



IGNORANTIA NOCET

Enhertu[®] (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 21.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 21.11.2022 r. *Analiza ekonomiczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.52.2022.KO.3. Pierwotnie analiza została zakończona 18 lutego 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników;

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie.....	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy.....	14
5. Technika analityczna	15
6. Modelowanie.....	16
6.1. Struktura modelu dla porównania z LAP+KAP i T-DM1	17
6.1.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	19
6.1.2. Jakość życia w modelu Markowa.....	24
6.2. Struktura modelu dla porównania z chemioterapią (kapecytabina i winorelbina)	25
6.2.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	27
6.2.2. Jakość życia w modelu Markowa.....	30
6.3. Horyzont czasowy w modelu.....	31
6.4. Dyskontowanie	32
7. Analiza kosztów	33
7.1. Koszt leków.....	34
7.1.1. Dawkowanie leków.....	34
7.1.2. Ceny leków	35

7.2. Koszty przepisania i podania leków	38
7.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	39
7.4. Koszty kolejnej linii leczenia	41
7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	42
7.5.1. Zmniejszona liczba neutrofilów	42
7.5.1. Anemia	42
7.5.2. Neutropenia	43
7.5.1. Nudności	44
7.5.2. Zmęczenie	44
7.5.3. Leukopenia	45
7.5.4. Duszności	45
7.5.5. Gorączka neutropeniczna	45
7.5.6. Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie	45
7.5.7. Śródmiąższowa choroba płuc	47
7.5.8. Zmniejszona frakcja wyrzutowa	47
7.5.9. Zapalenie płuc	48
7.5.10. Wymioty	48
7.5.11. Neuropatia	49
7.5.12. Biegunka	49
7.5.13. PPE – zespół erytrodyzestenzji dłoniowo-podeszwowej	49
7.5.14. Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	50
7.5.15. Zwiększona aktywność aminotransferazy alaniniowej	50

7.5.16. Wysypka	50
7.6. Koszt leczenia paliatywnego	50
8. Założenia i dane wejściowe	51
9. Wyniki analizy	55
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	55
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	57
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	61
10.1. Analiza wartości skrajnych	61
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	73
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	75
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	76
12. Walidacja modelu	81
12.1. Walidacja wewnętrzna	81
12.2. Walidacja konwergencji	84
12.3. Walidacja zewnętrzna	84
13. Ograniczenia i założenia	84
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	86
15. Dyskusja	87
16. Załączniki	88
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	88
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	88
16.1.2. Strategia wyszukiwania	88

16.1.3. Selekcja badań.....	89
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	91
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	91
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	93
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	93
16.2.2. Strategia wyszukiwania.....	93
16.2.3. Selekcja badań.....	94
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	96
16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	96
16.3. Wyniki AIC i BIC	97
16.4. Częstości występowania działań niepożądanych uwzględnione w analizie	98
16.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	100
16.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100
17. Spis tabel	103
18. Spis rysunków.....	109
19. Bibliografia.....	111

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DOC	docetaksel
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	euro
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów

Skrót	Rozwinięcie
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KAP	kapecytabina
KM	Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LAP	lapatynib
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
TK	tomografia komputerowa
TRA	trastuzumab
T-DXd	trastuzumab derukstekan
T-DM1	trastuzumab emtanzyna
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WIN	winorelbina

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce Enhertu® (trastuzumab derukstekan) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z HER2+ przerzutowym rakiem piersi. Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie trastuzumab derukstekan porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. trastuzumab emtanzyna, lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną oraz chemioterapia (winorelbina i kapecytabina)

Do oceny opłacalności stosowania trastuzumabu derukstekanu względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. włączono do analizy:

- *eksperymentalne, jednoramienne badanie DESTINY-Breast01 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu derukstekanu;*
- *randomizowane badanie DESTINY-Breast03, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu względem trastuzumabu emtanzyny.*

[REDACTED]

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano modele Markowa dostarczone przez Wnioskodawcę. W modelach Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelach, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leku, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty opieki paliatywnej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted content]

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem, finansowanie trastuzumabu derukstekanu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie trastuzumabu derukstekanu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu raka piersi oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce trastuzumabu derukstekanu (Enhertu®) w leczeniu chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi Polsce.

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

Populacja:

- Dorośli z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi)

Interwencja:

- Trastuzumab derukstekan (T-DXd)

Komparatory:

- Trastuzumab emtanzyna (T-DM1)
- Lapatynib+Kapecytabina (LAP+KAP)
- Winorelbina (WIN)
- Kapecytabina (KAP)

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - lata życia,
 - lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanych do warunków polskich modelach otrzymanych od Wnioskodawcy, w których uwzględniono wyniki porównania pośredniego dla trastuzumabu derukstekanu względem komparatorów stosowanych w Polsce w terapii HER2-dodatniego raka piersi. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelach przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o modelach Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę ekstrapolację krzywych OS (patrz rozdział 7.4) uznano, że 25-letni horyzont

czasowy będzie wystarczający dla uchwycenia efektów terapii dla porównania z chemioterapią (kapecytabina i winorelbina) ze względu na uwzględnienie stosowania tych terapii na ostatniej linii leczenia (oczekiwane przeżycie chorych jest krótsze) natomiast dla porównania z trastuzumabem emtanzyna i LAP+KAP przyjęto 40-letni horyzont czasowy.

5. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego, a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorami oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatorów w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

6. Modelowanie

Ze względu na złożoność problemu zdrowotnego oraz uwzględnianie leczenia chorych na różnych liniach Analizę ekonomiczną oparto o dwa dostosowane do warunków polskich niejednorodnie modele Markowa otrzymane od Wnioskodawcy:

- 1) model porównujący T-DXd z T-DM1 i LAP+KAP bazujący na wynikach badania *DESTINY-Breast03* bezpośrednio porównującego T-XDd z T-DM1, zaś porównanie z LAP+KAP wykonano w oparciu o [REDACTED]
- 2) model porównujący T-DXd z WIN i KAP bazujący na wynikach badania *DESTINY-Breast01*. Model ten oparto o [REDACTED].

W zakresie konstrukcji i podstawowych założeń oba modele globalne są spójne, niemniej jednak ponieważ w modelach uwzględniono populacje chorych na różnym etapie leczenia, w odniesieniu do części parametrów konieczne było przyjęcie odrębnych założeń.

W przypadku badania *DESTINY-Breast01* mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 6 (zakres: 2 do 27). Chorzy otrzymali wcześniej schematy oparte na anty-HER2, w tym trastuzumab emtanzynę (100%), trastuzumab (100%) i pertuzumab (65,8%). Zatem jest to populacja bardziej odpowiadająca chorym stosującym chemioterapię na późniejszych liniach leczenia w Polskiej praktyce klinicznej. Badanie *DESTINY-Breast01* jest badaniem jednoramiennym, co oznacza brak bezpośredniego porównania z wynikami dla komparatorów.

Natomiast badanie *DESTINY-Breast03* zostało wybrane do porównań z T-DM1 oraz LAP+KAP ze względu na bezpośrednie porównanie z T-DM1 oraz lepsze dopasowanie populacji docelowej. W badaniu powyżej 70% chorych stosowało wcześniej 1. lub 2. linię leczenia, co bezpośrednio odpowiada populacji otrzymującej obecnie leczenie LAP+KAP/T-DM1 (stosowanych w 2 i 3 linii przerzutowego raka piersi HER2+) w ramach rzeczywistej polskiej praktyki klinicznej.

Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są

stałe w czasie. Wykorzystane niejednorodne modele Markowa odpowiadają takiemu przebiegowi choroby, ponieważ wykorzystana w nich macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

6.1. Struktura modelu dla porównania z LAP+KAP i T-DM1

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, podstawowy horyzont czasowy wynosi 40 lat (przy czym 1 rok to 365,25 dni¹), w którym to momencie ponad 99% pacjentów w ramieniu interwencji przeszło do stanu zdrowia – ZGON. Maksymalny wiek modelowany to 94 lata, zakładając początkowy wiek odzwierciedlający stan wyjściowy i 40-letni horyzont czasowy. Przyjęto cykl o długości 3 tygodni, aby uchwycić oraz odzwierciedlić zmiany w stanie zdrowia.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono trzy stany:

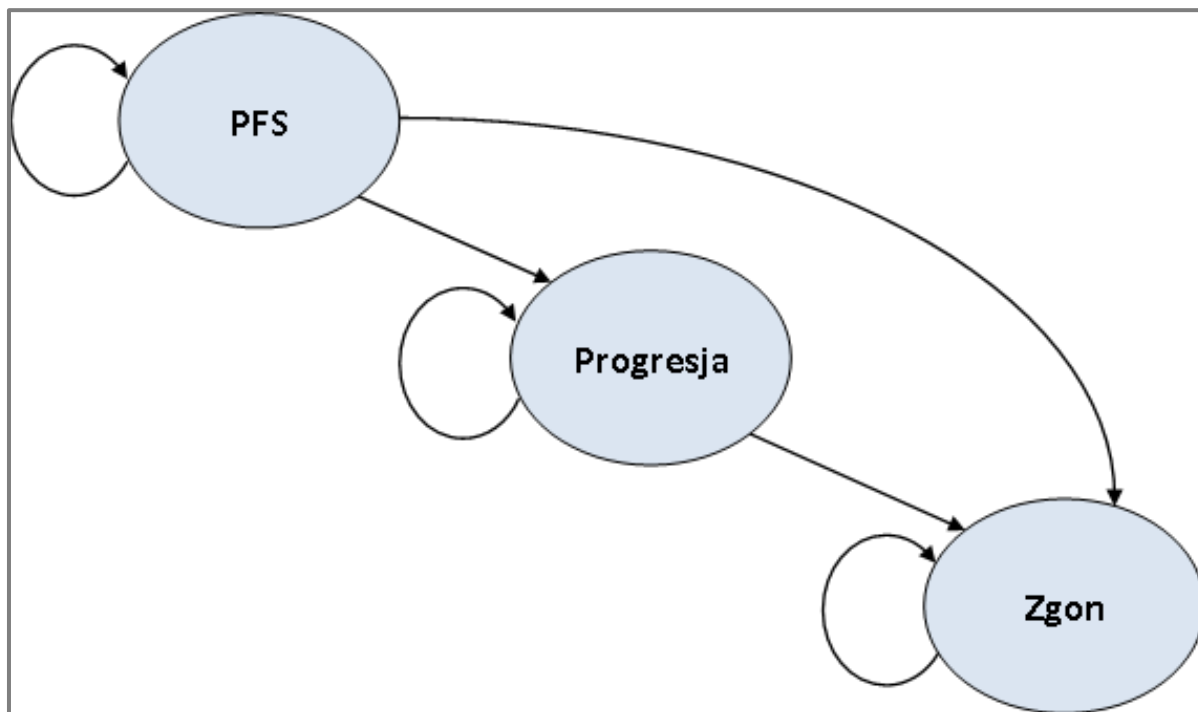
1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PROG),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 3-tygodniowych (cykl o takiej długości zapewnia, że model może uwzględnić różne harmonogramy dozowania w ramieniu komparatora i interwencji) w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić na początku każdego cyklu. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej dla porównania z LAP+KAP i T-DM1



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PROG) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan PROG jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu PROG ze stanu PFS. W stanie PROG chory otrzymuje leczenie i pozostaje w tym stanie lub umiera (stan ZGON).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. ze stanów PFS oraz PROG.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 8.

