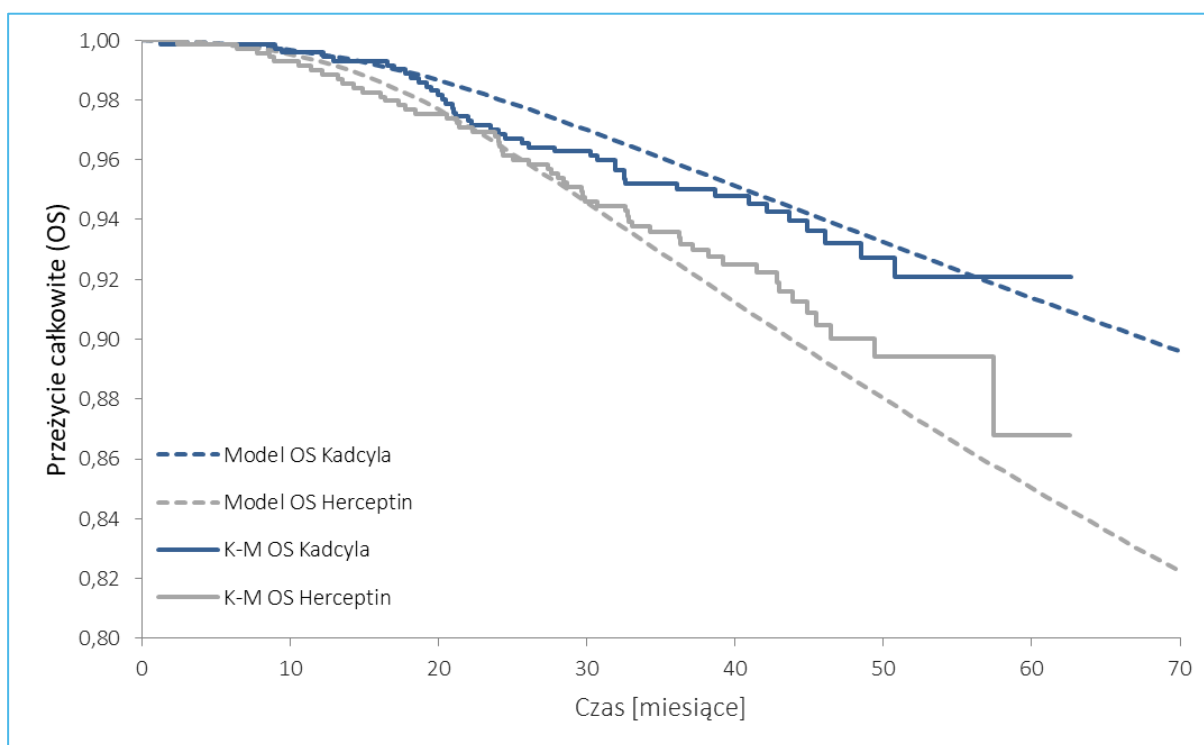
Wykres 14 poniżej przedstawia porównanie krzywych wyznaczonych w modelu z krzywymi z badania na bliższej skali. Ze względu na przyjęte założenia, wyniki oszacowania OS w modelu nie pokrywają się

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

z krzywymi Kaplana-Meiera z badania *KATHERINE*. Jest to jednak oczekiwane zachowanie, spowodowane przyjęciem w modelu założeń, które pozwalają na uwzględnienie postępów klinicznych w leczeniu zaawansowanego raka piersi względem badania *KATHERINE*.

Wykres 14. Porównanie krzywych przeżycia całkowitego wyznaczonych w modelu z krzywymi Kaplana-Meiera z badania *KATHERINE*.



4.6.5 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia. Uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów w przynajmniej jednym ramieniu badania *KATHERINE*. Do wyznaczenia prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń w okresie leczenia wykorzystano dane dotyczące częstości liczby epizodów poszczególnych AEs oraz liczby pacjentek pozostających pod obserwacją w ramach populacji *safety analysis* badania *KATHERINE*.

Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *KATHERINE*.

Zdarzenie niepożądane	T-DM1, liczba pacjentek	TRAS, liczba pacjentek	T-DM1, odsetek pacjentek	TRAS, odsetek pacjentek
Liczebność populacji w analizie bezpieczeństwa	740	720	100,00%	100,00%
Obwodowa neuropatia czuciowa	10	0	1,4%	0,0%

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Zdarzenie niepożądane	T-DM1, liczba pacjentek	TRAS, liczba pacjentek	T-DM1, odsetek pacjentek	TRAS, odsetek pacjentek
Zmniejszenie liczby neutrofilów we krwi	9	5	1,2%	0,7%
Trombocytopenia	42	2	5,7%	0,3%
Nadciśnienie	15	9	2,0%	1,2%
Uszkodzenia skóry związane z radioterapią	10	8	1,4%	1,0%
Hipokaliemia	9	1	1,2%	0,1%
Zmęczenie	8	1	1,1%	0,1%
Anemia	8	1	1,1%	0,1%

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia (naliczane w pierwszym cyklu modelu; oszacowania kosztów jednostkowych przedstawiono w Rozdziale 4.8.4), związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem. W związku z wykorzystaniem w analizie użyteczności stanów zdrowia pochodzących z badania *KATHERINE*, a zatem uwzględniających wpływ AEs na HRQoL w okresie leczenia, korekta użyteczności ze względu na częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie była wymagana.

4.6.6 Czas trwania leczenia (TTOT)

W modelu globalnym, czas trwania leczenia (TTOT, z ang. *Time to Off Treatment*) modelowano w oparciu o dane z badania *KATHERINE*. W badaniu większość (70,9% w ramieniu T-DM1 oraz 78,7% w ramieniu komparatora) pacjentek zakończyła leczenie zgodnie z protokołem, otrzymując pełne 14 cykli leczenia. W związku z tym informacje z badania *KATHERINE* dotyczące czasu trwania leczenia można uznać za wiarygodne i niewymagające dalszej ekstrapolacji.

Odsetek pacjentów otrzymujących dany cykl leczenia jest wyznaczony bezpośrednio na podstawie danych z badania (zestawienie tabelaryczne dostępne jest w modelu obliczeniowym w arkuszu Microsoft Excel® stanowiącym załącznik do niniejszej analizy). Jednocześnie, zgodnie z protokołem badania, pacjenci przerywający leczenie w ramieniu ocenianej interwencji, mogli kontynuować leczenie z wykorzystaniem klasycznego trastuzumabu. W badaniu *KATHERINE* mierzono TTOT zarówno wyłącznie dla leczenia T-DM1, jak i łącznie dla T-DM1 z możliwością kontynuacji TRAS. Na potrzeby modelowania czasu trwania leczenia zdecydowano się skorzystać z drugiej opcji, tj. łącznego czasu terapii celowanej anty-HER2, co jest decyzją konserwatywną, gdyż wiąże się ona z wyższymi kosztami lekowymi w ramieniu ocenianej interwencji.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Dla porównania, w poniższej tabeli zestawiono ze sobą odsetki pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych 21-dniowych cyklach wyznaczone oboma metodami oraz TTOT w ramieniu komparatora.

Tabela 12. Porównanie odsetków pacjentek kontynuujących terapię w kolejnych cyklach leczenia.

Cykl leczenia ¹⁾	Wyłącznie T-DM1	łącznie T-DM1 -> TRAS	TRAS
1	■	■	■
2	■	■	■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
7	■	■	■
8	■	■	■
9	■	■	■
10	■	■	■
11	■	■	■
12	■	■	■
13	■	■	■
14	■	■	■

¹⁾ Zgodnie z zapisami programu lekowego (Załącznik 12.2, str. 117), a także protokołem badania *KATHERINE*, dopuszczalne jest podanie pacjentowi maksymalnie 14 cykli leczenia T-DM1).

Zgodnie z przyjętym rozkładem czasu leczenia, średnia liczba cykli terapii anty-HER2 przypadająca na jedną pacjentkę wynosi odpowiednio 12,64 (T-DM1) i 12,70 (TRAS).

4.7 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),
- Nieprzerzutowy nawrót choroby,
- Stan remisji,
- Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej,
- Kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej,
- Zgon.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

4.7.1 Przegląd systematyczny użyteczności

4.7.1.1 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.

4.7.1.2 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 *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest EQ-5D.

Przeprowadzony przegląd był aktualizacją przeglądu użyteczności stanów zdrowia stanowiącego część analizy ekonomicznej *AE Perjeta 2019*, będącej załącznikiem do wniosku o refundację pertuzumabu w leczeniu adjuwantowym raka piersi w skojarzeniu z trastuzumabem. Powyższy przegląd przeprowa-

dzono 9 października 2019 roku, dlatego też aktualizując go zastosowano kryterium czasowe publikacji badania, wykluczając publikację opublikowane przed 10 październikiem 2019 roku.

W oryginalnym przeglądzie do wyników włączono 29 (opisano je wraz z publikacjami odnalezionymi w aktualizacji w Tabela 15, str. 54).

Wyszukiwanie aktualizujące 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, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOT-MIT 2016). W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 13. 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 odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazujące), metoda TTO, SG, 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 14. 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]	357 419
#2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimen-	11 109

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
	sion"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	
#3	#1 AND #2	153
#4	(#1 AND #2) Filters: Publication date from 2019/10/10 to 2019/12/05	0
Data wyszukiwania: 5 grudnia 2019.r.		

W wyniku aktualizacji przeglądu nie odnaleziono nowych publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanym wskazaniu.

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

Tabela 15. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
Oryginalny przegląd (AE Perjeta 2019)				
<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	Angielska: 0,72 (0,17)		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
	(wersja angielska n = 168; wersja chińska n = 99)	Chińska: 0,68 (0,20)			
Shiroiwa 2011 (Japonia)	Terapia: 4 cykle leczenia antracyklinami, a następnie paklitaksel (n = 74)	1 rok od CTH adiuwantowej	0,809	EQ-5D	Rak piersi po zabiegu operacyjnym (n = 299)
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adiuwantowej	0,852		
	Terapia: 4 cykle leczenia antracyklinami, a następnie docetaksel (n = 75)	1 rok od CTH adiuwantowej	0,833		
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adiuwantowej	0,853		
	Terapia: 8 cykli leczenia paklitakselem (n = 75)	1 rok od CTH adiuwantowej	0,777		
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adiuwantowej	0,804		
	Terapia: 8 cykli leczenia docetakselem (n = 75)	1 rok od CTH adiuwantowej	0,756		
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adiuwantowej	0,793		
	Łącznie (n = 299)	1 rok od CTH adiuwantowej	0,794 [^]		
		12 miesięcy po rozpoczęciu CTH adiuwantowej	0,825 [^]		
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		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
	3 miesiące po zabiegu operacyjnym	0,73 (0,27)		
	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]		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
	Przerzutowy rak piersi (n = 65)	0,685 [0,725]			
	1 rok po rozpoznaniu raka piersi, adiuwantowe leczenie hormonalne (n = 17)	0,744			
	1 rok po rozpoznaniu raka piersi, adiuwantowe 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)			

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja
	24 miesiące po rozpoczęciu CTH (przed- lub pooperacyjnej; n = 37)	0,89 (0,13)		
Jansen 2004 (Holandia)	Po adiuwantowej 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 adiuwantowej 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)		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)		0,674 (0,201)	EQ-5D Rak piersi (n = 158)
		stan po wznowie (n=15)	0,718 (0,139)	
		2. rok oraz kolejne lata (<i>primary breast cancer</i>) (n=71)	0,730 (0,221)	

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
	uogólniony rak piersi (n=24)	0,552 (0,227)			
<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	Nowo zdiagnozowane 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]		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD) [mediana]	Metoda	Populacja	
<i>Yu 2018</i> (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)			
<i>Rautalin 2017</i> (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)			
<i>Rugo 2018</i> (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)		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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)

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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 pacjentów 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 *KATHERINE* (przedstawionych w Rozdziale 4.7.2), odnoszących się do populacji zgodnej z populacją docelową analizy, zestawy użyteczności oparte w całości o publikowane badania rozważono jedynie w ramach analizy wrażliwości.

4.7.2 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowia w wczesnym raku piersi zaczerpnięto z badania *KATHERINE*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. W chorobie zaawansowanej, użyteczności stanów zdrowia (w pierwszej oraz w kolejnych liniach leczenia) przyjęto za publikacją *Rautalin 2017*, odnalezioną w ramach przeglądu systematycznego.

Wybór badania *KATHERINE* jako podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- Populacja uwzględniona w badaniu *KATHERINE* jest wysoce zgodna z populacją docelową analizy w porównaniu z analizami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego.
- Dane z badania umożliwiły obliczenie użyteczności w stanach zdrowotnych odpowiadających stanom niniejszego modelu,
- Pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowaną metodę pomiaru użyteczności w analizach ekonomicznych (*AOTMiT 2016*),
- Brak wiarygodnych oszacowań użyteczności dla rozważanej populacji w publikowanych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (Rozdział 4.7.1, str. 51).

W badaniu *KATHERINE*, pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie jego trwania oraz po jego zakończeniu, przez 1 rok (co 6 miesięcy). Wyniki kwestionariusza przenoszono na wartość użyteczności przy zastosowaniu taryfy brytyjskiej.

W związku z niedostępnością użyteczności z badania *KATHERINE* w stanach związanych z chorobą zaawansowaną, w modelu do oszacowania wartości użyteczności w tych stanach wykorzystano publikację

Rautalin 2017. W ramach przeglądu odnaleziono dwie publikacje, które zawierały pełen zestaw użyteczności stanów zdrowia obejmujący wszystkie wyróżnione w modelu stany, były to publikacje *Lidgren 2007* oraz *Rautalin 2017*. Z tych dwóch publikacji, za bardziej wiarygodną uznano publikację *Rautalin 2017*, między innymi przez liczebność próby (840 pacjentek vs. 345 w badaniu *Lidgren 2007*) oraz wyróżnienie dwóch podstanów choroby zaawansowanej (stan przed progresją choroby, odpowiadający w przybliżeniu pierwszej linii leczenia mBC oraz stan po progresji) i w konsekwencji to ją wykorzystano w analizie podstawowej do oszacowania wartości użyteczności stanów zdrowia w chorobie zaawansowanej.

Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa).

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Źródło
iDFS w trakcie leczenia	■	Badanie <i>KATHERINE</i>
iDFS po zakończeniu leczenia	■	Badanie <i>KATHERINE</i>
Nieprzerzutowy nawrót choroby	■	Założenie: Równe iDFS w trakcie leczenia
Remisja po nawrocie	■	Założenie: Równe iDFS po zakończeniu leczenia
Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej	0,74	<i>Rautalin 2017</i>
Kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej	0,51	<i>Rautalin 2017</i>

Użyteczność w stanie zgonu przyjęto na standardowym poziomie równym 0.

W badaniu *KATHERINE* użyteczności choroby mierzono w trakcie aktywnego leczenia, a zatem oszacowane wartości dla stanu iDFS w trakcie leczenia uwzględniają ewentualną utratę użyteczności związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych podczas terapii. W związku z powyższym, nie było konieczne naliczanie w modelu dodatkowej utraty użyteczności związanej z AEs.

W ramach analizy wrażliwości testowano inne warianty użyteczności:

- Z wykorzystaniem zestawów użyteczności pochodzących z badania *Rautalin 2017* zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego (Rozdział 4.7.1, str. 51),
- Z uwzględnieniem korekty o wiek, na podstawie publikacji *Golicki 2017* (opis poniżej).

Wartości przyjęte w AW przedstawiono w Rozdziale 6.2 (str. 88).

W analizie wrażliwości uwzględniono 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 obniżeniu użyteczności w momentach, w którym średni wiek kohorty pacjentów w modelu przekraczał kolejne 10-letnie progi wiekowe, począwszy od 45 roku życia (startowy wiek kohorty modelu wynosi 49 lat). Po korekcie użyteczność stanu zdrowia kohorty była obliczana jako minimum z wartości charakterystycznej dla danego stanu oraz wartości użyteczności w populacji ogólnej.

Tabela 17 przedstawia wartości użyteczności w kolejnych grupach wiekowych w populacji ogólnej.

Tabela 17. Użyteczność w populacji ogólnej (za *Golicki 2017*).

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

¹⁾ W modelu przyjęto, że kohorta będzie się składała w 100% z kobiet, za badaniem *KATHERINE*.

4.8 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty związane z leczeniem adiuwantowym
 - Koszty porównywanych interwencji (trastuzumab emtanzyna, trastuzumab),
 - Koszty podania leków,
 - Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
 - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie remisji),
- Koszty leczenia wznowy raka piersi
 - Koszty leczenia systemowego (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej)
 - Koszty opieki terminalnej.

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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

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







- Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2020 r. (MZ 20/12/2019),
- 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)
- Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2019 r. (DGL 31/12/2019).

4.8.1 Koszty ocenianych interwencji (w fazie leczenia adiuwantowego)

4.8.1.1 Koszty koniugatu trastuzumab emtanzyna

Ceny jednostkowe produktu Kadcyła (urzędowa – w wariantcie bez uwzględnienia RSS i efektywna – w wariantcie z uwzględnieniem RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w Rozdziale 2.5. W poniższej tabeli przedstawiono ceny jednostkowe koniugatu trastuzumab emtanzyna w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 18. Cena jednostkowa produktu Kadcyła.

Wariant	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Kadcyła, 1 fiol. a 100 mg				
Bez uwzględnienia RSS (cena urzędowa)	7 186,00	7 760,88	8 148,92	8 148,92
				
Kadcyła, 1 fiol. a 160 mg				
Bez uwzględnienia RSS (cena urzędowa)	11 498,00	12 417,84	13 038,73	13 038,73
				

Produkt leczniczy Kadcyła podawany jest w dawce 3,6 mg na kilogram masy ciała pacjenta w 21-dniowych cyklach leczenia. Przyjmując w analizie podstawowej planową dawkę leku (założenie

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

konserwatywne – rzeczywista średnia dawka leku w badaniu *KATHERINE* wyniosła [REDACTED] mg) oraz średnią masę ciała pacjentki w badaniu *KATHERINE*, równą [REDACTED] kg oznacza to przeciętną dawkę [REDACTED] mg na cykl leczenia.

W analizie przyjęto, że udziały poszczególnych wielkości fiolek w całkowitym zużyciu koniugatu trastuzumab emtanzyna wynoszą odpowiednio 68% (Kadcyla 100 mg) i 32% (Kadcyla 160 mg). Udziały te wyznaczono na podstawie wielkości sprzedaży poszczególnych fiolek na rynkach europejskich w pierwszych latach po wprowadzeniu koniugatu trastuzumab emtanzyna (dane dostarczone przez Wnioskodawcę; zob. Załącznik 12.4). Należy jednak zauważyć, że ze względu na znikome różnice w cenie jednostkowej (za mg substancji czynnej) obu prezentacji leku, struktura zużycia poszczególnych fiolek nie ma praktycznie znaczenia dla wyników analizy.

Uwzględniając powyższe założenia, koszt refundacji cyklu leczenia T-DM1 dla płatnika wynosi zatem:

- W analizie z uwzględnieniem RSS: [REDACTED] / 21 dni
- W analizie bez uwzględnienia RSS: [REDACTED] / 21 dni.

4.8.1.2 Koszty trastuzumabu

W analizie kosztów przyjęto, że 72% pacjentek otrzyma trastuzumab w postaci podskórnej, a 28% - trastuzumab w postaci dożylniej. Udział podskórnej postaci TRAS oszacowano na podstawie danych sprawozdawczych NFZ za I-II kwartał 2019 r. (*UR 22/2019/III*). Cenę za miligram trastuzumabu dożylnego w analizie podstawowej obliczono na podstawie średnich kosztów rozliczenia za miligram substancji czynnej w ostatnim miesiącu (październik 2019 r.), publikowanych przez Departament Gospodarki Lekami (*DGL 31/12/2019*). Cenę efektywną trastuzumabu w postaci podskórnej, [REDACTED], otrzymano od Wnioskodawcy (zleceńiodawca niniejszej analizy jest jednocześnie producentem leku Herceptin s.c.). [REDACTED]

Zestawienie cen jednostkowych TRAS przedstawiono w poniższej tabeli.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 19. Cena jednostkowa trastuzumabu.

Lek	Koszt jednostkowy	Źródło
TRAS s.c.	██████████	Dane od Wnioskodawcy
TRAS i.v.	6,3400 zł/mg	DGL 31/12/2019

* zgodnie z max. CHB w ramach obowiązującego RSS wynoszącą 3 061,80 zł za opakowanie zawierające 600 mg trastuzumabu.



██████████ W związku z niepewnością związaną z prognozą przyszłych udziałów poszczególnych postaci trastuzumabu., w ramach analizy wrażliwości testowano również dwa skrajne warianty: z założeniem stosowania wyłącznie TRAS s.c. oraz stosowania wyłącznie TRAS i.v.

W analizie podstawowej założono, że żadna z pacjentek nie będzie wymagała zastosowania ponownej dawki nasycającej trastuzumabu, co jest związane z faktem, że leczenie adiuwantowe będzie kontynuacją leczenia neoadjuwantowego, w ramach którego pacjentki otrzymały już dawkę nasycającą podawaną wyłącznie w pierwszym cyklu leczenia trastuzumabem. Należy zaznaczyć, że jest to założenie konserwatywne, gdyż w badaniu *KATHERINE* w ramieniu komparatora podawano dawkę nasycającą trastuzumabu (8 mg/kg mc w pierwszym cyklu) u pacjentek, u których odstęp między ukończeniem leczenia przedoperacyjnego a rozpoczęciem fazy adiuwantowej przekroczył 6 tygodni (*von Minckwitz 2019*).

Kalkulację zużycia i kosztu poszczególnych leków w przeliczeniu na 21-dniowy cykl przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20. Koszt trastuzumabu / cykl (leczenie podtrzymujące).

Lek	Koszt jednostkowy	Dawka	Dawka [mg] / cykl	Koszt / cykl
TRAS s.c.	██████████	600 mg., w dn.1 cyklu	600 mg	██████████
TRAS i.v.	6,3400 zł/mg	6 mg/kg mc., w dn.1 cyklu	428,52 mg *	2 716,81 zł

* przy założeniu masy ciała ██████ kg, zgodnie z charakterystyką wyjściową modelowanej kohorty (zob. Tabela 8).

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z założeniem rzeczywistej (zamiast planowej) dawki leków (T-DM1 i TRAS). Wariant ten jest oparty o rzeczywiste zużycie substancji czynnej w badaniu *KATHERINE*, a zatem uwzględnia wspomniane stosowanie dawki nasycającej u części pacjentek leczonych trastuzumabem i.v.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

4.8.2 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 160/2019), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 21. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe (zał. 1 do NFZ 160/2019)		
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

W analizie założono, że schematy wymagające podania w infuzji dożylniej (Kadcyla, TRAS i.v.) są podawane w warunkach hospitalizacji jednodniowej i rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. W przypadku trastuzumabu w formie podskórnej (TRAS s.c.) 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 TRAS s.c. będzie rozliczane świadczenie „5.08.07.0000004. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, a u pozostałych pacjentek – hospitalizacja jednodniowa. Ważony koszt podania TRAS s.c. w cyklu oszacowano na 358,01 zł.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 22. Koszt podania leków w schematach PERT+TRAS lub TRAS.

Interwencja	Liczba dni podania leku w cyklu	Koszt podania leków / cykl (21 dni)
Trastuzumab emtanzyna	1	486,72 zł
TRAS i.v.	1	486,72 zł
TRAS s.c.	1	358,01 zł

4.8.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego (Załącznik 12.2, str. 117), monitorowanie leczenia będzie wymagać wykonania badań nie częściej niż co 3 tygodnie. W związku z powyższym założono, że wizyty monitorujące i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być zrealizowane w ramach świadczenia związanego z podaniem leku, rozliczanego co 21 dni (zob. Rozdział 4.8.2). Z tego powodu w ramach kosztu monitorowania nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (Załącznik 12.2, str. 117) jest zbliżony do diagnostyki w ramach istniejącego programu leczenia adiuwantowego raka piersi trastuzumabem (zał. B.9 do *MZ 20/12/2019*). W związku z tym, kwotę rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie pooperacyjnego leczenia wczesnego raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna przyjęto na poziomie wyceny świadczenia 5.08.08.0000015 „Diagnostyka w programie leczenia adiuwantowego raka piersi”, tj. 1 725,00 zł (zob. Tabela 23).

Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (zał. 2 do *NFZ 160/2019*).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia adiuwantowego 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 3-tygodniowy cykl leczenia, koszt ten wynosi 99,18 zł.

Ryczałt za diagnostykę w ramieniu komparatora (TRAS) wynosi również 1 725,00 zł/rok (świadczenie 5.08.08.0000015 „Diagnostyka w programie leczenia adiuwantowego raka piersi”), tj. 99,18 zł/cykl.

Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawiania chorych na terapii adiuwantowej.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

4.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów w przynajmniej jednym ramieniu w badaniu *KATHERINE*. Uwzględniono najczęstsze zdarzenia niepożądane, jako generujące największy wpływ na wydatki płatnika – zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3 lub cięższym wymagają specjalistycznego leczenia (*Potemski 2015*), co znajduje przełożenie na koszty leczenia pacjenta.

Poniższa tabela przedstawia koszty leczenia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia uwzględnionych w analizie.

Tabela 24. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Anemia	2 206,72	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP w 2016 rok (ważona liczbą hospitalizacji): S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł) Wartość podaną na 2016 rok (2137,80 zł) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”.
Zmęczenie	0,00	<i>Ługowska 2012</i>
Zmniejszenie liczby neutrofilów we krwi	67,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu AOS Przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej
Trombocytopenia	67,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu AOS Przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej
Obwodowa neuropatia czuciowa	2 063,02	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grupy JGP A31 w 2016 r.: Wartość podaną na 2016 rok (1 998,59 zł) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”.
Nadciśnienie	872,25	<i>AE Zytiga 2015</i> , wartość podaną na 2015 rok (851,82 zł) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”.
Uszkodzenia skóry związane z radioterapią	1 112,08	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grupy JGP J49 „Łagodne choroby dermatologiczne” Wartość podaną na 2016 rok (1 077,35 zł) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Hipokaliemia	763,38	AE Zytiga 2015, wartość podaną na 2015 rok (745,50 zł) zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”.

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstotści występowania poszczególnych zdarzeń opisane w Rozdziale 4.6.5 wyznaczono średni całkowity koszt leczenia AEs u jednej pacjentki w ramieniu interwencji (T-DM1) oraz komparatora (TRAS), naliczony jednorazowo na początku modelu (zob. Tabela 25).

Tabela 25. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych / tydzień leczenia
Trastuzumab emtanzyna	98,35 zł
Trastuzumab	26,49 zł

4.8.5 Koszty monitorowania w okresie wolnym od choroby

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, 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 lekarza 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 182/2019). 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 182/2019). Wycenę jednostkową uwzględnionych świadczeń ambulatoryjnych przedstawia Tabela 32.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 26. Świadczenia ambulatoryjne związane z monitorowaniem raka piersi.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (zał. 5a do NFZ 182/2019)		
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	67
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	96
Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) (zał. 1b do NFZ 182/2019)		
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.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 27. Koszty monitorowania w stanach zdrowotnych.