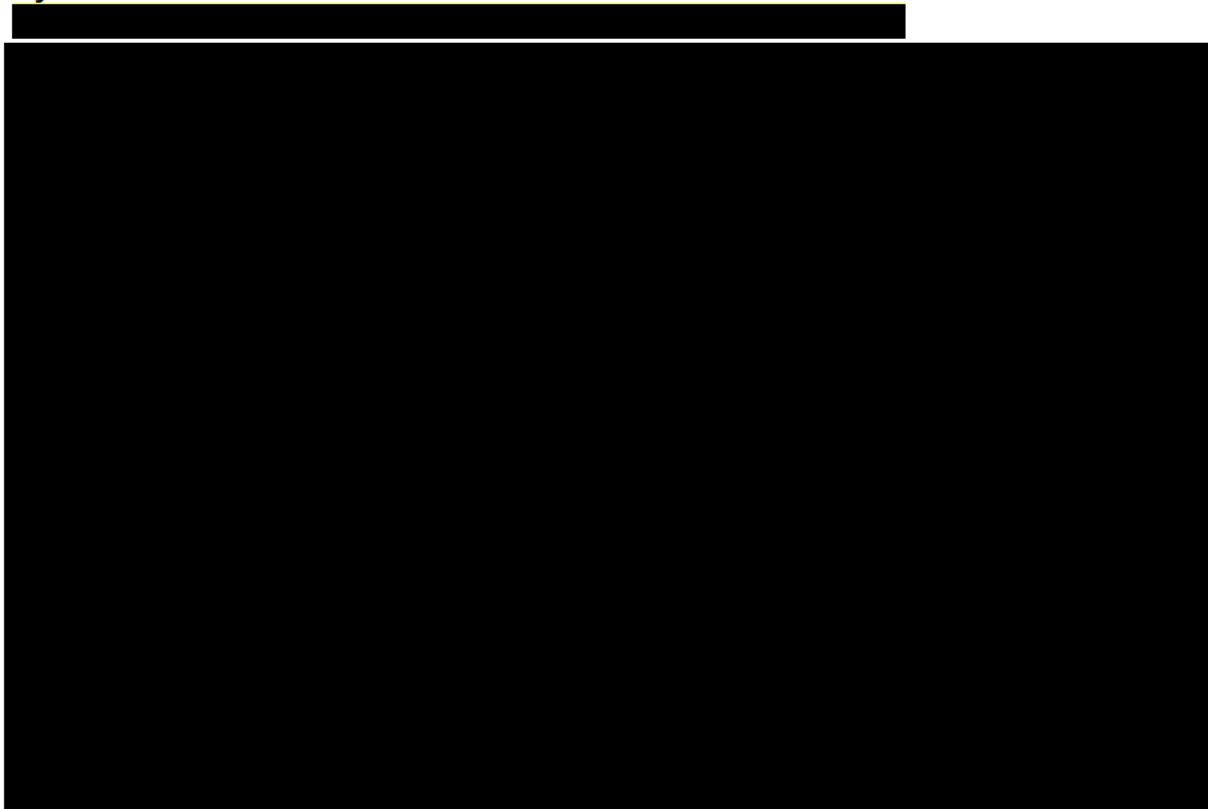
Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

6.1.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla poszczególnych interwencji zostały określone przy pomocy zastosowania funkcji parametrycznych. Wykorzystanie takich funkcji wymaga oszacowania jej nieznanymi parametrów. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych OS, PFS i czasu do przerwania leczenia TTD przy użyciu: oceny wizualnej, kryteriów informacyjnych Akaike (AIC – ang. *Akaike Information Criterion*) oraz Bayesa (BIC – ang. *Bayesian Information Criterion* oraz wiarygodności klinicznej. Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Weibulla, Logarytmiczno-logistyczną, Logarytmiczno-normalną, Gompertza, uogólnioną Gamma oraz Wykładniczą.



Rysunek 2.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AIC i BIC dla krzywych OS.

Tabela 1.
Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do OS w ramieniu T-DXd – kryterium Akaike oraz Bayesa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

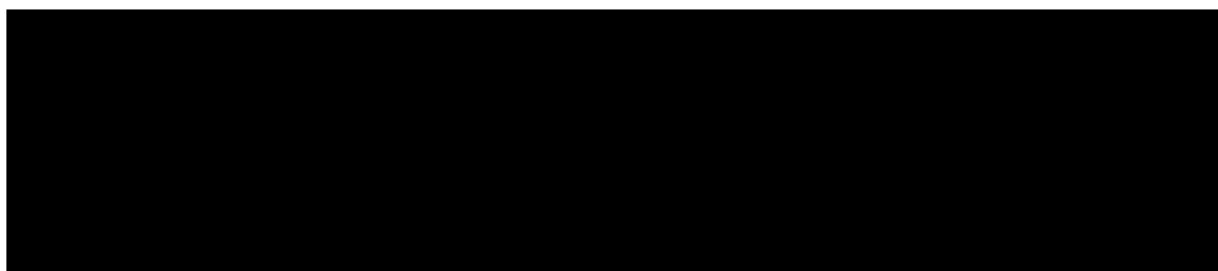
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6.1.2. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników z badania *DESTINY-Breast03* dla trastuzumabu derukstekanu oraz trastuzumabu emtanzyny natomiast dla LAP+KAP na podstawie publikacji *Lloyd 2006*. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Tabela 7.
Wartości użyteczności stanu zdrowia zastosowane w modelu

Stan zdrowia	LAP+KAP
Brak progresji	0,715
Progresja	0,443

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 8.

6.2. Struktura modelu dla porównania z chemioterapią (kapecytabina i winorelbina)

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnic należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, który technicznie określono na 25 lat (przy czym 1 rok to 365,25 dni²), w którym to momencie ponad 99% pacjentów w ramieniu interwencji przeszło do stanu zdrowia – ZGON. Maksymalny wiek modelowany to 81 lat, zakładając początkowy wiek odzwierciedlający stan wyjściowy i 25-letni horyzont czasowy. Przyjęto cykl o długości 1 tygodnia, aby uchwycić oraz odzwierciedlić zmiany w stanie zdrowia.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 365.

W modelu uwzględniono trzy stany:

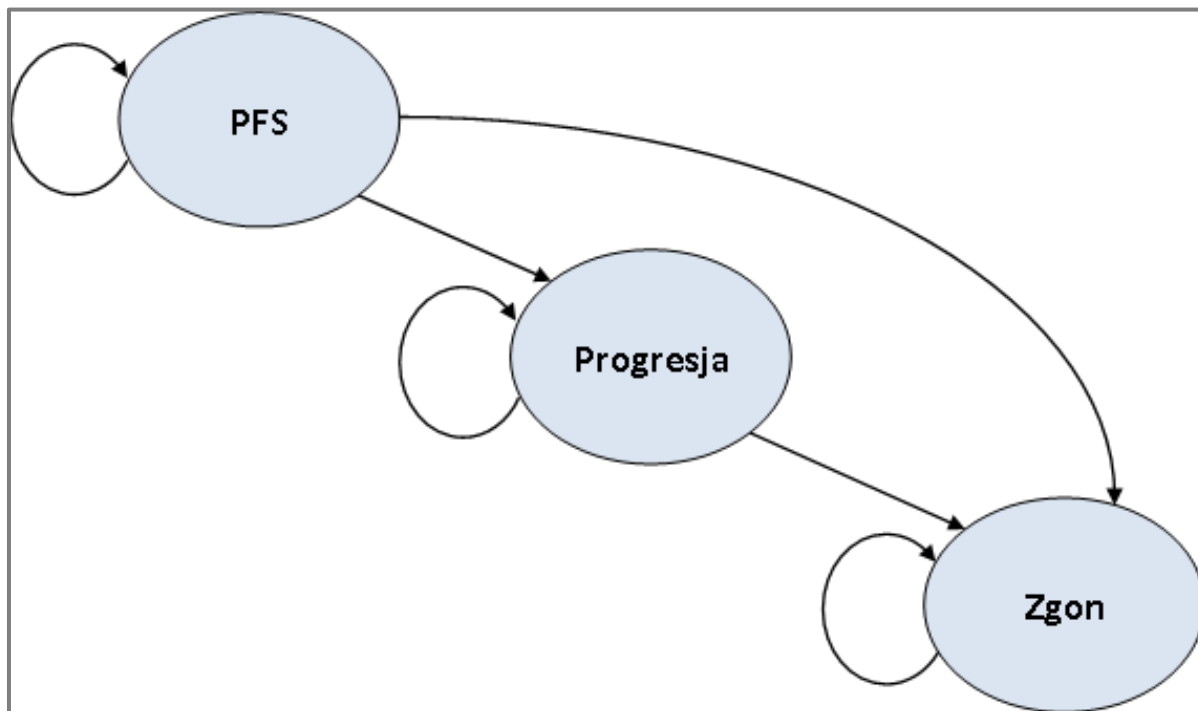
1. brak progresji choroby (PFS),
2. progresja choroby (PROG),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach tygodniowych (cykl o takiej długości zapewnia, że model może uwzględnić różne harmonogramy dozowania w ramieniu komparatora i interwencji) w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić na początku każdego cyklu. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

² Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Rysunek 4.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej dla porównania z chemioterapią (kapecytabina i winorelbina)

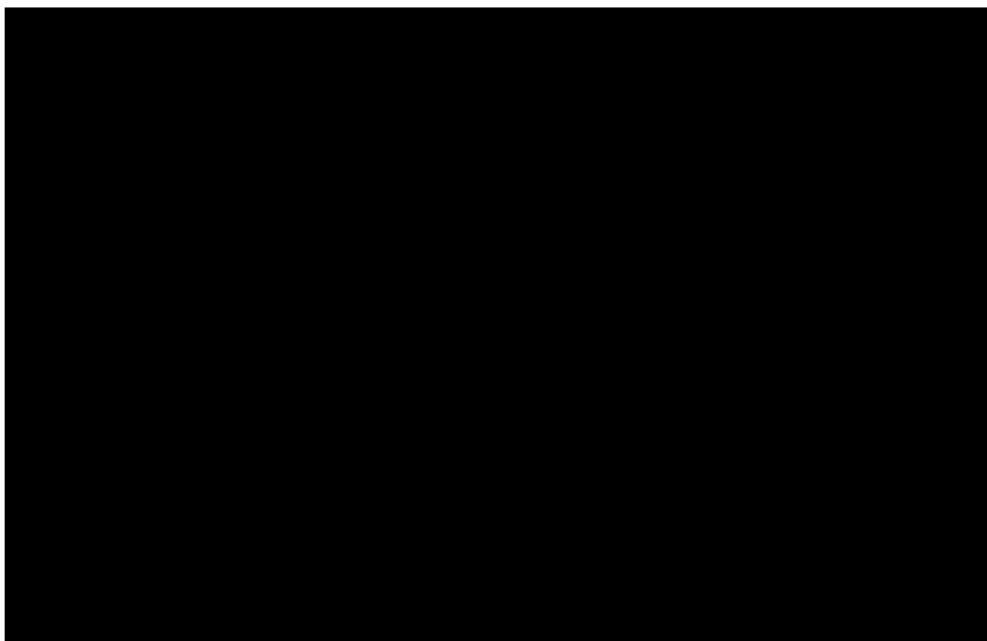


Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PROG) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan PROG jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu PROG ze stanu PFS. W stanie PROG chory otrzymuje leczenie i pozostaje w tym stanie lub umiera (stan ZGON).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. ze stanów PFS oraz PROG. Poniższy wykres pokazuje w jaki sposób parametryczne krzywe przeżycia mogą być wykorzystywane do modelowania stanów zdrowia.



W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 8.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

6.2.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla poszczególnych interwencji zostały określone przy pomocy zastosowania funkcji parametrycznych. Wykorzystanie takich funkcji wymaga oszacowania jej nieznanymi parametrów. Parametry te zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do danych OS, PFS i czasu do przerwania leczenia TTD przy użyciu: wizualnej oceny krzywej, porównując medianę wymodelowanych krzywych z medianą z danych KM, kryteriów informacyjnych Akaike (AIC – ang. *Akaike Information Criterion*) oraz Bayesa (BIC – ang. *Bayesian Information Criterion*). Do rozważanych funkcji parametrycznych zaliczono: Weibulla, Logarytmiczno-logistyczną, Logarytmiczno-normalną, Gompertza, uogólnioną Gamma oraz Wykładniczą. Ostatecznie, w przypadku rozbieżności wyboru najlepszego dopasowania rozkładu pomiędzy kryteriami wyboru krzywej, decyzję opierano o dopasowanie median krzywych tak aby różnica pomiędzy

nimi a rzeczywistymi danymi z badań była jak najmniejsza. Zatem wartości wskaźników AIC i BIC zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy.

[Redacted text block]

Tabela 8.
Wynik mediany PFS w ramieniu T-DXd w zależności od wybranego rozkładu

[Redacted table content]

Tabela 9.
Wynik mediany OS w ramieniu T-DXd w zależności od wybranego rozkładu

[Redacted table content]

[Redacted text]

Tabela 10.
Wynik mediany TTD w ramieniu T-DXd w zależności od wybranego rozkładu

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

Tabela 11.

[Redacted table content]

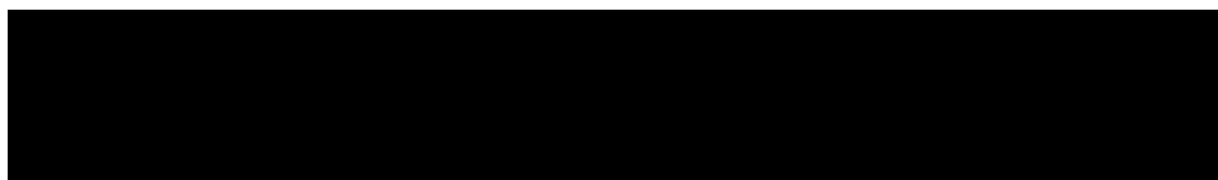


Tabela 12.

6.2.2. Jakość życia w modelu Markowa

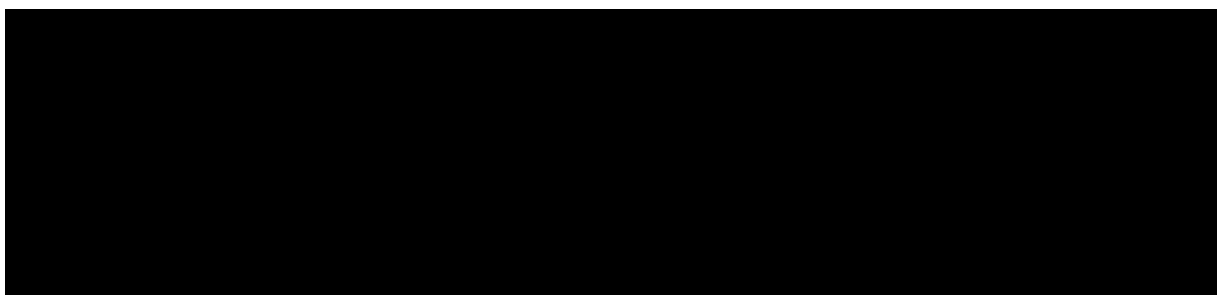
Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie DESTINY-Breast03 oraz publikacji *Lloyd 2006*. Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia chorych w badaniu Destiny-Breast01, dlatego dla T-DXd przyjęto wartości z badania DESTINY-Breast03, jednak aby nie zawyżać efektu zdrowotnego w ramieniu interwencji przyjęto tę wartość jedynie w czasie trwania terapii T-DXd, następnie przyjmowano wartości z publikacji *Lloyd 2006*, takie same jak w ramieniu komparatorów. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Tabela 13.
Wartości użyteczności stanu zdrowia zastosowane w modelu



Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 8.