Stan zdrowotny	Lata	Świadczenie	Wycena jednostkowa [zł]	Liczba świadczeń / rok	Koszt / miesiąc [zł]
iDFS	Rok 1-2	Porada onkologiczna	67	2	11,17
		ECHO	96	4	32,00
		Mammografia piersi	- (rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	1	-
		Koszty miesięczne - łącznie	-	-	43,17
	Rok 3-5	Porada onkologiczna	67	1	5,58
		Wizyta u lekarza POZ	- (rozliczenie poprzez stawkę kapitulacyjną)	1	-
		Mammografia piersi	- (rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	1	-
		Koszty miesięczne - łącznie	-	-	5,58
	>5 lat	Wizyta u lekarza POZ	- (rozliczenie poprzez stawkę kapitulacyjną)	1	-
	Wznowa miejscowa	Rok 1	Porada onkologiczna	67	2
Mammografia piersi			- (rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	1	-
ECHO			96	4	32,00
Tomografia komputerowa			274	2	45,67
Koszty miesięczne - łącznie			-	-	88,83
Remisja	Rok 1-2	Porada onkologiczna	67	1	5,58
		Wizyta u lekarza POZ	- (rozliczenie poprzez stawkę kapitulacyjną)	1	-
		Mammografia piersi	- (rozliczenie w ramach porady onkologicznej)	1	-
		Koszty miesięczne - łącznie	-	-	5,58

Średni miesięczny koszt monitorowania pacjentek wolnych od wznowy oszacowano na 43 zł w pierwszych dwóch latach po zakończeniu leczenia. W okresie 3 do 5 lat od zakończenia leczenia u pacjentek naliczany jest rocznie koszt jednej wizyty onkologicznej (6 zł/miesiąc), w trakcie której lekarz przeprowadza u pacjentki badanie mammografem. W kolejnych latach pacjentki znajdują się pod opieką lekarza POZ. Podobne założenia przyjęto w pierwszych dwóch latach remisji po wystąpieniu wznowy miejscowej u pacjentki – poza standardową opieką w ramach POZ, u pacjentek naliczono w tym okresie koszt jednej wizyty onkologicznej w ramach której przeprowadzane jest badanie mammografii piersi. Miesięczny koszt monitorowania w stanie wznowy miejscowej oszacowano na 89 zł.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

4.8.6 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 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 T-DM1, jako koszty leczenia wznowy miejscowej przyjęto koszty dodatkowego rocznego kursu leczenia adiuwantowego 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 przedoperacyjnego z zastosowaniem TRAS). W związku z powyższym, opierając się na ogólnych rekomendacjach *PUO 2018*, w analizie kosztów założono, że leczenie wznowy lokoregionalnej obejmuje leczenie chirurgiczne oraz uzupełniającą radioterapię. 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 184/2019*):

- 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 28).

Tabela 28. 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 – Świadcze-
5.51.01.0009050	J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.	1 373	2 830,71	

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Kod produktu	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [zł]	Źródło
5.51.01.0009051	J03F Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.	4 464	1 100,94	nia JGP
Średnia ważona	-	21 791	4 636,94	

Koszt kursu uzupełniającej radioterapii (zob. Tabela 29) przyjęto na poziomie wyceny produktu rozliczeniowego „Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)” z katalogu radioterapii (zał. 1d do NFZ 184/2019).

Tabela 29. 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 przeliczono w modelu na miesięczny cykl (1 531 zł) i naliczono pacjentkom w każdym cyklu przebywania w stanie wznowy miejscowej.

4.8.7 Koszty leczenia wznowy uogólnionej raka piersi

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 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego opartego na trastuzumabie) oraz chorych z późniejszą wznową (powyżej 18 miesięcy od rozpoczęcia 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 docetakselem stanowi standard leczenia pierwszej linii u pacjentek z późną wznową (>12 mies. od zakończenia leczenia okołoperacyjnego anty-HER2), natomiast trastuzumab emtanzyna (produkt leczniczy Kadcyła) jest zarejestrowany i szeroko stosowany w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii klasycznym trastuzumabem oraz w pierwszej linii w przypadku wczesnych wznów uogólnionych.

Obu typom nawrotów przypisano oddzielne koszty pierwszej i drugiej linii leczenia, co wynika przede wszystkim z ograniczeń refundacyjnych pertuzumabu. Zgodnie z warunkami refundacji poszczególnych

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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 (>18 mies. od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego) stosuje się:
 - W pierwszej linii leczenia: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC) u 78,6% chorych oraz CTH (docetaksel w monoterapii) u pozostałych pacjentek; udział terapii pertuzumabem wyznaczono przy założeniu, że PERT+TRAS+DOC jest stosowany u wszystkich pacjentek ze wznową powyżej 12 miesięcy (zgodnie z kryteriami włączenia do programu B.9), w oparciu o strukturę czasu do wystąpienia wznowy pacjentek w badaniu HERA (na podst. *Cameron 2017*),
 - W drugiej linii leczenia: T-DM1 u [REDACTED] pacjentek (docelowy udział oszacowany w *BIA Kadcyła 2018*) oraz lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) u pozostałych pacjentek
- W leczeniu wczesnej wznowy (<18 mies. od zakończenia leczenia rozpoczęcia) stosuje się:
 - W pierwszej linii leczenia:
 - po leczeniu uzupełniającym T-DM1 u 100% chorych zastosowana będzie klasyczna chemioterapia (docetaksel), gdyż pacjentki z wczesną wznową po terapii Kadcyła nie kwalifikują się do dalszego leczenia anty-HER2 (brak zasadności powtórnego podania T-DM1 bezpośrednio po nieskuteczności leczenia uzupełniającego; brak refundacji pertuzumabu w leczeniu wczesnych wznów; brak możliwości zastosowania lapatynibu ze względu na niespełnienie kryterium progresji po leczeniu klasycznym trastuzumabem)
 - w ramieniu komparatora, tj. dla pacjentek leczonych uzupełniająco trastuzumabem, dostępne są trzy opcje terapeutyczne: trastuzumab emtanzyna (stosowana u [REDACTED] pacjentek – przyjęto za docelowym udziałem w analizie *BIA Kadcyła 2018*), lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap) u [REDACTED] chorych i klasyczną chemioterapię (docetaksel w monoterapii) u 10% (na podst. opinii eksperta przedstawionej w *AWA Kadcyła 2019*); pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem nie jest refundowany w przypadku wznów <12 mies. od zakończenia leczenia uzupełniającego
 - 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).

Schematy dawkowania oraz średnie czasy stosowania poszczególnych substancji czynnych (zob. Tabela 30) oszacowano na podstawie badań RCT (PERT+TRAS+DOC: badanie *CLEOPATRA*, T-DM1 i 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 ² (cykle 1-6) Wszystkie leki podawane w dn. 1 cyklu 21-dniowego
T-DM1	19,3 (1. linia – wczesne wznowy); 20,7 (2. linia)	T-DM1 – 3,6 mg/mc, co 21 dni
Lapatynib + kapecytabina	12,3	Lapatynib – 1 250 mg/d, codziennie Kapecytabina – 2 × 1 000 mg/m ² , w dn. 1-14 cyklu 21-dn.
CTH (docetaksel)	6	Docetaksel – 100 mg/m ² , w dn. 1 cyklu 21-dniowego
CTH (kapecytabina)	6	Kapecytabina – 2 × 1 000 mg/m ² , w dn. 1-14 cyklu 21-dn.

Ceny jednostkowe T-DM1, pertuzumabu i trastuzumabu s.c., tj. produktów wytwarzanych przez zleceńodawcę niniejszej analizy (Roche), przyjęto na poziomie cen efektywnych zgodnie z aktualnie obowiązującymi umowami podziału ryzyka w ramach programu B.9:

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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Ceny jednostkowe pozostałych 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 31/12/2019*), uwzględniając średnią wycenę w ostatnim miesiącu (październik 2019 r.). W przypadku leków, dla których dane te były niedostępne, 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 stycznia 2020 r.; *MZ 20/12/2019*) 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	██████████	Informacja od Wnioskodawcy (obowiązujący RSS)
Trastuzumab i.v.	6,3400	<i>DGL 31/12/2019</i>
Trastuzumab s.c.	██████████	Informacja od Wnioskodawcy (obowiązujący RSS)
Trastuzumab emtanzyna	██████████	Informacja od Wnioskodawcy (obowiązujący RSS)
Lapatynib	0,1935	<i>DGL 28/06/2019</i>
Kapcytabina	0,0039	<i>DGL 31/12/2019</i>
Docetaksel	0,7753	<i>DGL 31/12/2019</i>

* 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.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe (zał. 1 do NFZ 160/2019)		
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia (zał. 1e do NFZ 180/2019)		
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
Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych - leczenie szpitalne - programy lekowe (zał. 2 do NFZ 160/2019)		
5.08.08.0000014	diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	3 273,00 (rocznie)
Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych - leczenie szpitalne - chemioterapia (zał. 1j do NFZ 180/2019)		
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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ka 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, diagnostyki i monitorowania [zł]	Koszt łączny [zł]
Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel	█	25 235	█
Lapatynib + kapecytabina	64 835	6 713	71 547
Trastuzumab emtanzyna (1. linia – wczesne wznowy)	█	11 325	█
Trastuzumab emtanzyna (2. linia)	█	13 970	█
CTH (docetaksel)	824	3 459	4 283
CTH (kapecytabina)	1 170	2 891	4 061

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. Szczegółową kalkulację przedstawiono w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego (arkusz ‘Supportive Care Cost’).

Tabela 34. Kalkulacja średniego kosztu pierwszej i drugiej linii leczenia mBC w przeliczeniu na miesiąc terapii.

Linia leczenia	Schemat leczenia	Udział	Koszt / miesiąc terapii [zł]	Koszt ważony / miesiąc terapii [zł]
1 linia leczenia mBC (wznowa >18 mies. od rozpoczęcia leczenia)	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel	78,6%	█	█
	CTH (docetaksel)	21,4%	222	
1 linia leczenia mBC (wznowa ≤18 mies. od rozpoczęcia leczenia) – ramię T-DM1	CTH (docetaksel)	100%	1 035	1 035
	T-DM1	53,2%	█	
1 linia leczenia mBC (wznowa ≤18 mies. od rozpoczęcia leczenia) – ramię TRAS	Lapatynib + kapecytabina	36,8%	3 105	█
	CTH (docetaksel)	10,0%	103	
2 linia leczenia mBC (wznowa >18 mies. od rozpoczęcia leczenia)	T-DM1	53,2%	█	█
	Lapatynib + kapecytabina	46,8%	3 949	
2 linia leczenia mBC (wznowa ≤18 mies. od rozpoczęcia leczenia)	CTH (kapecytabina)	100%	981	981

Miesięczne koszty leczenia systemowego mBC były naliczane w każdym cyklu (miesiącu) przebywania pacjentek w odpowiednim stanie wznowy uogólnionej.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

W ramach analizy scenariuszy testowano ponadto bardziej konserwatywny wariant, w którym nie uwzględniano stosowania T-DM1 w leczeniu wznowy raka piersi. W analizie podstawowej założono, że po uprzednim zastosowaniu produktu Kadcyła w terapii adiuwantowej, leczenie wznowy z udziałem T-DM1 jest możliwe wyłącznie w ramach drugiej linii, natomiast w ramieniu komparatora (TRAS) produkt Kadcyła można zastosować również na etapie pierwszej linii leczenia wczesnej wznowy. Oznacza to, że w ramieniu komparatora udział bardziej kosztownej (i potencjalnie skuteczniejszej terapii) terapii T-DM1 w leczeniu wznów jest nieco wyższy niż w ramieniu ocenianej interwencji. Wariant AW z pominięciem stosowania T-DM1, choć mało realistyczny w praktyce, pozwala zatem zrównoważyć strukturę leczenia wznowy w porównywanych ramionach modelu.

4.8.8 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbывается ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. W modelu przyjęto, że u wszystkich pacjentek zgon jest poprzedzony intensywną opieką paliatywną. Analogiczne założenia poczyniono również w ocenianej przez AOTMIT analizie ekonomicznej dotyczącej zastosowania rybocyklibu w leczeniu zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych bez nadekspresji HER-2 (*AE Kiszali 2017*). Koszt przyjęty w tej analizie oszacowano na 12 638,06 zł na jedną pacjentkę. Na potrzeby niniejszej analizy, koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w 2018 r. (102,0%). Ostatecznie, koszt opieki terminalnej jednej pacjentki oszacowano na $12\,638,06\text{ zł} \times 102,0\% = 12\,890,82\text{ zł}$ (zob. Tabela 35).

Tabela 35. Koszty opieki w stanie terminalnym.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Całkowity koszt opieki w stanie terminalnym	12 890,82 zł	<i>AE Kiszali 2017</i> , z aktualizacją o CPI w roku 2018 Koszt oszacowano jako koszt miesięcznego pobytu pacjentki na oddziale paliatywnym, przyjmując średnią wycenę osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym

Koszt ten naliczono w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie zgonu pacjentki.

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. 97).

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 koniugatu trastuzumab emtanzyna we wskazaniu

adiuwantowego leczenia raka piersi (Rozdział 3, str. 19). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 10, str. 111).

5.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano porównania wyznaczonych w modelu w ramieniu trastuzumabu skojarzonego z chemioterapią (TRAS), odsetków 10-letniego przeżycia bez choroby inwazyjnej oraz mediany czasu przeżycia całkowitego z wyznaczonymi w badaniu *HERA* (opisanych w publikacji *Cameron 2017* wraz z suplementem) oraz *BCIRG006* (*Slamon 2015*).

W przypadku czasu przeżycia bez choroby inwazyjnej, wyniki modelu zestawiono z podgrupami pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi w badaniach *HERA* oraz *BCIRG006*. Nie są to podgrupy zgodne z rozważanym problemem zdrowotnym, czyli podgrupy pacjentek z brakiem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu neoadjuwantowym, jednakże są to grupy cechujące się szeroko pojętym podwyższonym ryzykiem nawrotów choroby, co uznano za wystarczający powód do zestawienia wyników modelu z wynikami tych podgrup, w przeciwieństwie do porównania ich bezpośrednio z wynikami całkowitej populacji pacjentek włączonych do powyższych badań.

Odsetki przeżycia wolnego od choroby (iDFS)

W Tabeli 36 przedstawiono zestawienie 10-letnich odsetków iDFS oraz DFS z modelu oraz odnalezionych badań długookresowych.

Tabela 36. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie iDFS w porównaniu z badaniami *HERA* oraz *BCIRG006*.

	Model (ramię TRAS)	<i>Cameron 2017</i> (1 rok stosowania trastuzumabu, grupa z 1-3 zajęтыми węzłami)	<i>Cameron 2017</i> (1 rok stosowania trastuzumabu, grupa z ≥ 4 zajęтыми węzłami)	<i>Slamon 2015</i> (grupa z zajęтыми węzłami)
10-letnie odsetki pacjentek bez postępu choroby ¹⁾	62,1%	74,5%	54,5%	68,4%-69,6% ²⁾

¹⁾ W przypadku modelu wykorzystano wyznaczony w ramieniu TRAS odsetek iDFS, zaś w badaniach *HERA* oraz *BCIRG006* punkt końcowy stanowił odsetek DFS.

²⁾ W zależności od współtowarzyszącej chemioterapii.

Osiągane w modelu 10-letnie odsetki iDFS (62%) znajdują się pomiędzy odsetkami z podgrupy pacjentek z czterema lub więcej zajęтыми węzłami chłonnymi z badania *HERA* (54,5%), a wynikami w podgrupie z zajęтыми węzłami badania *BCIRG006* (około 69%).

Wyniki walidacji w tym zakresie wskazują, że długość czasu wolnego od wznowy choroby wyznaczona w modelu pokrywa się z wynikami badań długookresowych w podgrupach pacjentek o podwyższonym ryzyku wznowy.

Odsetki przeżycia całkowitego (OS)

Poniższa tabela zawiera zestawienie 10-letni odsetków przeżycia całkowitego w modelu oraz badaniach *HERA* i *BCIRG006*.

Tabela 37. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniami *HERA* oraz *BCIRG006*.

	Model (ramię TRAS)	<i>Cameron 2017</i> (grupa ITT)	<i>Slamon 2015</i> (grupa ITT)
10-letnie odsetki przeżycia całkowitego	71,2%	80,7%	83,3%-85,9%

Zarówno w przypadku badania *HERA*, jak i *BCIRG006* nie przeprowadzono analizy przeżycia całkowitego w podgrupach, więc do walidacji wykorzystano odsetki dla całej populacji ITT tych badań (nie dostępne były wyniki z poszczególnych podgrup tych badań).

Wyniki modelu w zakresie przeżycia całkowitego są znacząco gorsze od wyników badań długookresowych. 10-letni OS w modelu wyniósł 71,2%, czyli o prawie 10 punktów procentowych mniej niż w badaniu *HERA* (80,7%) i ponad 10 niż w badaniu *BCIRG006* (około 84%). Jednakże należy zwrócić uwagę na fakt, że populacja pacjentek uwzględniona w modelu jest populacją, w której rak piersi przebiega w sposób bardziej agresywny niż w ogólnej populacji ITT badań *HERA* oraz *BCIRG006*, więc powyższa obserwacja w żaden sposób nie podważa racjonalności wyników modelu ekonomicznego.

6 Zestawienie parametrów modelu

6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 38.

Tabela 38. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMIT 2016
Horyzont czasowy	Dożywni (51 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
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek	49,0 lat	Populacja badania KATHERINE
Odsetek mężczyzn	0,0%	Populacja badania KATHERINE
Średnia masa ciała	██████	Populacja badania KATHERINE
Średni wzrost	██████	Populacja badania KATHERINE
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████	Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała, przy zastosowaniu wzoru Dubois
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa iDFS dla schematów PERT+TRAS oraz TRAS	Krzywa parametryczna (log-normalna) dopasowana do indywidualnych danych pacjentów z badania KATHERINE, skorygowana o śmiertelność w populacji ogólnej oraz korektę o pacjentki wyleczone (szczegóły w Rozdziale 4.6.2, str. 32).	Założenia własne na podstawie analizy przeżycia w badaniu KATHERINE
Odsetek pacjentek wyleczonych	Liniowy wzrost od 0% w 36 miesiącu do 95% w 120 miesiącu	Założenie własne na podstawie porównania z badaniami HERA oraz BCRIG006
Utrzymywanie się efektu koniugatu trastuzumab emtanzyna w czasie	Efekt zanika całkowicie po dziesiątym roku analizy	Założenie własne za NICE TA424
Ilość miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w których występujące nawroty traktowane są jako wczesne	18 miesięcy	Założenie własne
Schemat leczenia choroby zaawansowanej po wczesny nawrocie (w tym tempo progresji i śmiertelność)	Schemat przedstawiony na Wykres 9 (str.42)	Badanie EMILIA
Miesięczne ryzyko kolejnego nawrotu	0,0076	Hamilton 2015

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
u pacjentek, u których nastąpił nawrót lokoregionalna lub przeciwstronny		
Odsetek nawrotów przerzutowych wśród nawrotów późnych (T-DM1)	89,4%	Badanie <i>KATHERINE</i>
Odsetek nawrotów przerzutowych wśród nawrotów późnych (TRAS)	73,4%	Badanie <i>KATHERINE</i>
Schemat leczenia choroby zaawansowanej po późnym nawrocie (w tym tempo progresji i śmiertelność)	Schemat przedstawiony na Wykres 12 (str. 45)	Badania <i>CLEOPATRA</i> (dla PERT+TRAS) oraz <i>M77001</i> (dla chemioterapii)
Udział terapii stosowanych u pacjentek w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej	PERT+TRAS: 78,6% Chemioterapia: 21,4%	Na podstawie aktualnego statusu refundacji leków w Polsce oraz badania <i>HERA</i>
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-5. stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 11, str. 48)	Badanie <i>KATHERINE</i>
Czas trwania leczenia (TTOT)	Odsetki w formie tabelarycznej (Tabela 12, str. 50)	Na podst. krzywej TTOT z badania <i>KATHERINE</i>
Śmiertelność w populacji ogólnej	Tablice trwania życia w Polsce	<i>GUS 2018</i>
Użyteczności stanów zdrowia		
iDFS w trakcie leczenia	■	Badanie <i>KATHERINE</i>
iDFS po zakończeniu leczenia	■	Badanie <i>KATHERINE</i>
Nieprzerzutowy nawrót choroby	■	Założenie własne
Remisja po nawrocie	■	Założenie własne
Pierwsza linia leczenia choroby zaawansowanej	0,74	<i>Rautalin 2017</i>
Kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej	0,51	<i>Rautalin 2017</i>
Parametry kosztowe		
Koszt koniugatu trastuzumab emtanzyna	Z RSS: ■ / cykl 21-dn. Bez RSS: ■ / cykl 21-dn.	Dawkowanie: zgodnie z <i>ChPL Kadcyła</i> i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: Dane od wnioskodawcy
Koszt trastuzumabu	TRAS s.c.: ■ / cykl 21-dn. TRAS i.v.: 2 716,81 zł / cykl 21-dn.	Dawkowanie: zgodnie z <i>ChPL Herceptin</i> Cena jednostkowa: <i>DGL 31/12/2019, MZ 20/12/2019, DGL 28/06/2019</i>
Koszty podania leków w programie lekowym	T-DM1: 486,72 zł / cykl TRAS i.v.: 486,72 zł / cykl TRAS s.c.: 358,01 zł / cykl 21-dn.	zał. 1 do <i>NFZ 160/2019; UR 22/2019/III</i>
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	1 725,00 zł / rok	Przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.9 (zał. 2. do <i>NFZ 160/2019</i>)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty / 1 pacjentkę: 98,35 zł (T-DM1), 26,49 zł (TRAS)	Źródła danych przedstawione w tabeli: częstości zdarzeń (Tabela 11), koszty jednostkowe zdarzeń (Tabela 25)
Miesięczny koszt monitorowania w	43,17 zł (lata 1-2); 5,58 zł (lata 3-5)	Założenia modelu globalnego; wyceny

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
stanie iDFS		jednostkowe na podst. katalogu AOS
Miesięczny koszt monitorowania w leczeniu wznowy miejscowej	88,83 zł	Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS
Miesięczny koszt monitorowania w stanie remisji	5,58 zł (lata 1-2)	Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS
Koszt leczenia wznowy miejscowej raka piersi	1 531 zł (za miesiąc)	Zob. Rozdział 4.8.6
Koszt leczenia wznowy uogólnionej raka piersi (mBC)		Zob. Rozdział 4.8.7
Koszt opieki końca życia	12 890,82 zł	AE Kiszqali 2017, zaktualizowane o CPI

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy jedno- i dwukierunkowej wybrano pięć parametrów, które *a priori* wyszczególniono 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 39. 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	Odsetek późnych nawrotów odległych	T-DM1: 89,4% TRAS: 73,4%	T-DM1: 79,4% TRAS: 79,4%	-	Badanie KATHERINE (wartość średnia z obu ramion)
3	Czas trwania efektu klinicznego dla T-DM1	Całkowita utrata efektu: 10 lat	Początek wygasania: 7 lat Pełny brak efektu: 10 lat	Brak ograniczenia czasowego	Założenie własne

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
4	Odsetek pacjentek wyleczonych po 10 latach	95%	90%	100%	Założenie własne
5	Udziały produktów biopodobnych (trastuzumab)	72% Herceptin S.C. 28% Trastuzumab I.V.	100% Trastuzumab I.V.	100% Herceptin S.C.	Założenie własne

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

Tabela 40. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Rodzaj krzywej parametrycznej iDFS	Krzywa log-normalna	Krzywa wykładnicza	Założenie własne
S.2	Korekta użyteczności ze względu na wiek	Brak uwzględnienia korekty	Z uwzględnieniem korekty	<i>Golicki 2017</i> (szczegółowy opis w Rozdziale 4.7.2, str. 63)
S.3	Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (badanie <i>Rautalin 2017</i>)	Zestaw użyteczności na podstawie badania <i>KATHERINE</i> oraz publikacji <i>Rautalin 2017</i>	Zestaw użyteczności na podstawie wyłącznie badania <i>Rautalin 2017</i>	<i>Rautalin 2017</i> (szczegółowy opis w Rozdziale 4.7.2, str. 63)
S.4	Zwiększone koszty leczenia choroby zaawansowanej ¹⁾	Miesięczne koszty: <u>Wczesny nawrót</u> <u>Późny nawrót</u> 	Miesięczne koszty: <u>Wczesny nawrót</u> <u>Późny nawrót</u> 	Założenie własne (wzrost kosztów o 10%)
S.5	Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby	Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>Wczesny nawrót</u> Progresji: 0,07213 Zgonu po progresji: 0,05396	Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>Wczesny nawrót</u> Progresji: 0,03817 Zgonu po progresji: 0,02727	Na podstawie 95% przedziału ufności

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.6	Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby	Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>Wczesny nawrót</u> Progresji: 0,07213 Zgonu po progresji: 0,05396	Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>Wczesny nawrót</u> Progresji: 0,13629 Zgonu po progresji: 0,10678	Na podstawie 95% przedziału ufności
S.7	Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby	Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>PERT+TRAS</u> Progresji: 0,03172 Zgonu po progresji: 0,02730 <u>CTH</u> Progresji: 0,06936 Zgonu po progresji: 0,05976	Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>PERT+TRAS</u> Progresji: 0,02824 Zgonu po progresji: 0,02328 <u>CTH</u> Progresji: 0,04209 Zgonu po progresji: 0,04490	Na podstawie 95% przedziału ufności
S.8	Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby	Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>PERT+TRAS</u> Progresji: 0,03172 Zgonu po progresji: 0,02730 <u>CTH</u> Progresji: 0,06936 Zgonu po progresji: 0,05976	Prawdopodobieństwa (miesięczne): <u>PERT+TRAS</u> Progresji: 0,03564 Zgonu po progresji: 0,03203 <u>CTH</u> Progresji: 0,13279 Zgonu po progresji: 0,07954	Na podstawie 95% przedziału ufności
S.9	Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii leczenia zaawansowanego na podstawie leczenia wykorzystywanego w tej linii ²⁾	Prawdopodobieństwo miesięczne zgonu: 0,03426	Prawdopodobieństwo miesięczne zgonu: 0,05657	Założenie własne
S.10	Rzeczywiste dawkowanie leków w terapii adiuwantowej	Dawka planowa: T-DM1 – 3,6 mg/kg (= [] mg) / cykl TRAS i.v. – 6 mg/kg (= [] mg) / cykl	Zgodnie z rzeczywistym średnim zużyciem w badaniu KATHERINE: T-DM1 – [] mg / cykl TRAS i.v. – [] mg (cykl 1) oraz [] mg (cykle 2+)	Badanie KATHERINE
S.11	Całkowite wykluczenie leku Kadcyła z leczenia choroby zaawansowanej	<u>Udział Kadcyła w:</u> 1 linii leczenia wczesnych wznów: [] 2 linii leczenia choroby zaawansowanej: []	Udziały leku Kadcyła przechodzą na terapię Lapatynib+Kapecytabina.	Założenie własne

¹⁾ Ze względu na uproszczony sposób oszacowania kosztów w chorobie zaawansowanej (między innymi ograniczenie kosztów jedynie do pierwszych dwóch linii leczenia) w modelu, uznano, że ryzyko niedoszacowania kosztów znacznie przewyższa ryzyko ich przeszacowania i odstąpiono od testowania wariantu z obniżonymi kosztami.

²⁾ W wariancie podstawowym do wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu wykorzystywane są odsetki poszczególnych terapii pierwszoliniowych, w wariancie S.9 wykorzystano natomiast udziały terapii w drugiej linii. Podejścia tego nie zastosowano w analizie podstawowej, gdyż jest ono mocno ograniczone między innymi przez wykorzystywanie w tym wariancie danych dotyczących przeżycia po leczeniu z zastosowaniem leku Kadcyła z badania dotyczącego wczesnych wznów (badanie EMILIA).

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 wartości parametrów w każdej iteracji.

W analizie probabilistycznej przypisano rozkłady wybranym parametrom cechującym się niepewnością dotyczącą efektywności klinicznej (np. parametry krzywych iDFS), kosztów (np. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) oraz użyteczności stanów zdrowia. Rozkłady probabilistycznej przypisane parametrom przedstawiono w tabeli poniżej. Dla niektórych parametrów szczegóły (np. macierze kowariancji) dostępne są w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel® stanowiącym załącznik do analizy.

Tabela 41. Rozkłady parametryczne przyporządkowane zmiennym w modelu.