6.3. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 25-letniego bądź 40-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego

odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [*Orlewska 1999, Drummond 2003*].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera (w badaniu klinicznym wykazano przewagę w zakresie OS wnioskowanej technologii względem komparatora).

6.4. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym)

ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

█ Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne (a) i (b), Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Zarządzenie programy lekowe*].

7.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

7.1.1. Dawkowanie leków

TRASTUZUMAB DERUKSTEKAN

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Enhertu®* określono, że w monoterapii dorosłych z rakiem piersi, trastuzumab derukstekan podawany jest we wlewie dożylnym w dawce 5,4 mg/kg raz na 3 tygodnie.

TRASTUZUMAB EMTANZYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kadcyła®* określono, że w monoterapii dorosłych z rakiem piersi, trastuzumab emtanzyna podawany jest we wlewie dożylnym w dawce 3,6 mg/kg raz na 3 tygodnie.

WINORELBINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktów Leczniczych: Navelbine®, Neocitec®, Vinorelbine Accord®* określono, że w monoterapii dorosłych z rakiem piersi, winorelbina podawana jest we wlewie dożylnym w dawce tygodniowej wynoszącej zwykle 25-30 mg/m².

KAPECYTABINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktów Leczniczych Capecitabine Accord®, Capecitabine Glenmark®, Ecansya®, Xeloda®* określono, że w terapii dorosłych z rakiem piersi, kapecytabina podawana jest w monoterapii w dawce 1250 mg/m² w schemacie: dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Schemat powtarzany jest co 3 tygodnie

LAPATYNIB+KAPECYTABINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktów Leczniczych Tyverb®* określono, że w terapii dorosłych z rakiem piersi, lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną podawany jest doustnie w dawce wynoszącej 1250 mg raz na dobę, w leczeniu ciągłym, przy czym zalecana dawka kapecitabiny wynosi 2000 mg/m². raz na dobę podawaną w dniach 1-14 dni a później następuje 7-dniowa przerwa. Schemat powtarzany jest co 3 tygodnie.

7.1.2. Ceny leków

TRASTUZUMAB DERUKSTEKAN

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 14.).

TRASTUZUMAB EMTANZYNA

Trastuzumab emtanzyna jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14.).

LAPATYNIB

Lapatynib jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14.).

WINORELBINA

Winorelbina jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14.).

KAPECYTABINA

Kapecytabina jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 14.
Ceny leków zgodne z Wykazem leków refundowanych (PLN)

Substancja	Prezentacja	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Lapatynib	Tyverb, tabl. powł., 250 mg	140 szt.	5 979,16	6 457,49	6 780,36	6 780,36
Lapatynib	Tyverb, tabl. powł., 250 mg	70 szt.	2 989,58	3 228,75	3 390,19	3 390,19
Trastuzumab um emtansinum	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	7 186,00	7 760,88	8 148,92	8 148,92
Trastuzumab um emtansinum	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. proszku	11498,00	12 417,84	13038,73	13 038,73
Winorelbina	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	490,00	529,20	555,66	226,80
Winorelbina	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	2 450,00	2 646,00	2 778,30	1 134,00
Winorelbina	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	500,00	540,00	567,00	226,80
Winorelbina	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1 190,00	1 285,20	1 349,46	1 134,00
Winorelbina	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	30,00	32,40	34,02	22,68
Winorelbina	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	150,00	162,00	170,10	113,40

Substancja	Prezentacja	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Winorelbina	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	20,00	21,60	22,68	22,68
Winorelbina	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	100,00	108,00	113,40	113,40
Winorelbina	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	120,00	129,60	136,08	136,08
Winorelbina	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	180,00	194,40	204,12	204,12
Winorelbina	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	480,00	518,40	544,32	544,32
Winorelbina	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	161,66	174,59	183,32	136,08
Winorelbina	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	242,48	261,88	274,97	204,12
Kapecytabina	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	69,00	74,52	78,25	68,04
Kapecytabina	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	138,00	149,04	156,49	136,08
Kapecytabina	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	400,00	432,00	453,60	453,60
Kapecytabina	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	69,90	75,49	79,26	68,04
Kapecytabina	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	466,00	503,28	528,44	453,60
Kapecytabina	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	105,00	113,40	119,07	68,04
Kapecytabina	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	700,00	756,00	793,80	453,60
Kapecytabina	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	542,00	585,36	614,63	453,60

W analizie uwzględniano koszty komparatorów w przeliczeniu za 1 mg substancji raportowane w komunikatach DGL oraz w Sprawozdaniach NFZ które są niższe od oficjalnych cen

publikowanych na Wykazie leków refundowanych (jest to szczególnie zauważalne w przypadku trastuzumabu emtanzyny). Tabela przedstawiono poniżej.

Tabela 15.
Koszty za 1 mg substancji uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)
Trastuzumab emtanzyna	42,56
Lapatynib	0,19
Kapecytabina	0,004
Winorelbina w postaci koncentratu do infuzji	2,04*
Winorelbina w kapsułkach	5,79

*w analizie konserwatywnie przyjęto niższy koszt winorelbiny w postaci koncentratu do infuzji

W kalkulacjach uwzględniono RDI (ang. *relative dose intensity*) z badań DESTINY-Breast01 oraz DESTINY-Breast03.

7.2. Koszty przepisania i podania leków

W niniejszej analizie przyjęto, że przepisanie i podanie leków stosowanych w chemioterapii będzie się odbywać się w ramach świadczenia: *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem chemioterapia*. Winorelbina może być stosowana w postaci doustnej bądź dożylniej, natomiast kapecytabina tylko w postaci doustnej, jednakże ze względu na wysoką toksyczność substancji przyjęto, że chorzy w trakcie trwania terapii pomimo otrzymywania doustnej terapii będą odbywać taką wizytę raz w tygodniu. Koszt podania leków stosowanych w ramach Programu lekowego będzie rozliczany jako świadczenie: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu zgodnie z Zarządzeniem programy lekowe*. Koszt podawania leków w tabletkach stosowanych w ramach Programu Lekowego przyjęto jako zerowy ze względu na to, że chorzy objęci programem są często monitorowani i założono, że nie będą wymagać dodatkowej wizyty.

Tabela 16.
Koszty świadczeń związanych z podaniem leków uwzględnione w analizie (PLN)

Nazwa świadczenia	Wycena (PLN)
podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

7.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W analizie przyjęto, że okresowa ocena skuteczności chemioterapii będzie wykonywana nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Do obliczeń przyjęto, że okresowa ocena skuteczności chemioterapii będzie wykonywana średnio co 2 miesiące. Jednorazowy koszt oszacowano w oparciu o świadczenie 5.08.05.0000008 *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia*, które wynosi 270,40 PLN co daje roczny koszt równy 1 622,40 PLN. W przypadku programu lekowego przyjęto do obliczeń koszt w oparciu o świadczenie 5.08.08.0000014 *Diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi* zgodnie z *Zarządzeniem program lekowy*. Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym wynosi 3 273,00 zł.

Na podstawie danych z programu lekowego B9 oraz wnioskowanego programu lekowego określono częstotliwości wykonywanych wizyt i badań wskazanych u chorych w ramach monitorowania stanu zdrowia. Koszt wyznaczony na podstawie *programu lekowego B9* został przypisany dla chorych po progresji i wyczerpaniu możliwości stosowania wszystkich terapii, tj. jedynie w modelu porównującym T-DXd z chemioterapiami WIN/KAP. Częstotliwości wykonywanych świadczeń zostały przedstawione poniżej:

Badania wykonywane nie rzadziej niż raz na 3 miesiące:

- morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu);
- stężenie kreatyniny;
- aktywność AIAT;
- aktywność AspAT;
- stężenie bilirubiny.

Badania wykonywane nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy:

- USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem).

Koszty poszczególnych badań zostały przedstawione w poniższej tabeli:

Tabela 17.
Koszty monitorowania chorych

Badanie/wizyta	Liczba badań w roku	Lista	Kod i nazwa grupy JGP / produktu rozliczeniowego	Koszt 1 badania (PLN)	Koszt badań w roku (PLN)
Badania nie rzadziej niż raz na 3 miesiące					
morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu)	4	W1	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	300,00
stężenie kreatyniny	4	W1	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	176,00
aktywność AIAT	4	W1	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	300,00
aktywność AspAT		W1			
stężenie bilirubiny		W1			
Badania nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy					
USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem).	2	W2	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	150,00
Koszty razem:					926,00

7.4. Koszty kolejnej linii leczenia

W przypadku modelu porównującego T-DXd z T-DM1/LAP+KAP przyjęto założenie, że chorzy mogą stosować kolejną linię leczenia, natomiast w modelu porównującym T-DXd z chemioterapiami WIN/KAP przyjęto, że chorzy wyczerpali możliwości stosowania wszystkich terapii i nie naliczano już kosztów kolejnych terapii (chorzy mogą jeszcze otrzymać leczenie paliatywne).



W ramach kosztów stosowania kolejnej linii uwzględniono koszt leków oraz koszt podania analogiczny do stosowania tych leków w pierwszej linii, co opisano w rozdziale 7.1.

Tabela 18.

Koszty oraz odsetki terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia (PLN)

The content of Table 18 is completely redacted with black ink, making the data unreadable.The content of Table 18 is completely redacted with black ink, making the data unreadable.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów stosowania kolejnych linii leczenia.

Tabela 19.

Koszty kolejnych linii leczenia (PLN)

The content of Table 19 is completely redacted with black ink, making the data unreadable.

7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Odsetki występowania działań niepożądanych opracowano dla T-DXd oraz T-DM1 z badania *Destiny-Breast03*, zaś dla LAP+KAP oszacowano zgodnie z [REDAKTED]. W modelu porównującym T-DXd z chemioterapiami odsetki występowania działań niepożądanych w ramieniu T-DXd zebrano z danych badania *Destiny-Breast01*, dla winorelbiny z publikacji *Sim 2019*, zaś dla kapecytabina z *Blum 2001*.

Skrócone tabelę z częstościami występowania działań niepożądanych przedstawiono w załączniku 16.4, zaś szczegółowe dane ze względu na istotną rozbudowę tabel znajdują się w dołączonych do analizy arkuszach kalkulacyjnych, które stanowią nieodzowną część niniejszego raportu. Poniżej zamieszczono wyceny kosztowe uwzględnianych w analizie działań niepożądanych.

7.5.1. Zmniejszona liczba neutrofilii

Koszt leczenia zmniejszonej liczby neutrofilii oszacowano na podstawie wartości wyceny świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*. Zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* koszt tego świadczenia wynosi 75,00 PLN. Tym samym koszt leczenia zmniejszonej liczby neutrofilii zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 75,00 PLN.

7.5.1. Anemia

Koszt leczenia anemii oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP S05, S06 oraz S07 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy S05, S06 i S07 ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20
Koszt leczenia anemii (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2020 rok	Średni ważony koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	8 225,00	9 862,00	3 610,23
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	16 094,00	2 988,00	
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	12 967,00	417,00	

7.5.2. Neutropenia

Koszt leczenia neutropenii oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP S07 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Ponadto w oparciu o informacje zawarte w publikacji *Potemski 2013* określono, iż u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów GSF (ang. *granulocyte stimulating factor*) oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. Na podstawie *ChPL Accofil®* oraz *ChPL Neulasta®* wyznaczono wielkość dawkowania oraz liczbę podań filgrastymu. Z kolei liczbę podań pegfilgrastymu oszacowano na podstawie średniego czasu leczenia chorych. Koszty poszczególnych substancji przyjęto na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Szczegóły kosztowe przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 21
Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę (PLN)

Substancja	Dawkowanie	Liczba podań	Koszt leczenia (PLN) - pers. NFZ	Koszt leczenia (PLN) - pers. wspólna	Średni koszt leczenia (PLN) - pers. NFZ	Średni koszt leczenia (PLN) - pers. wspólna
Filgrastym	0,5 mln j./kg m.c./dobę	14	555,98	573,04	4 360,39	4 368,92
Pegfilgrastym	6 mg	6	8 164,80	8 164,80		

Tabela 22
Wycena grupy JGP S07 (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00

Tabela 23
Podsumowanie kosztów leczenia neutropenii (PLN)

Rodzaj kosztu	Całkowity koszt (PLN) – pers. NFZ	Całkowity koszt (PLN) – pers. wspólna
Koszt czynników wzrostu GSF	4 360,39	4 368,92
Wycena grupy JGP S07	417,00	417,00
Łączny koszt	4 777,39	4 785,92

7.5.1. Nudności

W przypadku leczenia nudności koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego wyznaczono w zależności od stopnia nasilenia.