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	Parametr rozkładu I	Parametr rozkładu II
Koszty końca życia	Log-normalny	LN(Średnia) = 9,464	LN(SE) = 0,128
Koszty monitorowania w stanie wolnym od choroby (lata 1-2)	Log-normalny	LN(Średnia) = 3,765	LN(SE) = 0,128
Koszty monitorowania w stanie wolnym od choroby (lata 3-5)	Log-normalny	LN(Średnia) = 1,720	LN(SE) = 0,128
Udziały rynkowe w pierwszej linii leczenia wczesnych nawrotów choroby (po leczeniu adjuwantowym TRAS)	Wielowymiarowy gamma	Trastuzumab emtanzyna: ██████ Lapatynib+kapecytabina: ██████ Docetaksel: 10,0	Trastuzumab emtanzyna: 1 Lapatynib+kapecytabina: 1 Docetaksel: 1
Udziały rynkowe w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej	Wielowymiarowy gamma	Lapatynib + kapecytabina: 78,6 Docetaksel: 21,4	Lapatynib + kapecytabina: 1 Docetaksel: 1
Udziały rynkowe w drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej	Wielowymiarowy gamma	Trastuzumab emtanzyna: ██████ Lapatynib + kapecytabina: ██████	Trastuzumab emtanzyna: 1 Lapatynib + kapecytabina: 1
Koszt administracji leku (IV)	Log-normalny	LN(Średnia) = 6,188	LN(SE) = 0,128
Koszt administracji leku (SC)	Log-normalny	LN(Średnia) = 5,881	LN(SE) = 0,128
Koszty monitorowania w programie lekowym (w przeliczeniu na 21 dni)	Log-normalny	LN(Średnia) = 4,597	LN(SE) = 0,128
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Log-normalny	Logarytm naturalny średniego kosztu leczenia danego zdarzenia.	LN(SE) = 0,128

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	Parametr rozkładu I	Parametr rozkładu II
Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych	Log-normalny	Obliczone na podstawie częstości występowania w badaniu <i>KATHERINE</i> oraz liczebności populacji analizy bezpieczeństwa (szczegóły w arkuszu obliczeniowym).	
Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii wczesnego nawrotu choroby (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾	Parametr $\gamma = 2,629$	Wariancja = 0,105
Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii wczesnego nawrotu choroby (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾	Parametr $\gamma = 2,920$	Wariancja = 0,121
Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem pertuzumabu i trastuzumabu (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾	Parametr $\gamma = 3,451$	Wariancja = 0,004
Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem trastuzumabu (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾	Parametr $\gamma = 3,058$	Wariancja = 0,003
Prawdopodobieństwo progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem chemioterapii (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾	Parametr $\gamma = 2,668$	Wariancja = 0,110
Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem pertuzumabu i trastuzumabu w pierwszej linii (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾	Parametr $\gamma = 3,601$	Wariancja = 0,007
Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem trastuzumabu w pierwszej linii (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾	Parametr $\gamma = 3,458$	Wariancja = 0,007
Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii choroby zaawansowanej po leczeniu z wykorzystaniem chemioterapii w pierwszej linii (w przeliczeniu na cykl modelu)	Normalny ¹⁾	Parametr $\gamma = 2,817$	Wariancja = 0,146
Parametry krzywych log-logistycznej dopasowanej do danych iDFS	Wielowymiarowy rozkład normalny	Macierze kowariancji załączono w arkuszu obliczeniowym	

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	Parametr rozkładu I	Parametr rozkładu II
Użyteczność w stanie zdrowia „iDFS w trakcie leczenia”	1 – Rozkład Gamma	$\alpha =$ []	$\beta =$ []
Użyteczność w stanie zdrowia „iDFS po zakończeniu leczenia”	1 – Rozkład Gamma	$\alpha =$ []	$\beta =$ []
Użyteczność w stanie zdrowia „Nawrót nieprzerzutowy”	1 – Rozkład Gamma	$\alpha =$ []	$\beta =$ []
Użyteczność w stanie zdrowia „Remisja”	1 – Rozkład Gamma	$\alpha =$ []	$\beta =$ []
Użyteczność w stanie zdrowia „1 linia leczenia zaawansowanego”	1 – Rozkład Gamma	$\alpha = 3,449$	$\beta = 0,075$
Użyteczność w stanie zdrowia „2 linia leczenia zaawansowanego”	1 – Rozkład Gamma	$\alpha = 3,098$	$\beta = 0,158$

¹⁾ Prawdopodobieństwo wyliczono z modelu wykładniczego, przykładowo dla progresji w pierwszej linii choroby zaawansowanej po wczesnym nawrocie choroby, w analizie podstawowej wynosiło ono 0,072 [= EXP(-2,629)]. W analizie probabilistycznej dodawano do niego część losową na podstawie wyznaczonej wariancji, równej 0,105. Losowano wartość z rozkładu normalnego o średniej 0 i odchyleniu standardowym równym 1, którą, po przemnożeniu przez wariancję (0,105) dodawano do oszacowanego parametru γ rozkładu wykładniczego (2,629). Podobnie postępowano dla pozostałych parametrów związanych z prawdopodobieństwem zmiany stanu.

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 Kadcyła.

Średnie koszty i efekty zdrowotne są przedstawione w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywočním, 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 dożywoćnio w przebiegu leczenia raka piersi, w podziale na główne kategorie zużywanych zasobów (zob. Tabela 42).

Tabela 42. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	Koszt [zł] T-DM1	Koszt [zł] TRAS	Różnica [zł] (T-DM1 vs TRAS)
Koszty lekowe (z uwzględnieniem RSS)	[]	[]	[]

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Kategoria kosztów	Koszt [zł] T-DM1	Koszt [zł] TRAS	Różnica [zł] (T-DM1 vs TRAS)
Koszty lekowe (bez uwzględnienia RSS)	██████	██████	██████
Koszty administracji i monitorowania	7 403	6 263	1 140
Koszty monitorowania w stanie iDFS	1 123	1 064	59
Koszty nawrotów miejscowych	234	1 040	-806
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	98	26	72
Koszty leczenia choroby zaawansowanej	49 838	99 317	-49 479
Koszty opieki końca życia	1 813	3 254	-1 442
Łączne koszty (z uwzględnieniem RSS)	██████	██████	██████
Łączne koszty (bez uwzględnienia RSS)	██████	██████	██████

Łączne koszty inkrementalne wynoszą ██████ (██████ bez uwzględnienia RSS). Wydatki inkrementalne są w znaczącej części generowane przez koszty refundacji leku Kadcyła, odpowiadające za ██████ (██████ w wariancie bez RSS) kosztów inkrementalnych. Równoważone są one częściowo przez koszty leczenia choroby zaawansowanej, które w przypadku refundacji leku Kadcyła ulegają zmniejszeniu o blisko 50 tys. zł.

Kolejna Tabela 43 przedstawia zestawienie zdyskontowanych efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 43. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria efektów	T-DM1	TRAS	Różnica (T-DM1 vs TRAS)
Ilość lat w stanie iDFS [lat]	16,24	13,44	2,80
Całkowite przeżycie [lat]	16,89	14,86	2,03
Lata życia skorygowane o jakość	13,27 QALY	11,60 QALY	1,68 QALY

Zastąpienie leczenia adiuwantowego klasycznym trastuzumabem leczeniem z wykorzystaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna wiąże się z 2,03 dodatkowymi latami życia oraz 1,68 dodatkowymi QALY (wartości dyskontowane, w przeliczeniu na jedną pacjentkę).

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

7.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

7.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 44 przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności w przeliczeniu na jedną pacjentkę, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyła.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant z uwzględnieniem RSS.

	T-DM1	TRAS	Wynik inkrementalny
Całkowite koszty	██████████	██████████	██████████
Lata życia skorygowane o jakość	13,27 QALY	11,60 QALY	1,68 QALY
Lata życia	16,89 LYG	14,86 LYG	2,03 LYG
ICUR		██████████ zł/QALY	

Terapia adiuwantowa z wykorzystaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████ na jedną pacjentkę. Inkrementalny efekt zdrowotny ocenianej strategii leczenia względem komparatora wynosi 1,68 QALY, na co składa się zarówno wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego (zob. także Tabela 43).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na ██████████. Wartość wskaźnika ICUR znajduje się więc ██████████ opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 147 024 zł/QALY.

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto [zł]	Progowa cena brutto [zł] ¹⁾
Kadcyla 1 fiol. a 160 mg		

¹⁾ 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 Kadcyla.

Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 6.2 (str. 88).

8.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant		Koszt (T-DM1)	w tym koszt Kadcyła	Koszt (TRAS)	Różnica kosztów	QALY (T-DM1)	QALY (TRAS)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Kadcyła 100	Progowa CZN Kadcyła 160
Podstawowy		■	■	■	■	13,27	11,60	1,68	■	-	■	■
Warianty jedno- oraz dwukierunkowej analizy wrażliwości												
Stopa dyskontowania (koszty i wyniki)	min	■	■	■	■	22,31	19,03	3,28	■	-69%	■	■
	max	■	■	■	■	11,14	9,82	1,32	■	27%	■	■
Odsetek późnych nawrotów odległych	min	■	■	■	■	13,34	11,52	1,82	■	-15%	■	■
	max	■	■	■	■	-	-	-	■	-	■	■
Czas trwania efektu klinicznego dla T-DM1	min	■	■	■	■	13,24	11,60	1,64	■	5%	■	■
	max	■	■	■	■	13,31	11,60	1,71	■	-5%	■	■
Odsetek pacjentek wyleczonych po 10 latach	min	■	■	■	■	13,20	11,52	1,68	■	0%	■	■
	max	■	■	■	■	13,35	11,67	1,68	■	0%	■	■
Udziały produktów biopodobnych (trastuzumab)	min	■	■	■	■	13,27	11,60	1,68	■	4%	■	■
	max	■	■	■	■	13,27	11,60	1,68	■	-2%	■	■
Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości												
Rodzaj krzywej parametrycznej iDFS		■	■	■	■	12,90	11,16	1,74	■	-11%	■	■
Korekta użyteczności ze względu na wiek		■	■	■	■	13,08	11,44	1,64	■	2%	■	■

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Wariant	Koszt (T-DM1)	w tym koszt Kadcyła	Koszt (TRAS)	Różnica kosztów	QALY (T-DM1)	QALY (TRAS)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Kadcyła 100	Progowa CZN Kadcyła 160
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (<i>Rautalin 2017</i>)	■	■	■	■	14,07	12,28	1,79	■	-6%	■	■
Zwiększone koszty leczenia choroby zaawansowanej	■	■	■	■	13,27	11,60	1,68	■	-10%	■	■
Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby	■	■	■	■	13,34	11,72	1,61	■	-23%	■	■
Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby	■	■	■	■	13,24	11,52	1,72	■	13%	■	■
Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby	■	■	■	■	13,32	11,67	1,65	■	-9%	■	■
Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby	■	■	■	■	13,22	11,51	1,71	■	9%	■	■
Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii leczenia zaawansowanego na podstawie leczenia wykorzystywanego w tej linii	■	■	■	■	13,23	11,53	1,71	■	12%	■	■
Rzeczywiste dawkowanie leków w terapii adiuwantowej	■	■	■	■	13,27	11,60	1,68	■	-8%	■	■
Całkowite wykluczenie leku Kadcyła z leczenia choroby zaawansowanej	■	■	■	■	13,27	11,60	1,68	■	26%	■	■

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

W większości testowanych wariantów analizy wrażliwości wyniki nie odbiegały znacząco od wyników wariantu podstawowego (zmienność ICUR wyniosła w nich <20%). Wariantami o większym wpływie na wyniki były:

- Wariant zmieniający stopy dyskonta: nieuwzględnienie dyskontowania w modelu doprowadziło do znacznego spadku wartości ICUR o prawie 70% (wyniósł on w tym wariacie [REDACTED]), zaś wyrównanie stóp dyskontowych kosztów i efektów zdrowotnych (do 5% rocznie) zwiększyło wartość ICUR o 27%. Czułość modelu na przyjęte stopy dyskontowe związana jest z długim horyzontem czasowym (51 lat) oraz faktem, że większość kosztów modelu generowana jest na początku okresu modelowania (w trakcie leczenia adjuwantowego), zaś inkrementalny efekt zdrowotny ocenianej interwencji generowany jest w całym horyzontie czasowym modelu,
- Wariant, w którym zmniejszono prawdopodobieństwo progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby: w tym wariacie wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] (23% mniej niż w analizie podstawowej). Wrażliwość modelu na tę zmienną ma związek z różnicami w postępowaniu terapeutycznym w przypadku wczesnego nawrotu u pacjentki w zależności od zastosowania w leczeniu adjuwantowym koniugatu trastuzumab emtanzyna bądź klasycznego trastuzumabu. Po zastosowaniu leku Kadcyła w leczeniu adjuwantowym pacjentki po wystąpieniu u nich wczesnej wznowy będą leczone z wykorzystaniem standardowej chemioterapii (docetaksel), zaś w przypadku terapii adjuwantowej trastuzumabem, w takiej sytuacji pacjentki będą leczone po wczesnej wznowie lekiem Kadcyła ([REDACTED]), lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną ([REDACTED]) bądź standardową chemioterapią (10% pacjentek). Zmniejszenie prawdopodobieństw progresji we wczesnych nawrotach choroby ma wpływ na wyniki modelu poprzez asymetryczne zwiększenie kosztów w ramieniu TRAS ([REDACTED]) w stosunku do ramienia T-DM1 ([REDACTED]).
- Wykluczenie kosztów leku Kadcyła z leczenia choroby zaawansowanej zarówno w ramieniu T-DM1 jak i TRAS doprowadziło do wzrostu inkrementalnych kosztów z [REDACTED] w wariacie podstawowym do [REDACTED] i w konsekwencji do wzrostu wartości wskaźnika ICUR o 26% do wartości [REDACTED]. W ramieniu trastuzumabu leku Kadcyła podawany jest w pierwszej linii leczenia wczesnych wznów oraz drugiej linii leczenia późnych wznów choroby, podczas gdy w ramieniu T-DM1 jest on stosowany jedynie w tej drugiej sytuacji. Terapia zaawansowanego raka piersi

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

z wykorzystaniem leku Kadcyła jest droższa od terapii lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną, na którą przechodzą udziały leku Kadcyła w rozważanym wariantcie, co uzasadnia wzrost kosztów inkrementalnych w przypadku jej wykluczenia z leczenia zaawansowanego. Należy podkreślić, że jest to wariant konserwatywny i nierealistyczny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Pozostałe warianty analizy wrażliwości charakteryzowały się mniejszą zmiennością, a w szczególności nie doprowadziły do zmian we wnioskowaniu z analizy podstawowej – we wszystkich lek Kadcyła pozostawał interwencją droższą i skuteczniejszą niż trastuzumab w leczeniu adjuwantowym.

8.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant		Koszt (T-DM1)	w tym koszt Kadcyła	Koszt (TRAS)	Różnica kosztów	QALY (T-DM1)	QALY (TRAS)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Kadcyła 100	Progowa CZN Kadcyła 160
Podstawowy		■	■	■	■	13,27	11,60	1,68	■	-	■	■
Warianty jedno- oraz dwukierunkowej analizy wrażliwości												
Stopa dyskontowania (koszty i wyniki)	min	■	■	■	■	22,31	19,03	3,28	■	-55%	■	■
	max	■	■	■	■	11,14	9,82	1,32	■	27%	■	■
Odsetek późnych nawrotów odległych	min	■	■	■	■	13,34	11,52	1,82	■	-10%	■	■
	max	■	■	■	■	-	-	-	■	-	■	■
Czas trwania efektu klinicznego dla T-DM1	min	■	■	■	■	13,24	11,60	1,64	■	3%	■	■
	max	■	■	■	■	13,31	11,60	1,71	■	-3%	■	■
Odsetek pacjentek wyleczonych po 10 latach	min	■	■	■	■	13,20	11,52	1,68	■	0%	■	■
	max	■	■	■	■	13,35	11,67	1,68	■	0%	■	■
Udziały produktów biopodobnych (trastuzumab)	min	■	■	■	■	13,27	11,60	1,68	■	1%	■	■
	max	■	■	■	■	13,27	11,60	1,68	■	0%	■	■
Rodzaj krzywej parametrycznej iDFS												
Rodzaj krzywej parametrycznej iDFS		■	■	■	■	12,90	11,16	1,74	■	-6%	■	■
Korekta użyteczności ze względu na wiek												
Korekta użyteczności ze względu na wiek		■	■	■	■	13,08	11,44	1,64	■	2%	■	■

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Wariant	Koszt (T-DM1)	w tym koszt Kadcyła	Koszt (TRAS)	Różnica kosztów	QALY (T-DM1)	QALY (TRAS)	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Kadcyła 100	Progowa CZN Kadcyła 160
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (<i>Rautalin 2017</i>)	████	████	████	████	14,07	12,28	1,79	████	-6%	████	████
Zwiększone koszty leczenia choroby zaawansowanej	████	████	████	████	13,27	11,60	1,68	████	-3%	████	████
Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby	████	████	████	████	13,34	11,72	1,61	████	-4%	████	████
Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby	████	████	████	████	13,24	11,52	1,72	████	2%	████	████
Zmniejszone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby	████	████	████	████	13,32	11,67	1,65	████	-1%	████	████
Zwiększone prawdopodobieństwa progresji oraz zgonu w późnych nawrotach choroby	████	████	████	████	13,22	11,51	1,71	████	1%	████	████
Prawdopodobieństwo zgonu w drugiej linii leczenia zaawansowanego na podstawie leczenia wykorzystywanego w tej linii	████	████	████	████	13,23	11,53	1,71	████	2%	████	████
Rzeczywiste dawkowanie leków w terapii adiuwantowej	████	████	████	████	13,27	11,60	1,68	████	-4%	████	████
Całkowite wykluczenie leku Kadcyła z leczenia choroby zaawansowanej	████	████	████	████	13,27	11,60	1,68	████	7%	████	████

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

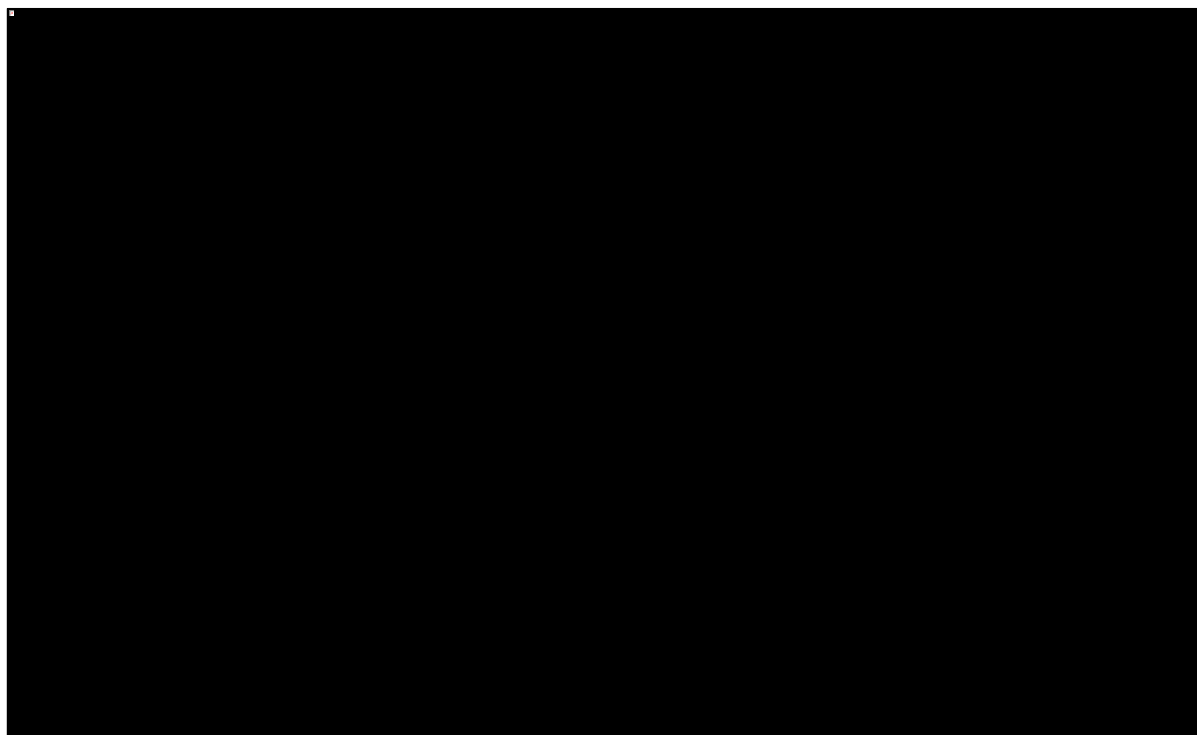
w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Zmiany w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Kadcyła są analogiczne, jak w wariancie z uwzględnieniem RSS. Jediną różnicą pomiędzy tymi wariantami, występującą ze względu na wyższą różnicę w kosztach inkrementalnych pomiędzy porównywanymi interwencjami w wariancie bez uwzględnienia RSS, jest mniejsza czułość modelu w zakresie zmian procentowych wartości wskaźnika ICUR.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Wykres 15. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).

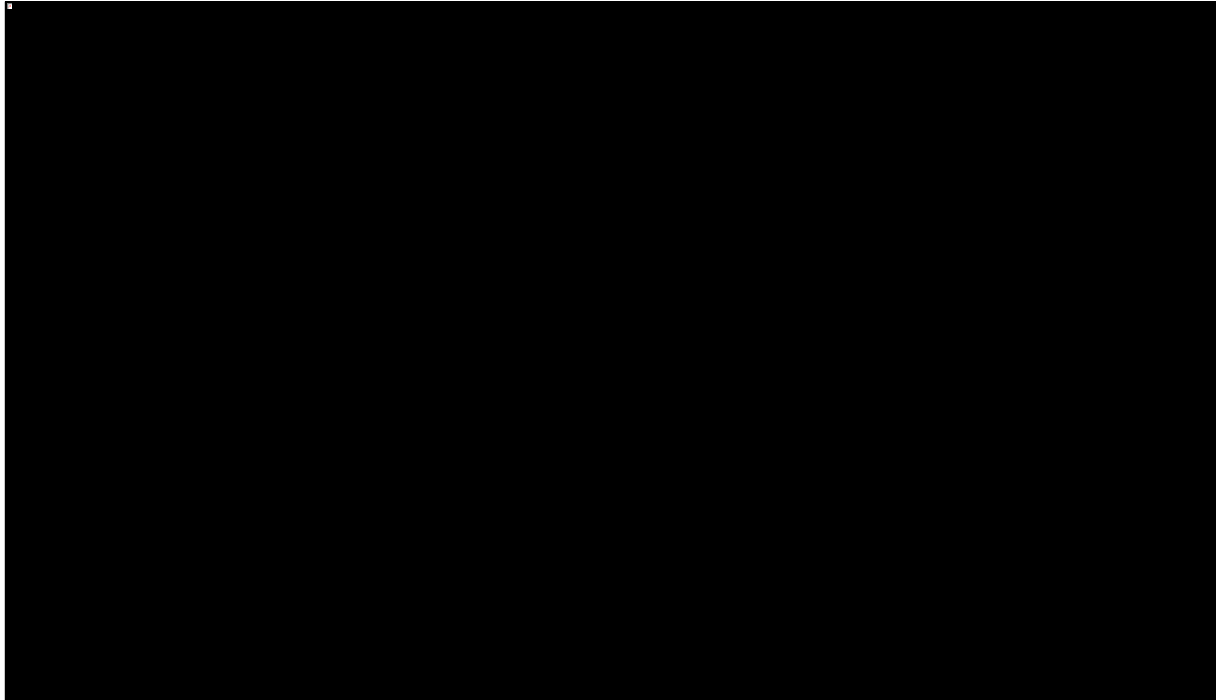


Zaobserwowano znaczny rozrzut inkrementalnych efektów zdrowotnych (QALY), wynikający głównie z dwóch powodów:

- Znaczej ilości parametrów uwzględnionych w analizie probabilistycznej, przez co iteracje, w których jednocześnie skrajne wartości przyjęło kilka z nich, znacząco odstają od wartości średniej,
- Uwzględnienia w analizie probabilistycznej parametrów krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących iDFS z badania *KATHERINE*, które mają znaczący, silnie nieliniowy wpływ na wyniki analizy. Dodatkowo, fakt, że parametry krzywej ocenianej interwencji oraz komparatora losowane są jako zmienne niezależne zaburza interpretacje wyników, gdyż w rzeczywistości parametry te cechują się, prawdopodobnie znaczącą, korelacją.

Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (Wykres 16), wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Kadcyła w skojarzeniu z trastuzumabem jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED], z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

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 Kadcyła.

Tabela 50. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

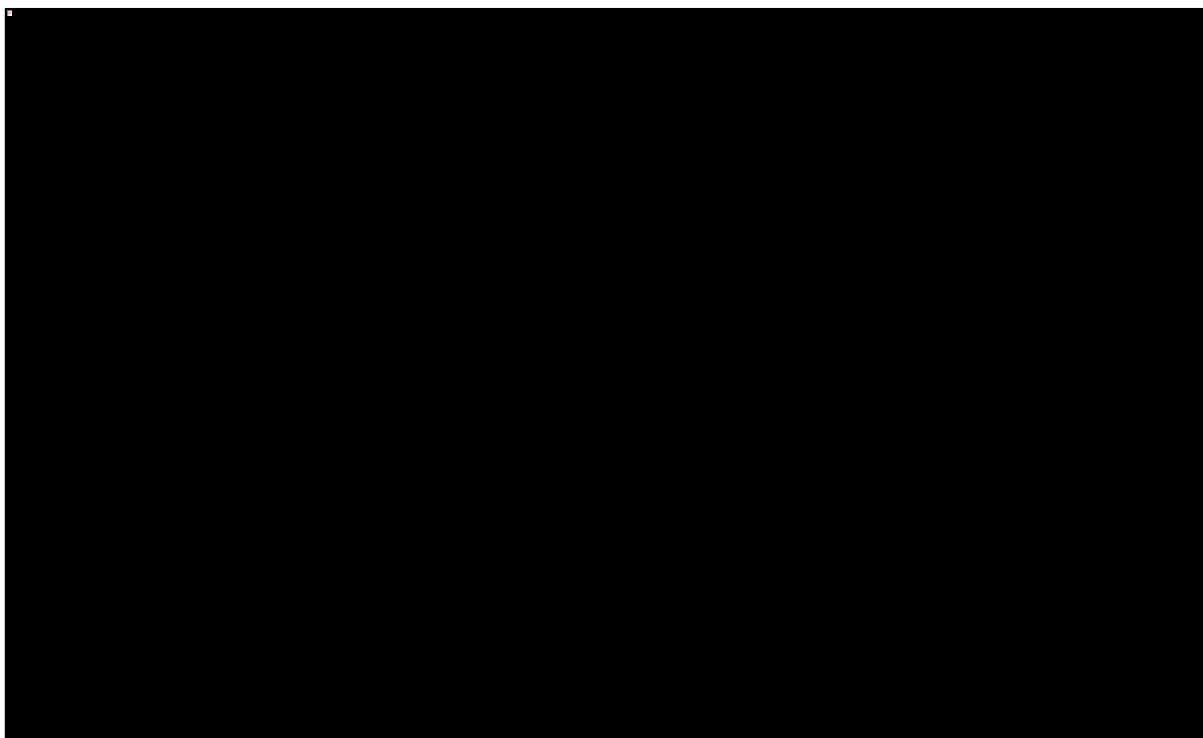
Kategoria	T-DM1	TRAS	Inkrementalne (T-DM1 vs TRAS)
Koszty całkowite: Średnia (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY: Średnia (95% CI)	13,243 QALY (8,961; 16,014)	11,579 QALY (7,668; 14,063)	1,664 QALY (0,959; 2,364)
ICUR		[REDACTED] zł/QALY	

Podobnie jak w wariantcie z RSS, niepewność wyników zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (Wykres 17).

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

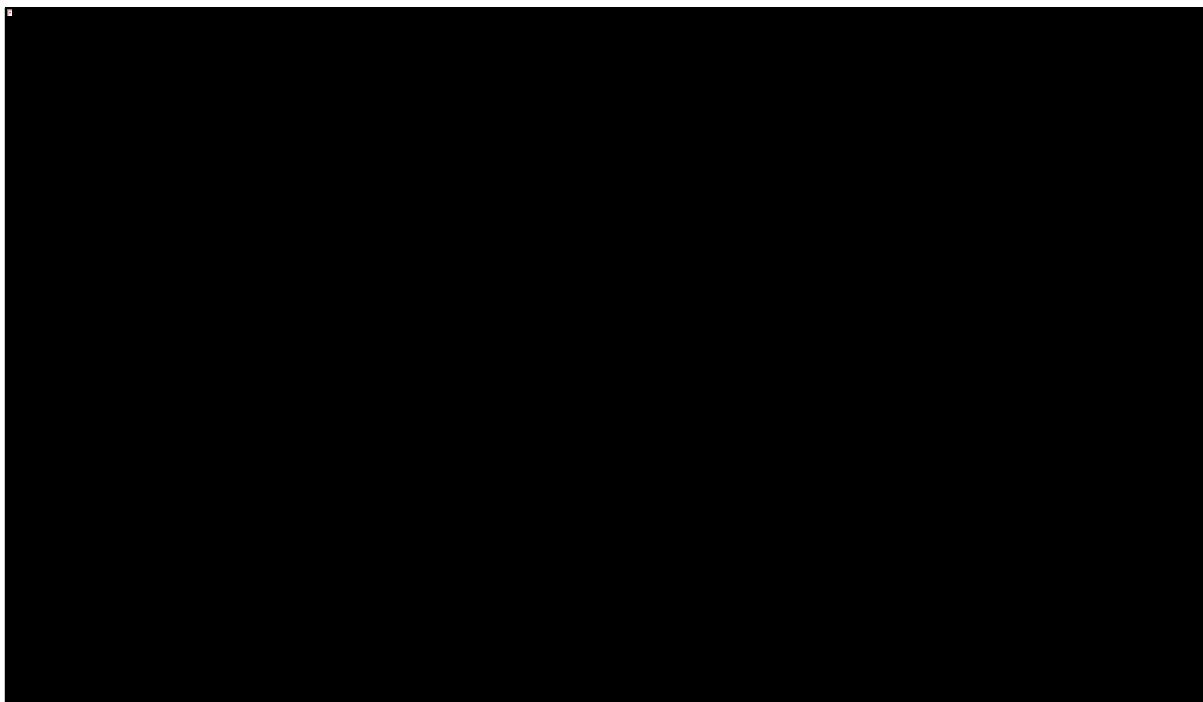
w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Wykres 17. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS).