Koszt leczenia nudności 1.-2. stopnia wyznaczono na podstawie wartości wyceny świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*. Zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* koszt tego świadczenia wynosi 75,00 PLN. Tym samym koszt leczenia nudności 1.-2. stopnia zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej, wynosi 75,00 PLN.

Z kolei koszt leczenia nudności 3.-4. stopnia oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP F46 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24
Koszt leczenia nudności 3.-4. stopnia (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
F46	Choroby jamy brzusznej	1 830,00

7.5.2. Zmęczenie

W przypadku zmęczenia na podstawie publikacji *Ługowska 2012* przyjęto, że zmęczenie nie wymaga leczenia.

7.5.3. Leukopenia

Koszt leczenia leukopenii oszacowano na podstawie wartości wyceny świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu. Zgodnie z Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna koszt tego świadczenia wynosi 75,00 PLN. Tym samym koszt leczenia leukopenii zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 75,00 PLN.

7.5.4. Duszności

Koszt leczenia duszności oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP P04 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c), szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25
Koszt leczenia duszności (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
P04	Choroby dolnych dróg oddechowych	3 476,00

7.5.5. Gorączka neutropeniczna

Koszt leczenia gorączki neutropenicznej oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP S55E oraz S55F zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c). Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy S55E oraz S55F ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26
Koszt leczenia gorączki neutropenicznej (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2020 rok	Średni ważony koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
S55E	Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.	2 206,00	480,00	1 722,79
S55F	Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	1 594,00	1 801,00	

7.5.6. Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie

Koszt leczenia wydłużonego odstępu QT w elektrokardiogramie oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP E61 oraz E62 zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne (c). Jako

ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy E61 oraz E62 ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach danej grupy JGP. Ponadto w oparciu o informacje zawarte w publikacji *Kiliszek 2015* określono, iż u chorych cierpiących na wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie wskazane jest leczenie z zastosowaniem beta-adreanalitikami. Na podstawie *ChPL Propranolol WZF*[®] oraz *ChPL Biosotal*[®] wyznaczono wielkość dawkowania oraz liczbę podań w miesiącu propranololi oraz sotaloli. Koszty poszczególnych substancji przyjęto na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Szczegóły kosztowe przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 27
Koszt leczenia z zastosowaniem beta-adrenalitików.

Substancja	Dawkowanie	Liczba podań w miesiącu	Koszt leczenia (PLN) - pers. NFZ	Koszt leczenia (PLN) - pers. wspólna	Średni koszt leczenia (PLN) - pers. NFZ	Średni koszt leczenia (PLN) - pers. wspólna
Propranololi	0,25–0,5 mg/kg mc. 3-4 razy na dobę,	120	1,94	9,12	9,76	17,11
Sotaloli	120-480mg/doba	30	17,57	25,11		

Tabela 28
Wycena grup JGP E61 oraz E62 (PLN).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2020 rok	Średni ważony koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
E61	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	2 065,00	25 301,00	1 831,29
E62	Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	1 539,00	20 231,00	

Tabela 29
Podsumowanie kosztów leczenia wydłużonego odstępu QT w elektrokardiogramie.

Rodzaj kosztu	Całkowity koszt (PLN) – pers. NFZ	Całkowity koszt (PLN) – pers. wspólna
Koszt leków	9,76	17,11
Wycena grupy JGP E61 oraz E62	1 831,29	1 831,29
Łączny koszt	1 841,04	1 848,40

W przypadku pogorszeniu objawów oraz braku skuteczności leków wskazane jest wszczęcie kardiowertera – defibrylatora. Koszt zabiegu został oszacowany na podstawie wyceny grupy JGP E34, koszty zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 30
Koszt wszczęcia kardiowertera – defibrylatora przy wydłużonym odstępie QT w elektrokardiogramie.

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
E34	Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/dwujamowego *	21 896,00

7.5.7. Śródmiąższowa choroba płuc

Koszt leczenia śródmiąższowej choroby płuc oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP D18, D47 oraz D48 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy D18, D47 i D48 ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31
Koszt leczenia śródmiąższowej choroby płuc (PLN).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2020 rok	Średni ważony koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
D18	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	4 252,00	37 352,00	3 379,47
D47	Zapalenie płuc z pw	2 370,00	5 338,00	
D48	Zapalenie płuc bez pw	1 602,00	15 304,00	

7.5.8. Zmniejszona frakcja wyrzutowa

Koszt leczenia zmniejszonej frakcji wyrzutowej oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP E56 oraz E57 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy E56 oraz E57 ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32
Koszt leczenia zmniejszonej frakcji wyrzutowej.

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2020 rok	Średni ważony koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
E56	Choroba niedokrwienne serca > 69 r.ż. lub z pw	2 467,00	15 258,00	2 305,93
E57	Choroba niedokrwienne serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	2 066,00	10 243,00	

7.5.9. Zapalenie płuc

Koszt leczenia zapalenia płuc oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP D18, D47 oraz D48 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy D18, D47 i D48 ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33
Koszt leczenia zapalenia płuc (PLN).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2020 rok	Średni ważony koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
D18	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	4 252,00	37 352,00	3 379,47
D47	Zapalenie płuc z pw	2 370,00	5 338,00	
D48	Zapalenie płuc bez pw	1 602,00	15 304,00	

7.5.10. Wymioty

W przypadku leczenia wymiotów koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego wyznaczono w zależności od stopnia nasilenia.

Z kolei koszt leczenia wymiotów oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP F46 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34
Koszt leczenia wymiotów (PLN).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
F46	Choroby jamy brzusznej	1 830,00

7.5.11. Neuropatia

Koszt leczenia neuropatii oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP A31 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35
Koszt leczenia neuropatii (PLN).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
A31	Choroby nerwów obwodowych	1 771,00

7.5.12. Biegunka

W przypadku leczenia biegunki koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego wyznaczono w zależności od stopnia nasilenia.

Koszt leczenia biegunki 1.-2. stopnia wyznaczono na podstawie wartości wyceny świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*. Zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* koszt tego świadczenia wynosi 75,00 PLN. Tym samym koszt leczenia biegunki 1.-2. stopnia zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej, wynosi 75,00 PLN.

Z kolei koszt leczenia biegunki 3.-4. stopnia oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP F46 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36
Koszt leczenia biegunki 3-4 stopnia (PLN).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna
F46	Choroby jamy brzusznej	1 830,00

7.5.13. PPE – zespół erytrodyzestenzji dłoniowo-podeszwowej

Koszt leczenia zespołu erytrodyzestenzji dłoniowo-podeszwowej oszacowano na podstawie wartości wyceny świadczenia: *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* koszt tego świadczenia wynosi 44,00 PLN. Tym samym koszt leczenia zespołu erytrodyzestenzji dłoniowo-podeszwowej zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 44,00 PLN.

7.5.14. Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej

Koszt leczenia zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej oszacowano na podstawie wartości wyceny świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*. Zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* koszt tego świadczenia wynosi 75,00 PLN. Tym samym koszt leczenia zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 75,00 PLN.

7.5.15. Zwiększona aktywność aminotransferazy alaniniowej

Koszt leczenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaniniowej oszacowano na podstawie wartości wyceny świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*. Zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* koszt tego świadczenia wynosi 75,00 PLN. Tym samym koszt leczenia zwiększonej aktywności aminotransferazy alaniniowej zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 75,00 PLN.

7.5.16. Wysypka

Koszt leczenia wysypki oszacowano na podstawie wartości wyceny świadczenia: *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* koszt tego świadczenia wynosi 44,00 PLN. Tym samym koszt leczenia wysypki zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 44,00 PLN.

7.6. Koszt leczenia paliatywnego

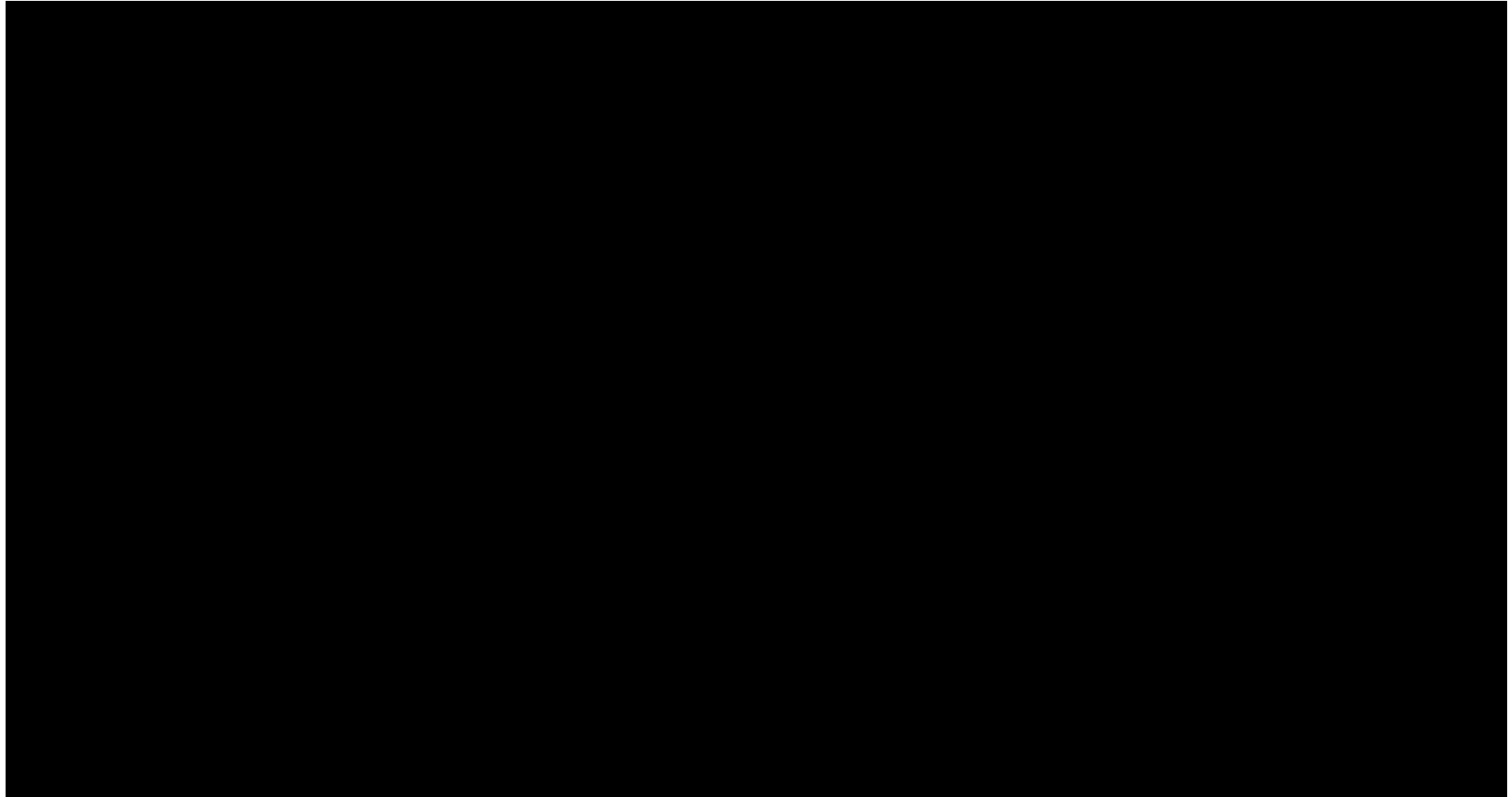
W analizie przyjęto, że chorzy przez ostatni tydzień życia będą otrzymywać opiekę paliatywną związaną z zaawansowanym stanem ich choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieki paliatywnej*. W analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 446,71 PLN. W modelu porównującym T-DXd z T-DM1/LAP+KAP przyjęto, że chorzy będą stosować leczenie paliatywne przez ostatni miesiąc, natomiast w modelu