Krzywą akceptowalności kosztów-efektywności w wariancie bez RSS przedstawia Wykres 18.

Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).



Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY), wnioskowana interwencja jest kosztowo-efektywna z prawdopodobieństwem [REDACTED] bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

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:

Arbitralne korekty krzywych iDFS

Krzywe parametryczne dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera czasu przeżycia bez choroby inwazyjnej (iDFS) wyznaczonych w badaniu *KATHERINE* pozwoliły na ekstrapolację wyników badania z medianą okresu obserwacji równą 41,4 miesięcy w ramieniu T-DM1 i 40,9 miesięcy w ramieniu trastuzumabu, na horyzont czasowy przyjęty w analizie (51 lat). Ze względu na skalę tej ekstrapolacji, która przekłada się na znaczącą niepewność kluczowego parametru modelu, jakim jest tempo nawrotów choroby, autorzy modelu globalnego przeprowadzili dodatkową analizę walidacyjną opartą o badania *HERA* (z 11 letnim okresem obserwacji) oraz *BCIRG006* (z 10 letnim okresem obserwacji), jej omówienie przedstawiono w Rozdziale 4.6.2 (str. 32).

Konsekwencją przeprowadzonej analizy były dwie korekty krzywych parametrycznych, mające na celu uchwycenie w modelu ważnych czynników długoterminowych, które nie są możliwe do uwzględnienia na podstawie samych danych z badania *KATHERINE*. Pierwsza korekta polega na przyjęciu, że pewien odsetek pacjentek będzie całkowicie wyleczonych i w konsekwencji nie będzie narażony na ewentualny nawrót choroby. Odsetek ten rośnie liniowo od 0% po trzech latach do 95% po dziesięciu. Korekta ta pozwala na dodatkowe obniżenie tempa nawrotów w okresie ekstrapolacji poza okres obserwacji w badaniu *KATHERINE*, co jest spójne z tendencjami zaobserwowanymi zarówno w badaniu *HERA*, jak i *BCIRG006*. Druga z korekt miała na celu ograniczenie w czasie efektu inkrementalnego koniugatu trastuzumab emtanzyna. Przyjęto, że będzie on trwał dziesięć lat od zakończenia leczenia. Założenia te zostały zweryfikowane i zaakceptowane przez niezależny zespół ekspercki *ERG* działający przy brytyj-

skiej agencji *NICE* w ramach oceny koniugatu trastuzumab emtanzyna w leczeniu adjuwantowym (*NICE TA569*).

Przyjęte założenia odnośnie korekty czasu przeżycia bez choroby inwazyjnej mają poważne uzasadnienie i były już wcześniej wykorzystywane w analizach dotyczących ocen technologii medycznych na Świecie (przykładowo podczas oceny pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej przez brytyjską agencję *NICE* (*NICE TA424*), niemniej należy zwrócić uwagę na ich arbitralny charakter, w szczególności w doborze wartości parametrów, co może stanowić pewne ograniczenie analizy.

Skuteczność leczenia w chorobie zaawansowanej

W modelu, w fazie choroby zaawansowanej (przerzutowej), przeżycie pacjenta oszacowano na podstawie badań interwencji stosowanych w jej leczeniu. Przyjęte udziały poszczególnych technologii medycznych w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej mają więc wpływ nie tylko na koszty, ale i efekty zdrowotne osiągnięte w modelu.

Łączenie wyników różnych badań w jednym modelu związane jest z wieloma ograniczeniami, chociażby dotyczącymi porównywalności pomiędzy populacjami pacjentów w tych badaniach. Niemniej wyniki badania *KATHERINE*, wykorzystywanego jako główne źródło dla fazy przed nawrotem choroby nie mogą być ekstrapolowane na fazę po nawrotową, co uzasadnia konieczność uwzględnienia wyników innych badań.

Jednocześnie w modelu uwzględniono jedynie efektywność terapii stosowanych w pierwszej linii choroby zaawansowanej i koszty pierwszej oraz drugiej linii. Pominięcie efektywności drugiej linii leczenia ma na celu utrzymanie poziomu skomplikowania modelu ekonomicznego na rozsądnym poziomie, a także uniknięcia przyjmowania kolejnych, wysoce niepewnych założeń.

Rozróżnienie iDFS a DFS jako kluczowego parametru efektywności klinicznej

W analizie głównym efektem zdrowotnym różniącym obie interwencje jest czas przeżycia wolnego od nawrotów choroby. Do jego zamodelowania wykorzystano główny punkt końcowy badania *KATHERINE*, czyli czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS). Alternatywnie można by go zastąpić czasem przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS), jednak zdaniem autorów modelu globalnego nie miałyby to znaczącego wpływu na wyniki analizy, gdyż wyniki badania *KATHERINE* w zakresie obu tych punktów końcowych są porównywalne, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 51. Zestawienie wyników badania *KATHERINE* (iDFS, DFS).

	Trastuzumab emtanzyna	Trastuzumab
Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS)		
Ilość zdarzeń (%)	91 (12,2%)	165 (22,2%)
3-letnie odsetki bez zdarzeń [95% CI]	88,27% [CI: 85,81 – 90,72%]	77,02% [CI: 73,78 – 80,26%]
Hazard względny [95% CI]	0,50 [CI: 0,39 – 0,64]	
Czas przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS)		
Ilość zdarzeń (%)	98 (13,2%)	167 (22,5%)
3-letnie odsetki bez zdarzeń [95% CI]	87,41% [CI: 84,88 – 89,93%]	76,89% [CI: 73,65 – 80,14%]
Hazard względny [95% CI]	0,53 [CI: 0,41 – 0,68]	

10 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny efektywności kosztów zastosowania T-DM1 (produkt leczniczy Kadcyła) u dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi w leczeniu adiuwantowym.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- 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*).

Analiza ekonomiczna przyjęła formę analizy koszty-użyteczność, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Ocenianą interwencją był trastuzumab emtanzyna (Kadcyła), a jako komparator przyjęto trastuzumab, aktualnie refundowany w rozważanym wskazaniu w ramach programu B.9 (*MZ 20/12/2019*). W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *KATHERINE*, ocenianą interwencję porównano bezpośrednio (*head-to-head*) z przyjętym w analizie komparatorem, co pozwoliło na wiarygodne porównanie obu terapii w ramach przeprowadzonego modelowania.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednej uśrednionej pacjentki w horyzoncie dożywotnim. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji, związane przeżyciem bez choroby inwazyjnej, ewentualnym nawrotem nieprzerzutowym, chorobie zaawansowanej (rozległej) oraz zgonem pacjentki. Przyjęte stany zdrowia w sposób realny odwzorowują przebieg życia chorego na raka piersi. Struktura modelu była wcześniej wykorzystywana w modelowaniu przebiegu przeżycia pacjentek z wczesnym rakiem piersi i przeszła pozytywnie walidację przez światowe agencje oceny technologii medycznych, takie jak np. NICE (*NICE TA424*, *NICE TA569*).

Ze względu na dostępność bardziej skutecznych niż stosowane w badaniu *KATHERINE* technologii medycznych w leczeniu choroby zaawansowanej w warunkach rzeczywistej praktyki, w analizie podstawowej przebieg przeżycia pacjentek po doświadczeniu przerzutów choroby oparto dostępne wyniki badań klinicznych dla tych interwencji, czyli o badania *EMILIA* (dla nawrotów wczesnych), *CLEOPATRA* (dla pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem i chemioterapią w chorobie zaawansowanej) oraz *M77001* (dla chemioterapii w chorobie 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. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w kosztach całkowitych leczenia raka piersi.

W analizie kosztów uwzględniono wszystkie najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki standardowej, koszty dalszego leczenia po nawrocie choroby, koszty opieki terminalnej. Najważniejszymi kategoriami kosztowymi są koszty lekowe leczenia adjuwantowego (Kadcyla vs. trastuzumab) oraz koszty leczenia choroby zaawansowanej. W oszacowaniu kosztów jednostkowych wykorzystano w miarę możliwości najbardziej aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, a zużycie najważniejszych zasobów (długość leczenia, częstość AEs,

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

struktura dalszego aktywnego leczenia po progresji) określono w oparciu o badania *KATHERINE* oraz *HERA*.

Modyfikacja parametrów w zadanym zakresie zmienności w ramach jedno- i wielokierunkowej (scenariuszowej) analizy wrażliwości doprowadziła w większości wariantów do zmian wartości wskaźnika ICUR w tolerowalnym zakresie +/- 20% wartości z analizy podstawowej. Parametrami, na których zmianę model był najbardziej wrażliwy, były stopy dyskontowania, prawdopodobieństwo progresji i zgonu we wczesnych nawrotach choroby oraz wykluczenie kosztów leku Kadcyła stosowanego w chorobie zaawansowanej (udziały terapii Kadcyła przypisano w tym wariantcie terapii skojarzonej lapatynibem i kapecytabiną). W analizie wrażliwości z uwzględnieniem RSS wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych oraz wariant, w którym zmniejszono prawdopodobieństwo progresji oraz zgonu we wczesnych nawrotach choroby uległy znacznemu obniżeniu - wartości ICUR wyniosły w nich odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED]. Zastąpienie leku Kadcyła stosowanego w chorobie zaawansowanej terapią skojarzoną lapatynibem i kapecytabiną doprowadziło zaś do wzrostu wartości wskaźnika ICUR do [REDACTED].

Przeprowadzono walidację zewnętrzną modelu, w której porównano 10-letnie odsetki iDFS oraz OS wyznaczone w ramieniu komparatora (trastuzumabu) z wynikami obserwacji długookresowej w badaniach *HERA* oraz *BCIRG006*. Wyniki walidacji opisano w Rozdziale 5.3. Wskazują one, że modelowanie jest względnie zgodne z wynikami przedstawionymi w tych badaniach, co ma kluczowe znaczenie w kontekście przyjętych w modelu założeń oraz jego struktury, w ramach której przeprowadzono modelowanie przeżycia pacjentki w znaczącym okresie czasowym, począwszy od rozpoczęcia leczenia w ramach terapii adiuwantowej, aż do drugiej linii leczenia w ramach choroby zaawansowanej.

Punktowe oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości były bardzo zbliżone do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej, jednak rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazuje na względnie dużą niepewność oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej interwencji. Wyznaczony przedział ufności (dla $\alpha = 0,05$) wyniósł 0,947 – 2,359 QALY. Wysoka zmienność jest pochodną uwzględnienia w analizie probabilistycznej parametrów krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących iDFS z badania *KATHERINE*, które mają znaczący, silnie nieliniowy wpływ na wyniki analizy. Dodatkowo, fakt, że parametry krzywej ocenianej interwencji oraz komparatora losowane są jako zmienne niezależne zaburza interpretacje wyników, gdyż w rzeczywistości parametry te cechują się, prawdopodobnie znaczącą, korelacją.

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono analizę HTA ocenianą przez kanadyjską agencję CADTH oraz trzy analizy użyteczności kosztów dostępne w postaci abstraktów konferencyjnych (braku publikacji pełnotekstowej), gdzie ocenianą interwencję stanowiło zastosowanie T-DM1 w leczeniu adiuwantowym raka piersi: w Stanach Zjednoczonych (*Goertz 2019*), we Francji (*Gherardi 2019*) i w Brazylii (*Filho 2019*). We wszystkich odnalezionych analizach, terapia T-DM1 była strategią wysoce efektywną kosztowo względem standardowego trastuzumabu, a w analizach kanadyjskiej i amerykańskiej, Kadcyła była strategią dominującą, tj. interwencją mniej kosztowną i bardziej skuteczną od terapii opcjonalnej (TRAS). Porównanie kosztów między polską a zagranicznymi analizami jest trudne, co wynika z różnic w kosztach jednostkowych leków i świadczeń oraz różnej praktyki klinicznej w zakresie leczenia wznów raka piersi. Inkrementalny efekt zdrowotny T-DM1 w odnalezionych badaniach zawierał się w zakresie od 1,79 do 2,15 QALY; dla porównania, zysk netto ocenianej interwencji w analizie polskiej wyniósł 1,68 QALY. Oszacowanie uzyskane w niniejszej analizie można zatem traktować jako konserwatywne.

Ze względu na ograniczony opis metodyki w abstrakcie konferencyjnym *Filho 2019* trudno zestawiać ze sobą opisane w nich wyniki z wynikami niniejszej analizy, wobec czego uznano go za źródło niskiej wiarygodności i odstąpiono od szczegółowego porównywania jego wyników z wynikami przeprowadzonej analizy.

11 Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że trastuzumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym u dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od monoterapii trastuzumabem. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i znajduje się [REDACTED] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, ustalonego na poziomie 147 tys. zł/QALY. Zastosowanie leczenia z udziałem produktu Kadcyła prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 1,68 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości średnio [REDACTED] na jedną pacjentkę w horyzoncie dożywotnym (w wariancie z RSS).