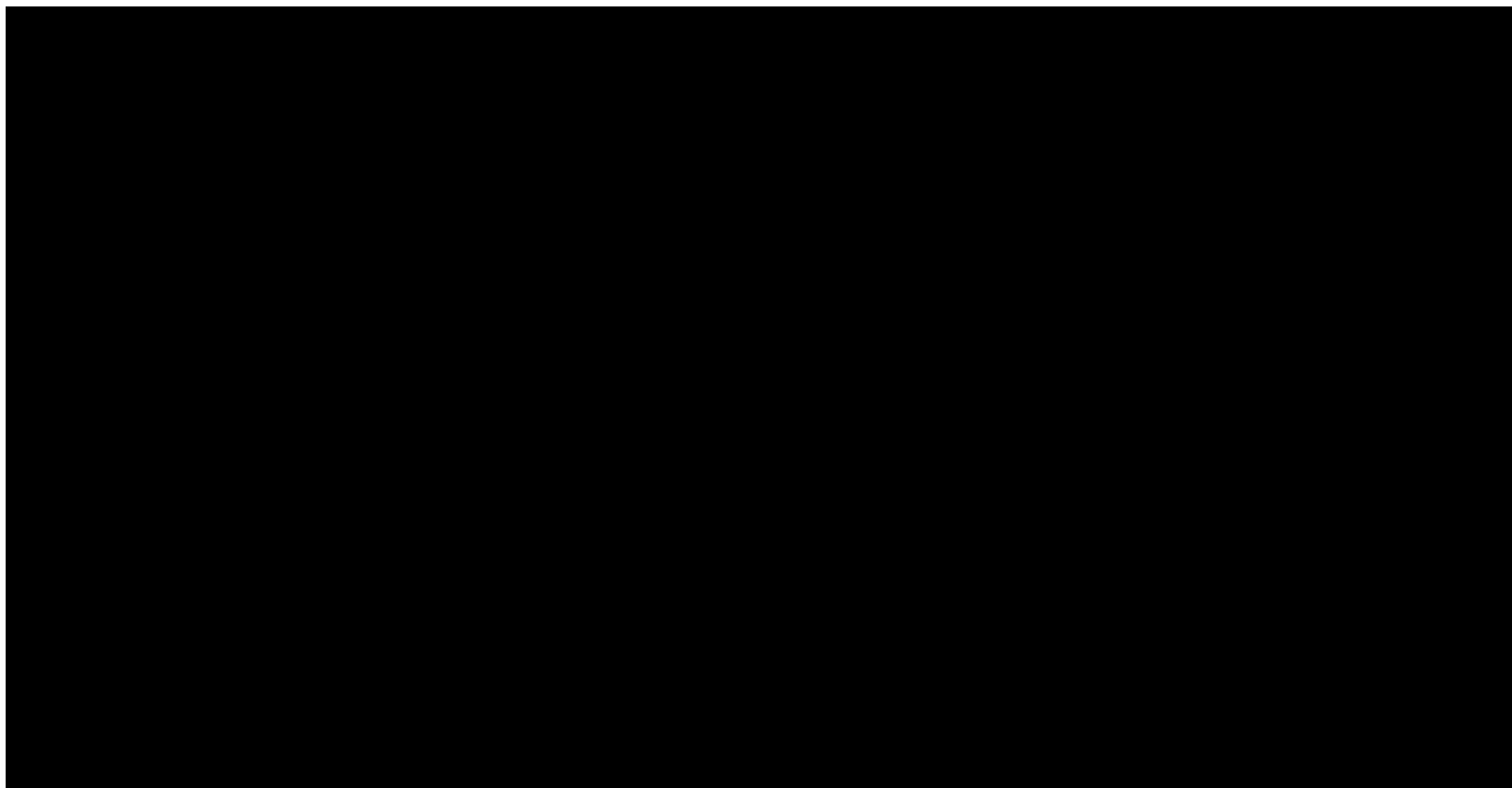
porównującym T-DXd z WIN/KAP, przyjęto jedynie tydzień leczenia paliatywnego, z tego względu, że są to chorzy ze zdecydowanie bardziej zaawansowaną postacią choroby, a ich mediana przeżycia jest krótsza. Zatem zasadnym wydaje się przyjęcie odpowiednio krótszego czasu trwania opieki paliatywnej.

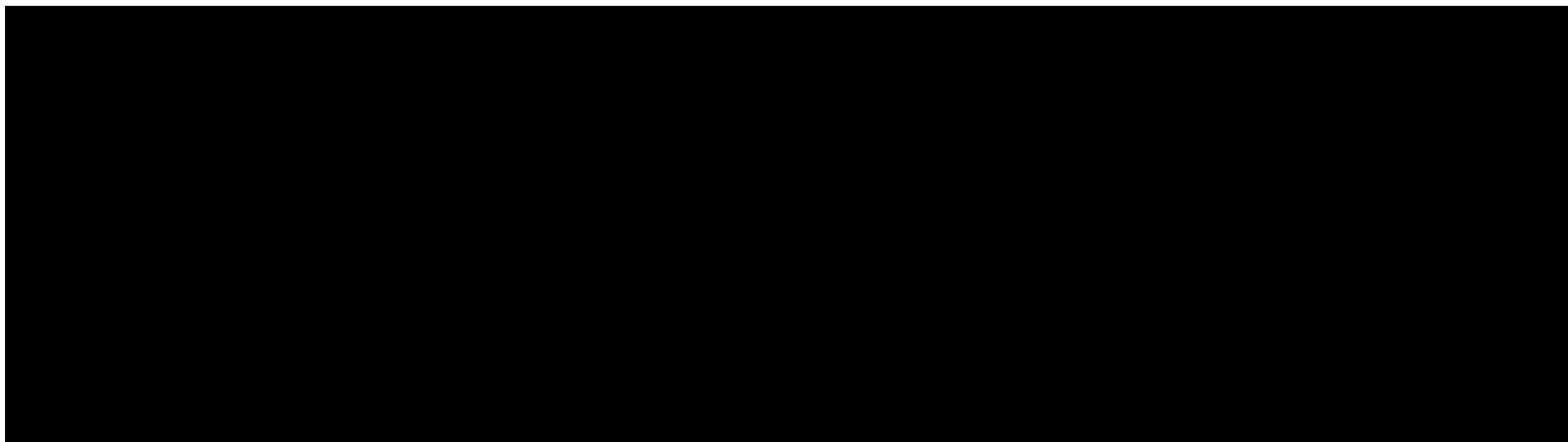
8. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Wartości najważniejszych danych wejściowych do modelu







9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

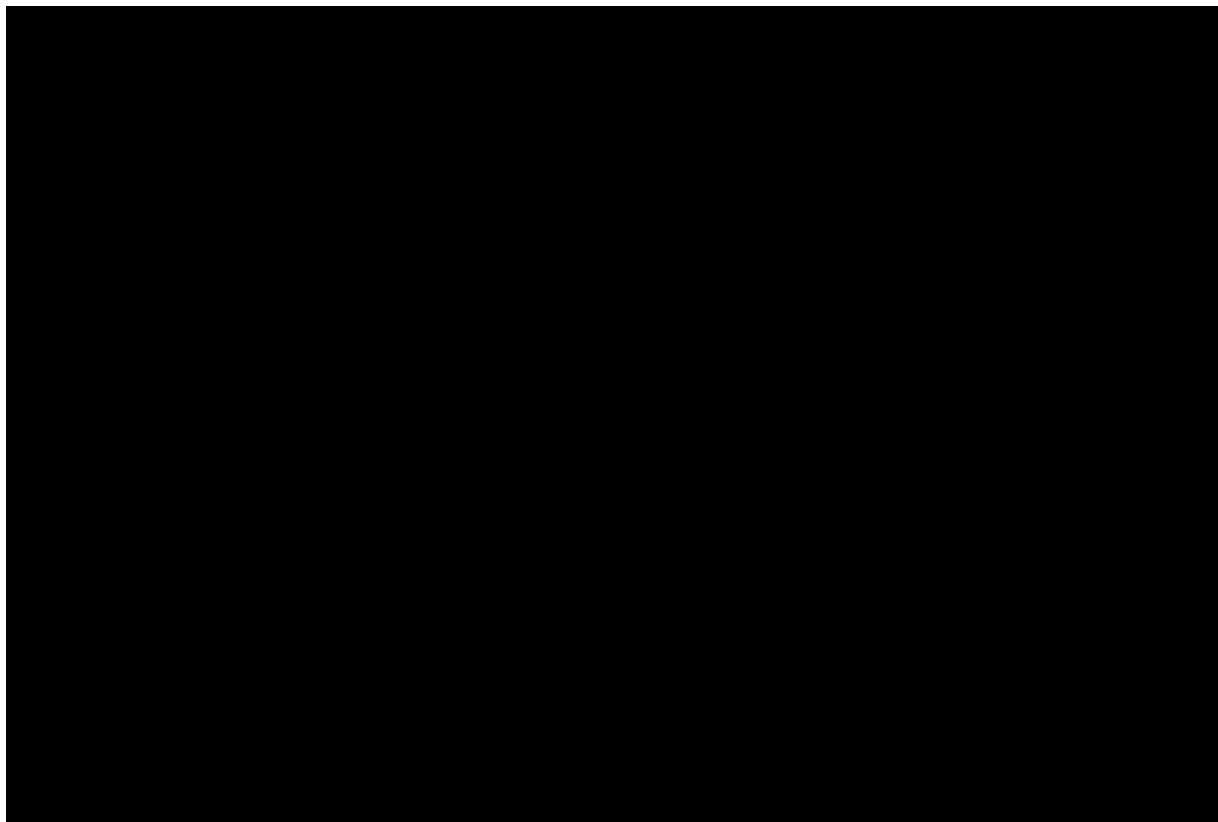
Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 38.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz T-DM1 i LAP+KAP

Tabela 39.

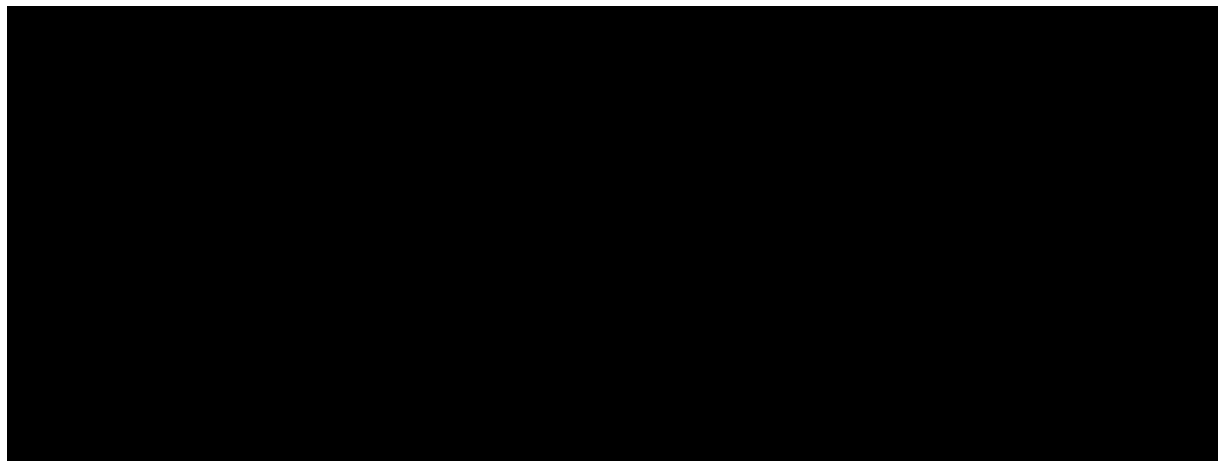
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz winorelbiny i kapecytabiny

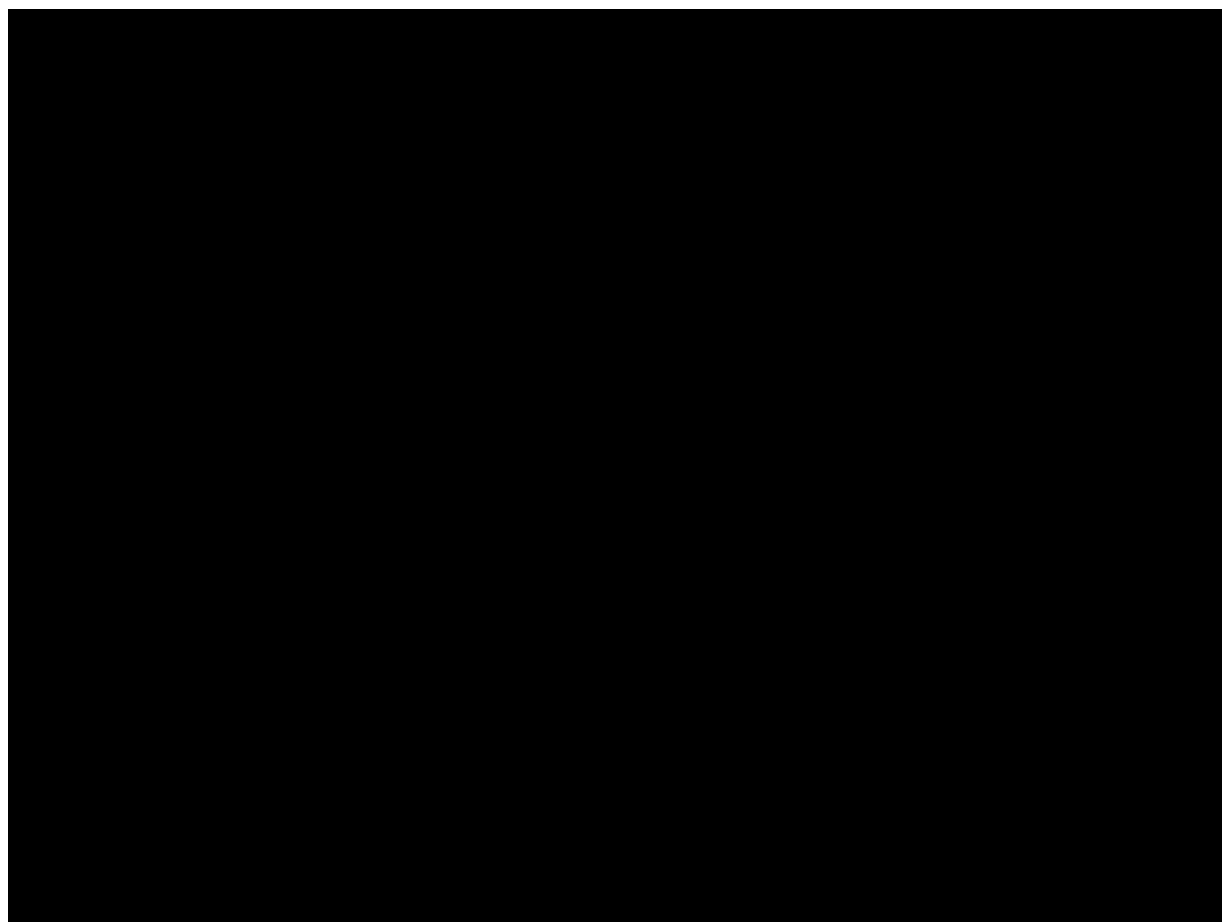


Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku





9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta³. Parametry te określono w rozdziale 8.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 8.

³ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 41.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z T-DM1

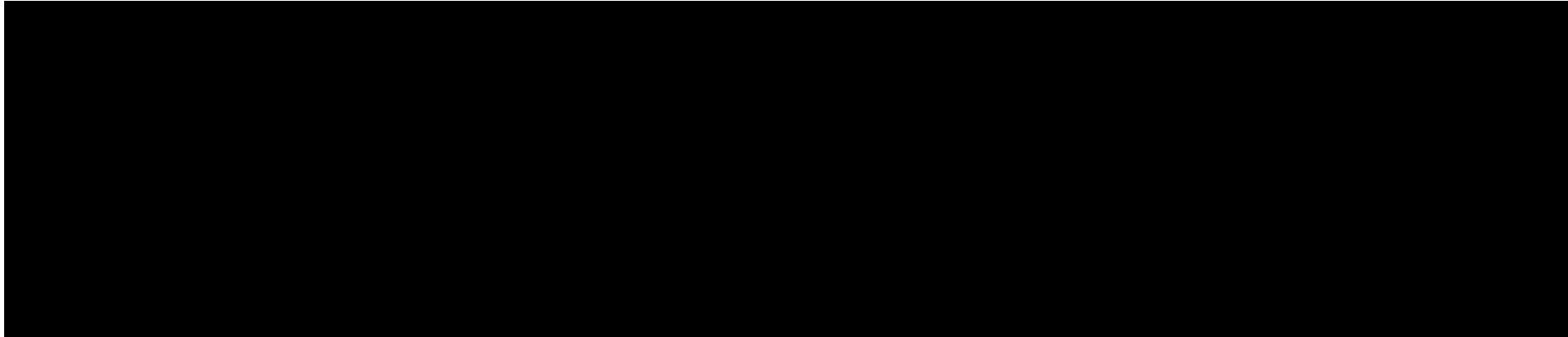
A large black rectangular area redacting the content of Table 41.

Tabela 42.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z LAP+KAP

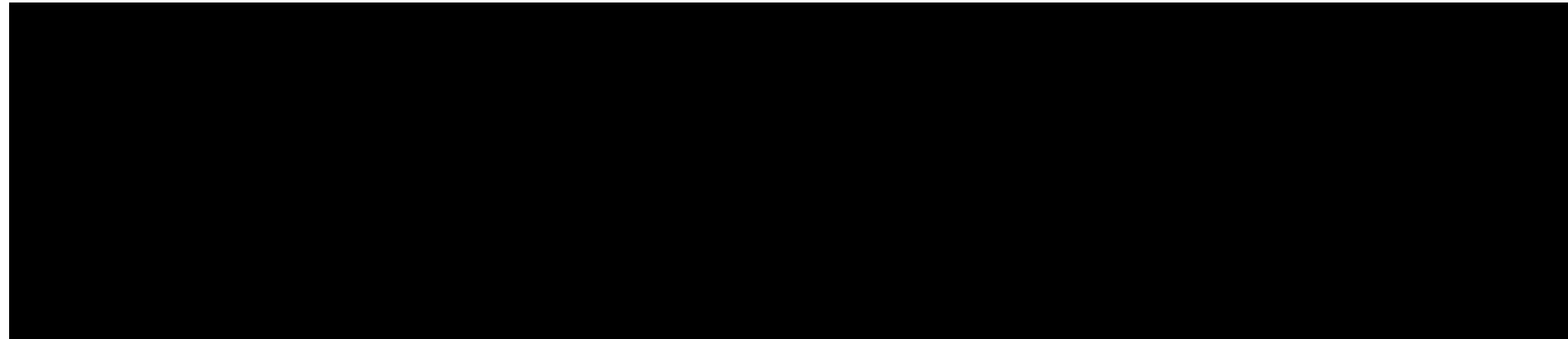
A large black rectangular area redacting the content of Table 42.

Tabela 43.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z winorelbina

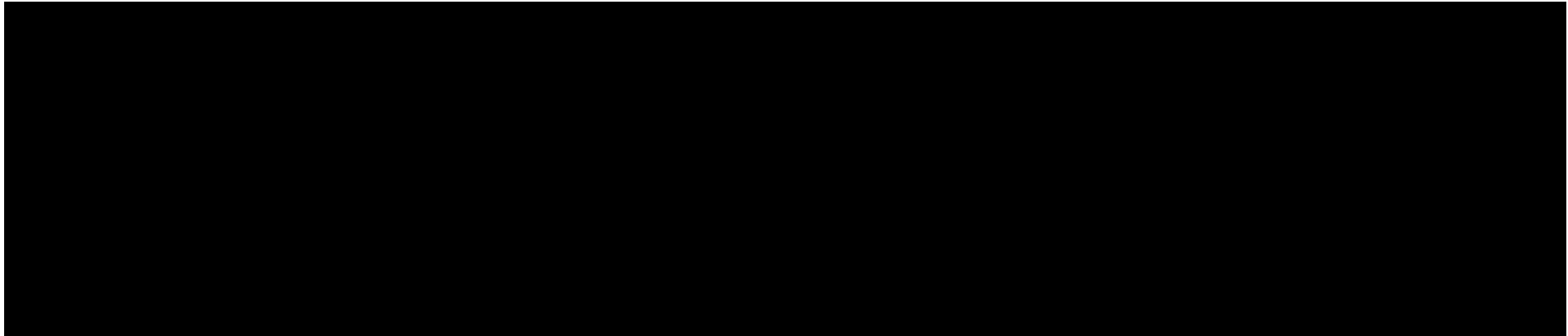
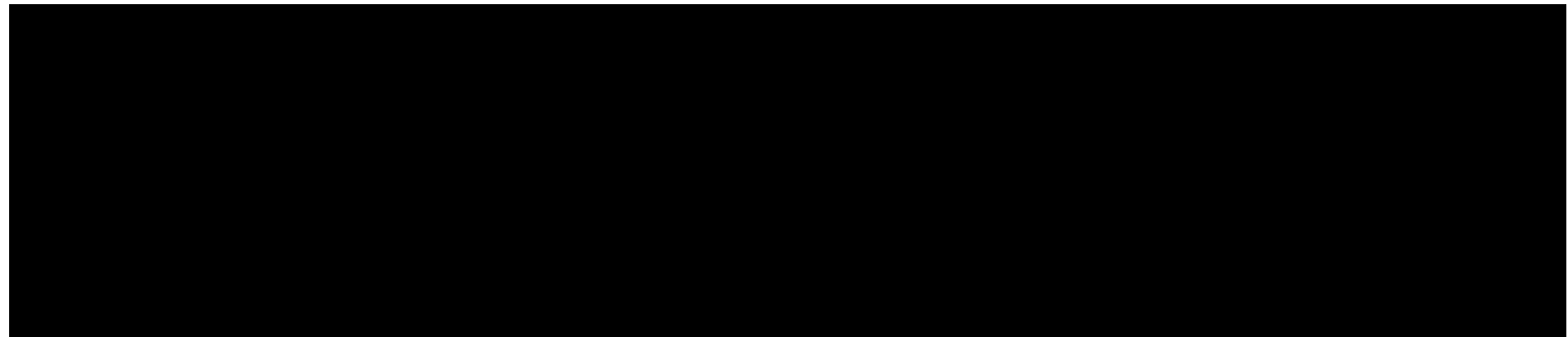
A large black rectangular box redacting the content of Table 43.

Tabela 44.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z kapecytabiną

A large black rectangular box redacting the content of Table 44.

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

10.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 45.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs T-DM1 w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego

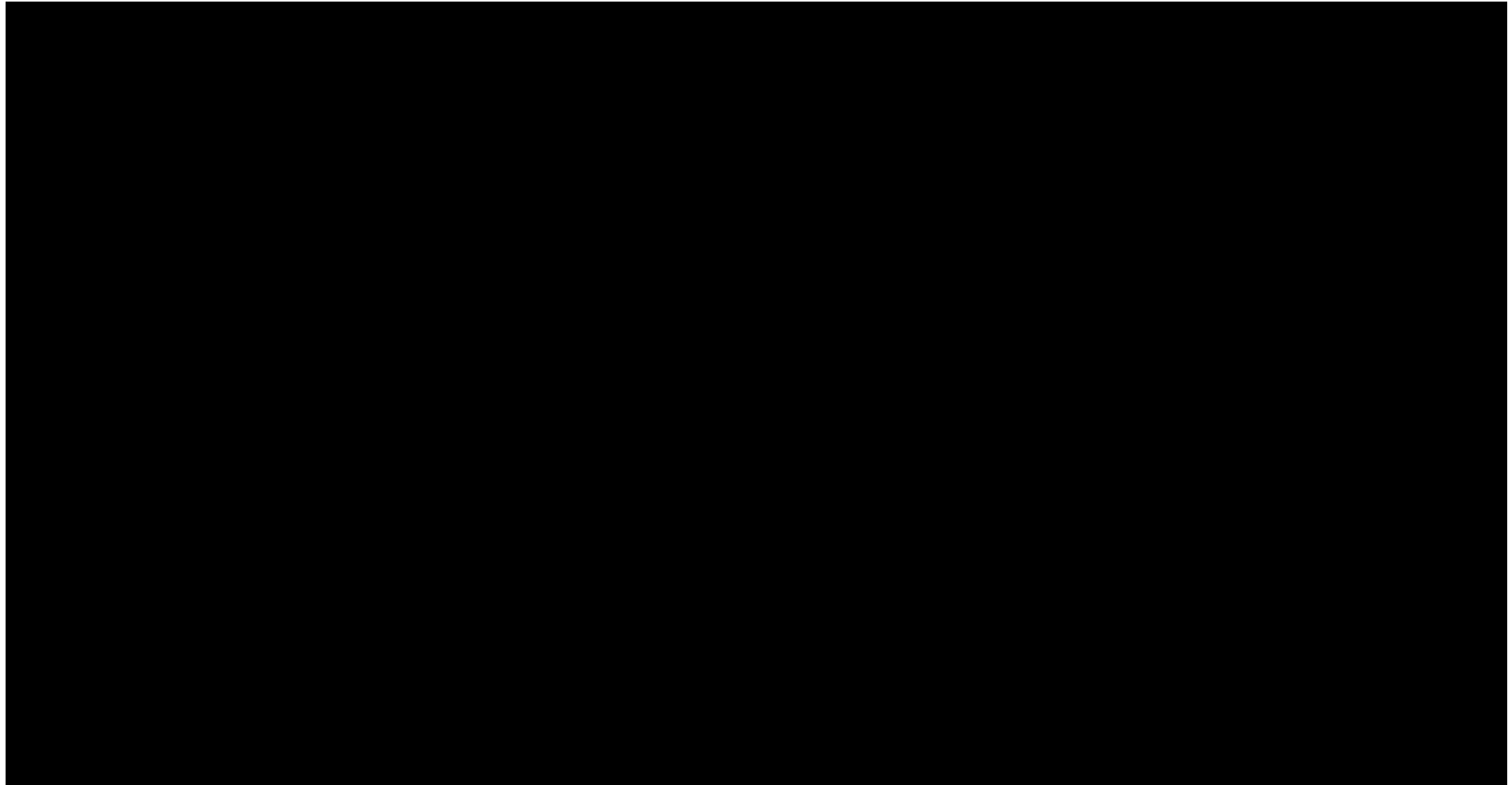
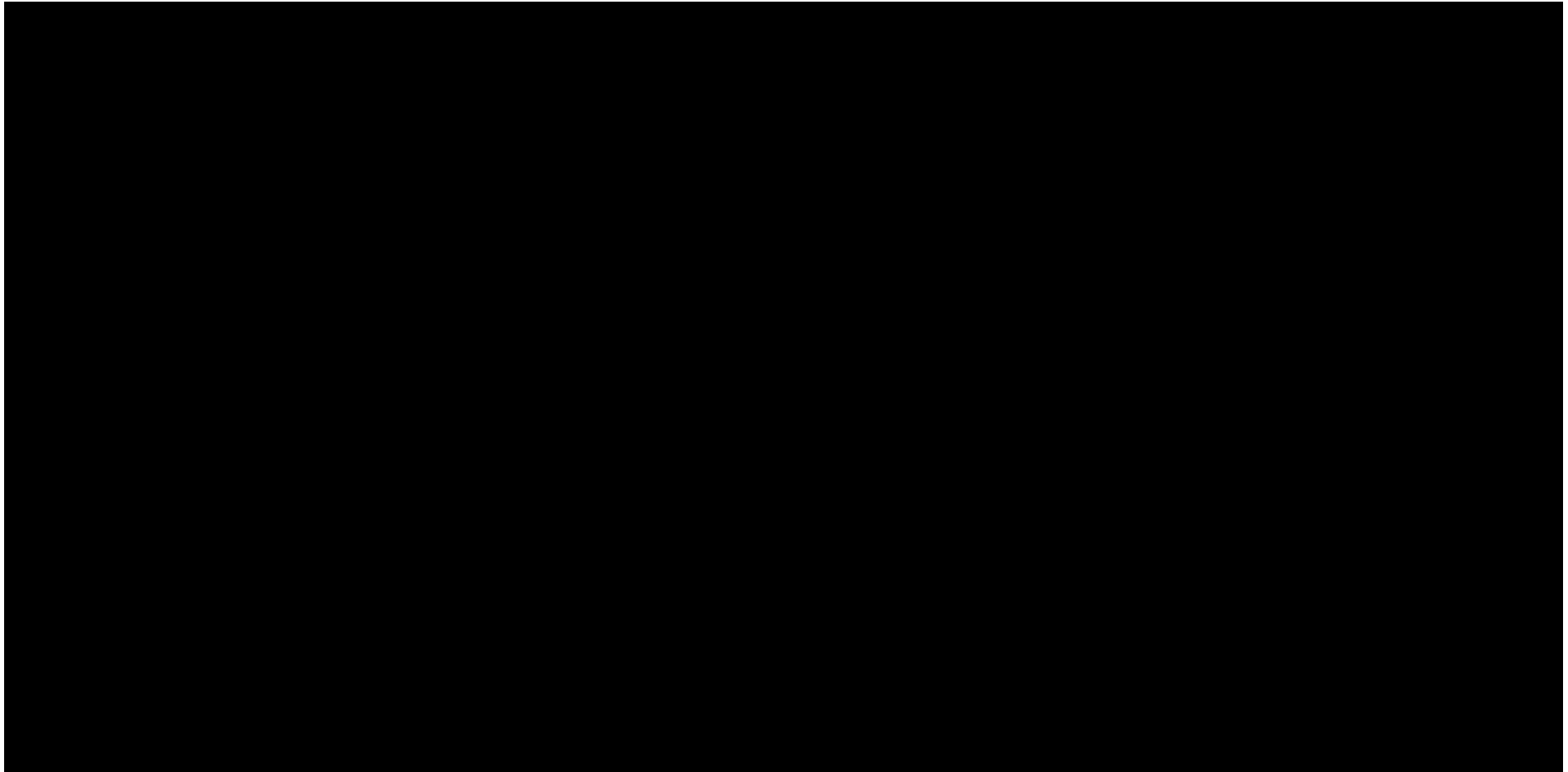