Aktualnie w Polsce chorzy na raka piersi we wczesnym stadium mają dostęp jedynie do terapii adiuwantowej z wykorzystaniem trastuzumabu. Populacja docelowa dla leku Kadcyła, czyli pacjentki z udokumentowaną w pooperacyjnym raporcie patomorfologicznym obecnością raka inwazyjnego w piersi i/lub przerzutów w węzłach chłonnych, jest populacją podwyższonego ryzyka wznowy i w konsekwen-

cji szybciej progresującą do stadium zaawansowanego (uogólnionego) choroby. Refundacja leku Kadcyła w tej populacji jest nie tylko opłacalna z punktu widzenia wskaźników ekonomicznych takich jak np. ICUR, ale również stanowi odpowiedź na potrzeby zdrowotne pacjentek prowadząc do zarówno przedłużenia życia pacjentek – średnio o ponad 4 lata życia, ale i poprawy jakości ich życia poprzez przedłużenie czasu spędzanego przez nie w stanach o niskiej aktywności choroby.

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

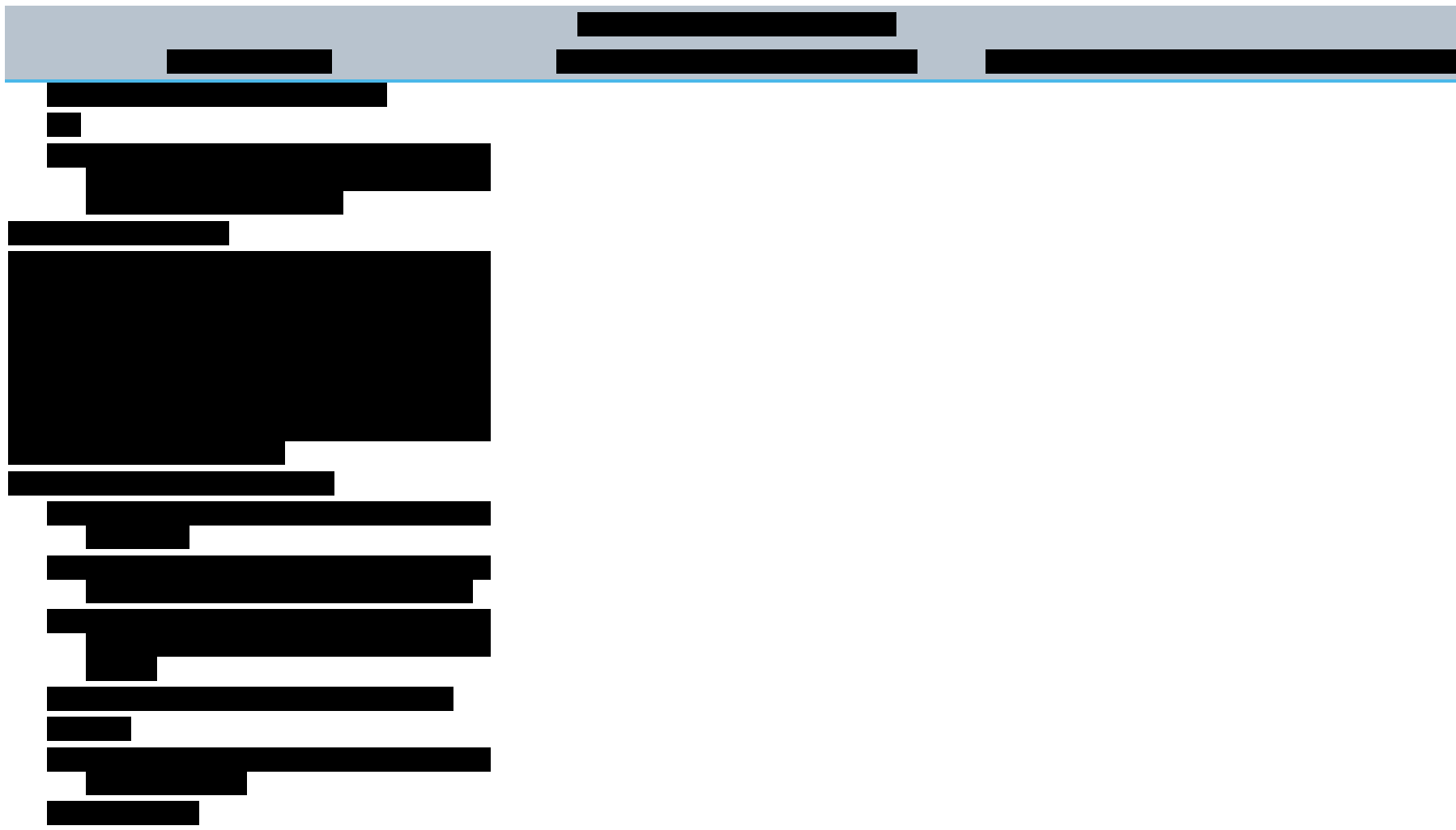
Tabela 52. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2



Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

12.3 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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

12.4 Struktura sprzedaży poszczególnych wielkości fiolek Kadcyła

Tabela 55. Udział fiolek 100 i 160 mg w łącznej sprzedaży produktu Kadcyła.

Produkt leczniczy	Liczba sprzedanych fiolek *	Udział w liczbie fiolek T-DM1 [zł]
Kadcyła® 100 mg	■	■
Kadcyła® 160 mg	■	■

* łącznie w okresie od stycznia 2013 do września 2015 r., w następujących krajach: Szwajcaria, Holandia, Austria, Czechy, Polska, Węgry, Niemcy, Słowacja, Chorwacja, Rumunia, Litwa, Estonia, Izrael, Włochy, Hiszpania, Belgia, Francja, Dania, Portugalia, Szwecja, Grecja, Finlandia, Norwegia, Wielka Brytania, Irlandia.

Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Kadcyła (program lekowy B.9).	17
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu leczenia pooperacyjnego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.	18
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym raka piersi – Pubmed.	19
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym raka piersi – Embase.	20
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kadcyła w leczeniu adiuwantowym raka piersi – Cochrane Library.	20
Tabela 6. Charakterystyka metodyki i wyniki analiz włączonych do przeglądu.	23
Tabela 7. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej <i>CADTH 2020</i> .	25
Tabela 8. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.	32
Tabela 9. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących iDFS.	33
Tabela 10. Ilość oraz podział zdarzeń iDFS w badaniu <i>KATHERINE</i> .	39
Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>KATHERINE</i> .	48
Tabela 12. Porównanie odsetków pacjentek kontynuujących terapię w kolejnych cyklach leczenia.	50
Tabela 13. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem leczenia raka piersi.	52
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia raka piersi.	52
Tabela 15. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.	54
Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia (analiza podstawowa).	64
Tabela 17. Użyteczność w populacji ogólnej (za <i>Golicki 2017</i>).	65
Tabela 18. Cena jednostkowa produktu Kadcyła.	66
Tabela 19. Cena jednostkowa trastuzumabu.	68
Tabela 20. Koszt trastuzumabu / cykl (leczenie podtrzymujące).	68
Tabela 21. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego.	69
Tabela 22. Koszt podania leków w schematach PERT+TRAS lub TRAS.	70
Tabela 23. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi (zał. 2 do <i>NFZ 160/2019</i>).	70
Tabela 24. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.	71
Tabela 25. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.	72
Tabela 26. Świadczenia ambulatoryjne związane z monitorowaniem raka piersi.	73

Tabela 27. Koszty monitorowania w stanach zdrowotnych.....	74
Tabela 28. Koszt leczenia wznowy miejscowej – leczenie chirurgiczne.	75
Tabela 29. Koszt leczenia wznowy miejscowej – uzupełniająca RTH.....	76
Tabela 30. Czas leczenia i dawkowanie w uwzględnionych schematach leczenia mBC.	78
Tabela 31. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w leczeniu systemowym mBC.	79
Tabela 32. Świadczenia związane z monitorowaniem i diagnostyką podczas leczenia wznowy uogólnionej.....	80
Tabela 33. Koszt jednostkowej terapii w uwzględnionych schematach leczenia mBC.....	81
Tabela 34. Kalkulacja średniego kosztu pierwszej i drugiej linii leczenia mBC w przeliczeniu na miesiąc terapii.	81
Tabela 35. Koszty opieki w stanie terminalnym.....	82
Tabela 36. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie iDFS w porównaniu z badaniami <i>HERA</i> oraz <i>BCIRG006</i>	84
Tabela 37. Walidacja zewnętrzna modelu w zakresie OS w porównaniu z badaniami <i>HERA</i> oraz <i>BCIRG006</i>	85
Tabela 38. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	86
Tabela 39. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości.	88
Tabela 40. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.....	89
Tabela 41. Rozkłady parametryczne przyporządkowane zmiennym w modelu.	91
Tabela 42. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	93
Tabela 43. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	94
Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant z uwzględnieniem RSS.	95
Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS.	96
Tabela 46. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).	96
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	98
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	102
Tabela 49. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	105
Tabela 50. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	107
Tabela 51. Zestawienie wyników badania <i>KATHERINE</i> (iDFS, DFS).....	111
Tabela 52. Autorzy analizy ekonomicznej.	116
Tabela 53. Projekt programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) (ICD-10 C50)”.....	117
Tabela 54. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (<i>GUS 2019</i>).	120
Tabela 55. Udział fiolek 100 i 160 mg w łącznej sprzedaży produktu Kadcyla.....	122

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Kadcyła	22
Wykres 2. Schemat graficzny modelu farmakoekonomicznego leczenia wczesnego raka piersi.	30
Wykres 3. Krzywe przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS).....	34
Wykres 4. Porównanie krzywej parametrycznej ekstrapolującej 3-letni DFS z badania HERA do estymatorów K-M po okresie 11-letnie obserwacji.	35
Wykres 5. Zestawienie rocznego tempa nawrotów (mierzonych DFS) na podstawie badań klinicznych HERA oraz BCRIG006.	36
Wykres 6. Krzywe iDFS wykorzystane w modelu.	37
Wykres 7. Schemat modelowania czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej.	38
Wykres 8. Czas przeżycia po progresji choroby w badaniu HERA.....	40
Wykres 9. Schemat przeprowadzonego modelowania leczenia pacjentek po wczesnym nawrocie choroby.	42
Wykres 10. Schemat przeprowadzonego modelowania leczenia pacjentek po nieprzerzutowym nawrocie choroby.	44
Wykres 11. Miesięczne ryzyko zgonu w badaniach CLEOPATRA oraz M77001.	45
Wykres 12. Schemat modelowania ścieżki leczenia w chorobie zaawansowanej.	45
Wykres 13. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w modelu.	47
Wykres 14. Porównanie krzywych przeżycia całkowitego wyznaczonych w modelu z krzywymi Kaplana-Meiera z badania KATHERINE.	48
Wykres 15. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).....	106
Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).....	107
Wykres 17. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS).....	108
Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).....	108

Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2017** Rybocyklib (Kisqali) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting Sp. Z o.o. Kraków, listopad 2017.
- AE Perjeta 2017** ██████████ i wsp. Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków, 2017.
- AE Perjeta 2019** ██████████ i wsp. Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi z wysokim ryzykiem wznowy. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków 2019.
- AE Zytiga 2015** HealthQuest. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa, wrzesień 2015. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_\[octan_abirateronu\]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_[octan_abirateronu]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf), data dostępu: 18.12.2019.
- AKL Kadcyła 2020** ██████████ i wsp. Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2020.
- AOTMIT 2016** 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/>
- APD Kadcyła 2020** ██████████ i wsp. Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2020
- AWA Kadcyła 2019** 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.
- BIA Kadcyła 2018** ██████████ i wsp. Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. Aestimo s.c. Kraków, 2018.
- CADTH 2020** Trastuzumab Emtansine (Kadcyła) for Early Breast Cancer. pan-Canadian Oncology Drug Review. Initial Economic Guidance Report. January 3, 2020. Dostęp online: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10182TrastuzumabEmtansineEB_C_inEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_03Jan2020_final.pdf
- Cameron 2017** 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.
- Conner-Spady 2005** Conner-Spady BL, Cumming C, Nabholz 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.

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

- DGL 31/12/2019** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2019 r.
- DGL 28/06/2019** 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.
- 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.
- Filho 2019** Filho MFM, Aguiar PN, Haaland B, Del Giglio A, Lopes G. Efficacy and cost-effectiveness of HER2+ early breast cancer therapies. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37 Supplement 15.
- 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.
- Gherardi 2019** Gherardi A, Sellami R, Tehard B, Roze S. PCN122 Cost-Effectiveness Analysis Of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab For Women With Her2+ Adjuvant Breast Cancer In France. *Value in Health* (2019) 22 Supplement 3 (S459).
- Goertz 2019** Goertz H-P, Herrera-Restrepo O, Wehler E, Bilir P, Antao V, Singh Jhuti G. P6-13-01. Cost-effectiveness of ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) for the adjuvant treatment of patients with residual invasive HER2+ early breast cancer in the US. <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1758>
- 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 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#>
- GUS 29/10/2019** 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
- 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.
- 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. *Anticancer Res* 2014; 34(2):829-836

- Jackisch 2015** Jackisch C, Piccarta MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, DeAzambuja E, Castro Jr G, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, Mcfadden E, Leyland-Jones B, Bell B, Dowsett M, Cameron D. HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer – Final analysis. Abstrakt konferencyjny, 38 San Antonio Breast Cancer Symposium. Dostęp online: https://cancerres.aacrjournals.org/content/76/4_Supplement/PD5-01, data dostępu: 04.10.2019.
- 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.
- 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.
- 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, Szkultecka-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
- Marty 2005** Marty M, Cagnetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Antón A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
- 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.
- Moro-Valdezate 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-Valdezate 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 20/12/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r.
- NFZ 184/2019** ZARZĄDZENIE Nr 184/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NFZ 182/2019** ZARZĄDZENIE Nr 182/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 180/2019** ZARZĄDZENIE Nr 180/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 160/2019** ZARZĄDZENIE NR 160/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 26 listopada 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- NICE TA424** Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer [ID767]. Single Technology Appraisal. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta424/documents/committee-papers-2>, data dostępu: 04.10.2019.
- NICE TA569** Pertuzumab for adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer [ID1192]. Single Technology Appraisal. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/documents/committee-papers-3>, data dostępu: 04.12.2019.
- 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.
- Potemski 2015** Pod redakcją Potemski P, Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Leczenie wspomagające (aktualizacja na dzień 26.07.2015). Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf
- Prescott 2007** Prescott RJ, Kunkler IH, Williams LJ, King CC, Jack W, van der Pol M, Goh TT, Lindley R, Cairns J. A randomised controlled 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.
- PUO 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 2018** 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.
- 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, Giermerck 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, 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.
- Verma 2012** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783-91.
- 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.
- von Minckwitz 2019** von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine* 2019; 380(7):617-628.
- 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 2018** 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.