Tabela 46.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs T-DM1 w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie wspólnej



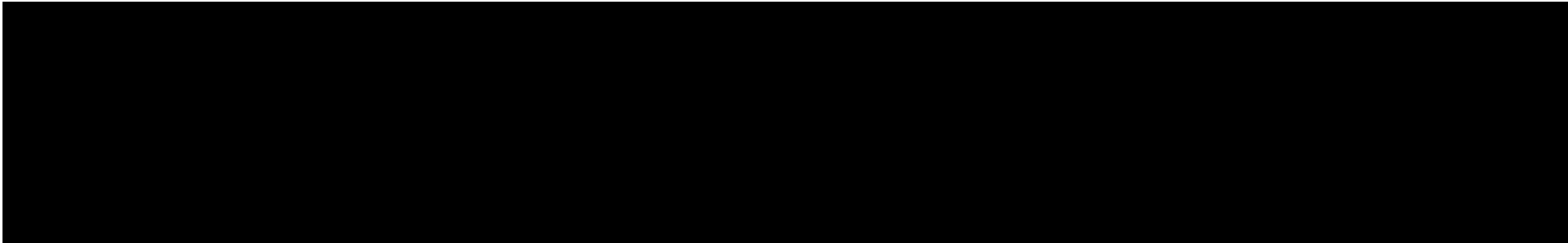
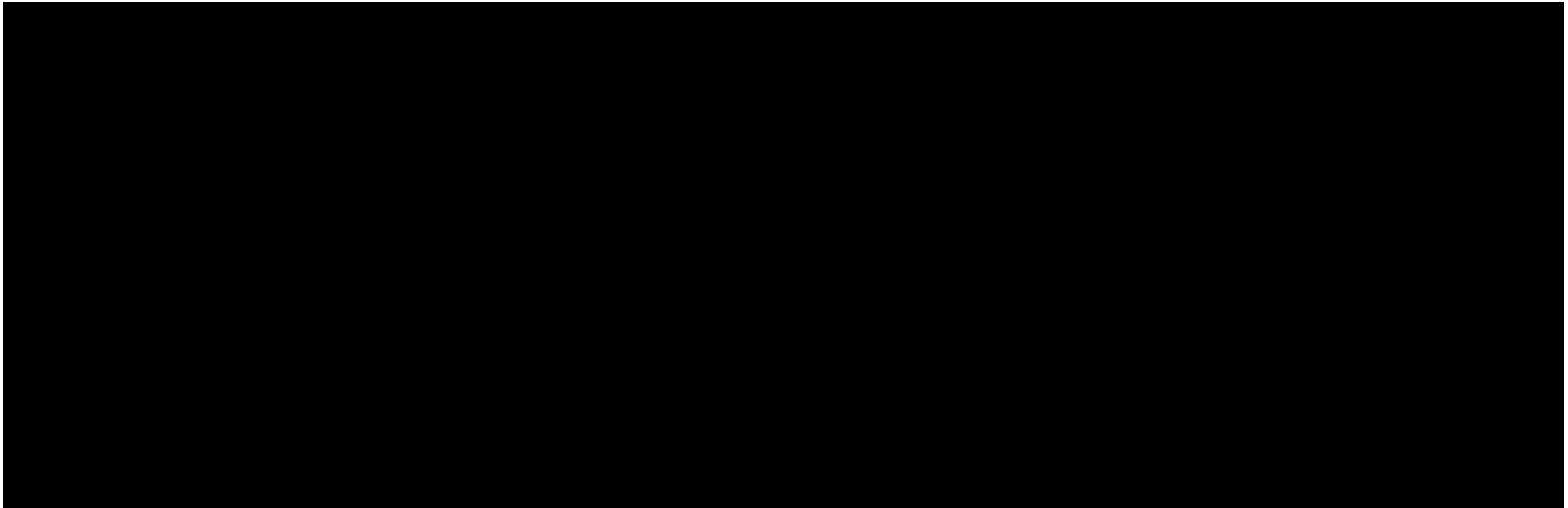


Tabela 47.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs LAP+KAP w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego



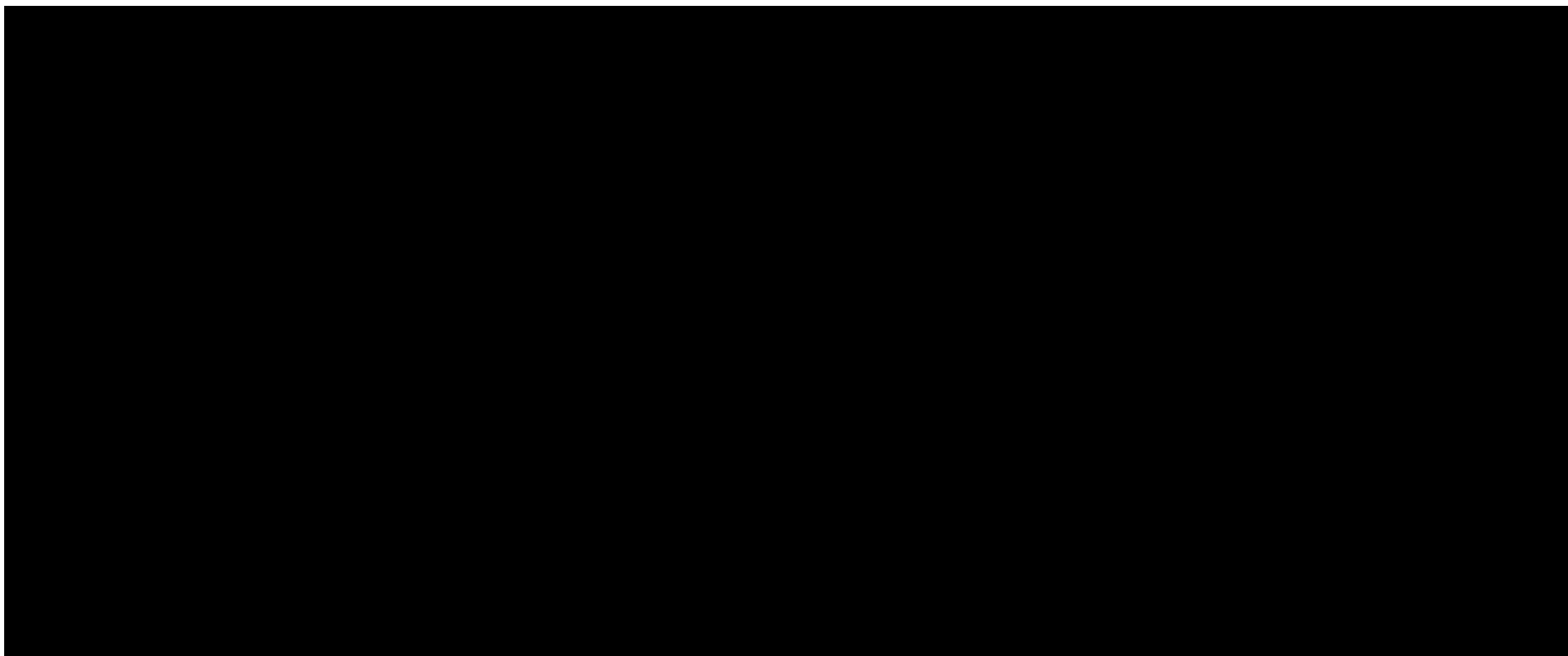
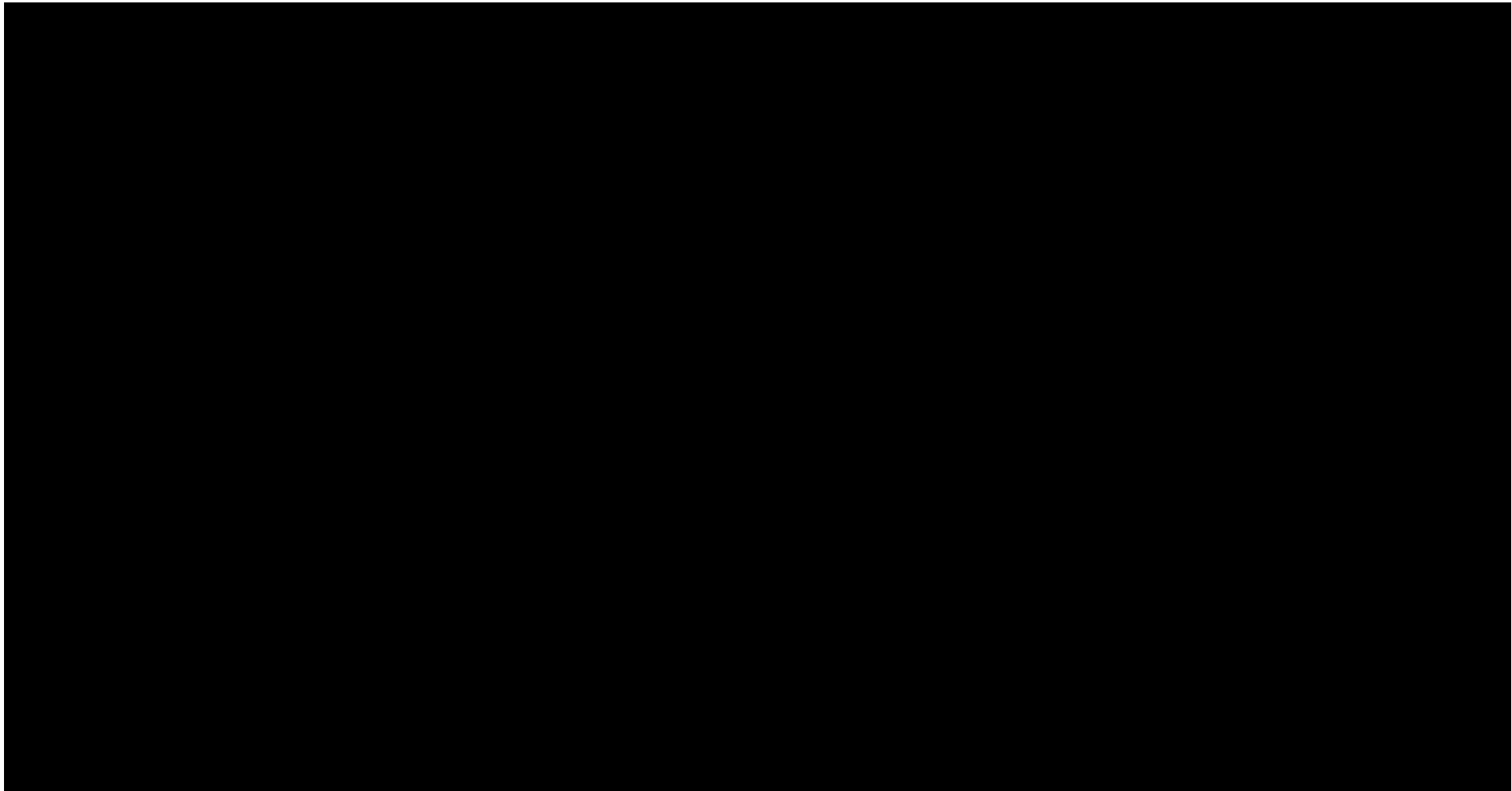


Tabela 48.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs LAP+KAP w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie wspólnej



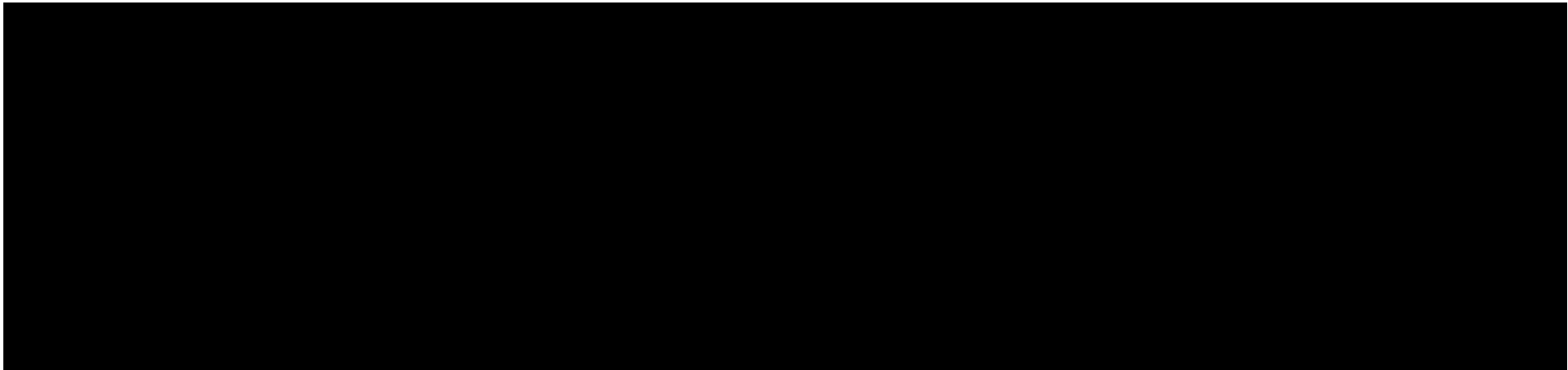
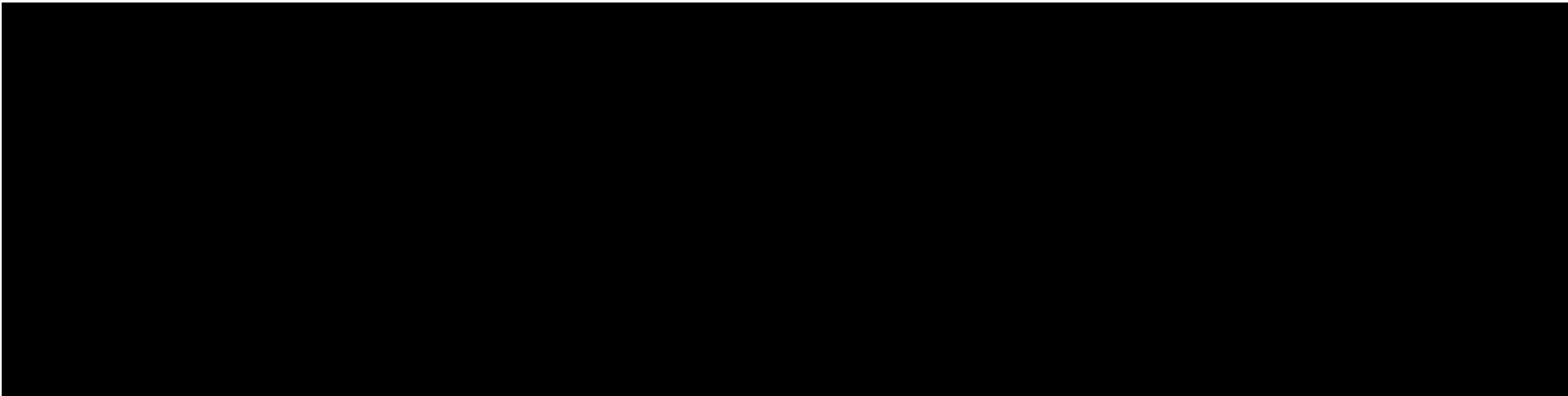


Tabela 49.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs Winorelbina w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego



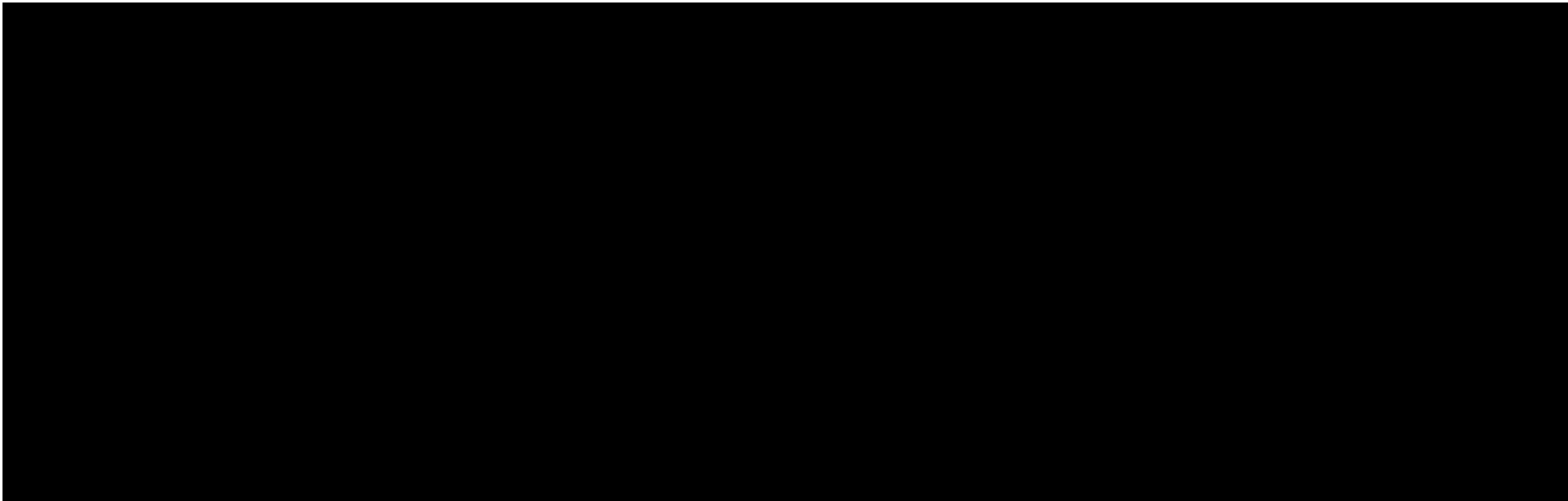
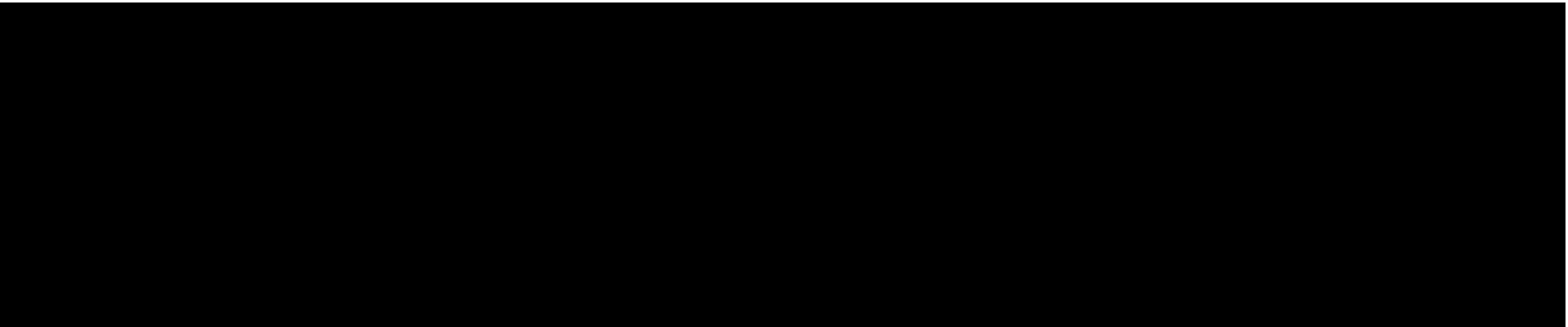


Tabela 50.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs Winorelbina w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie wspólnej



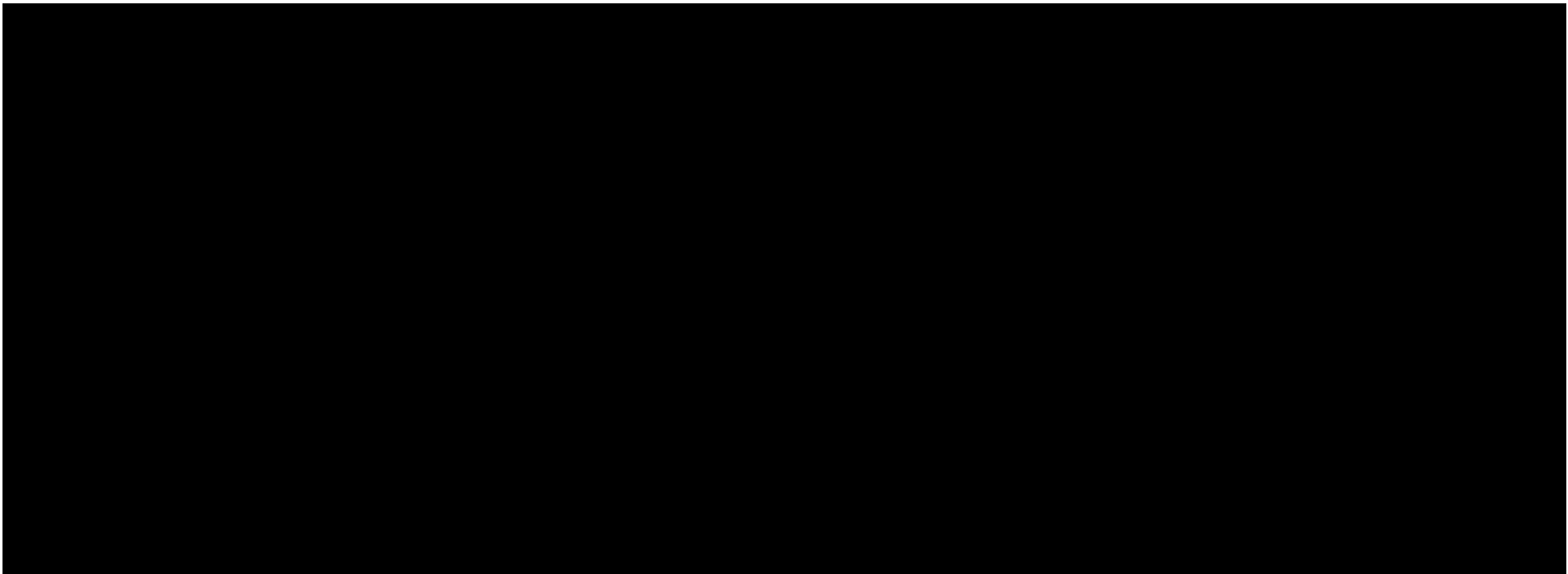
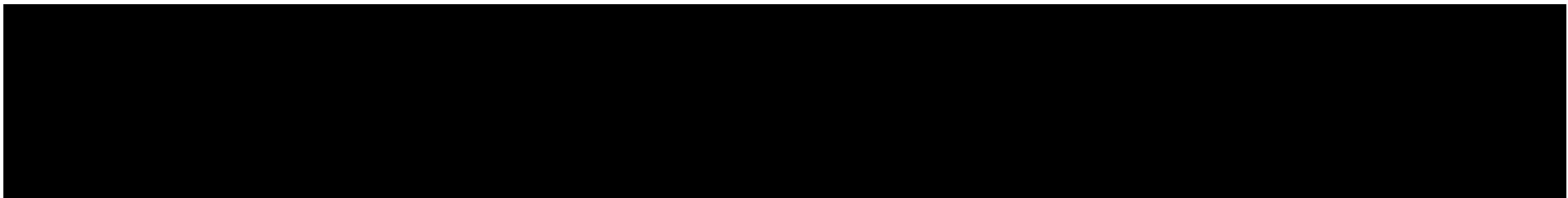


Tabela 51.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs Kapecytabina w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego



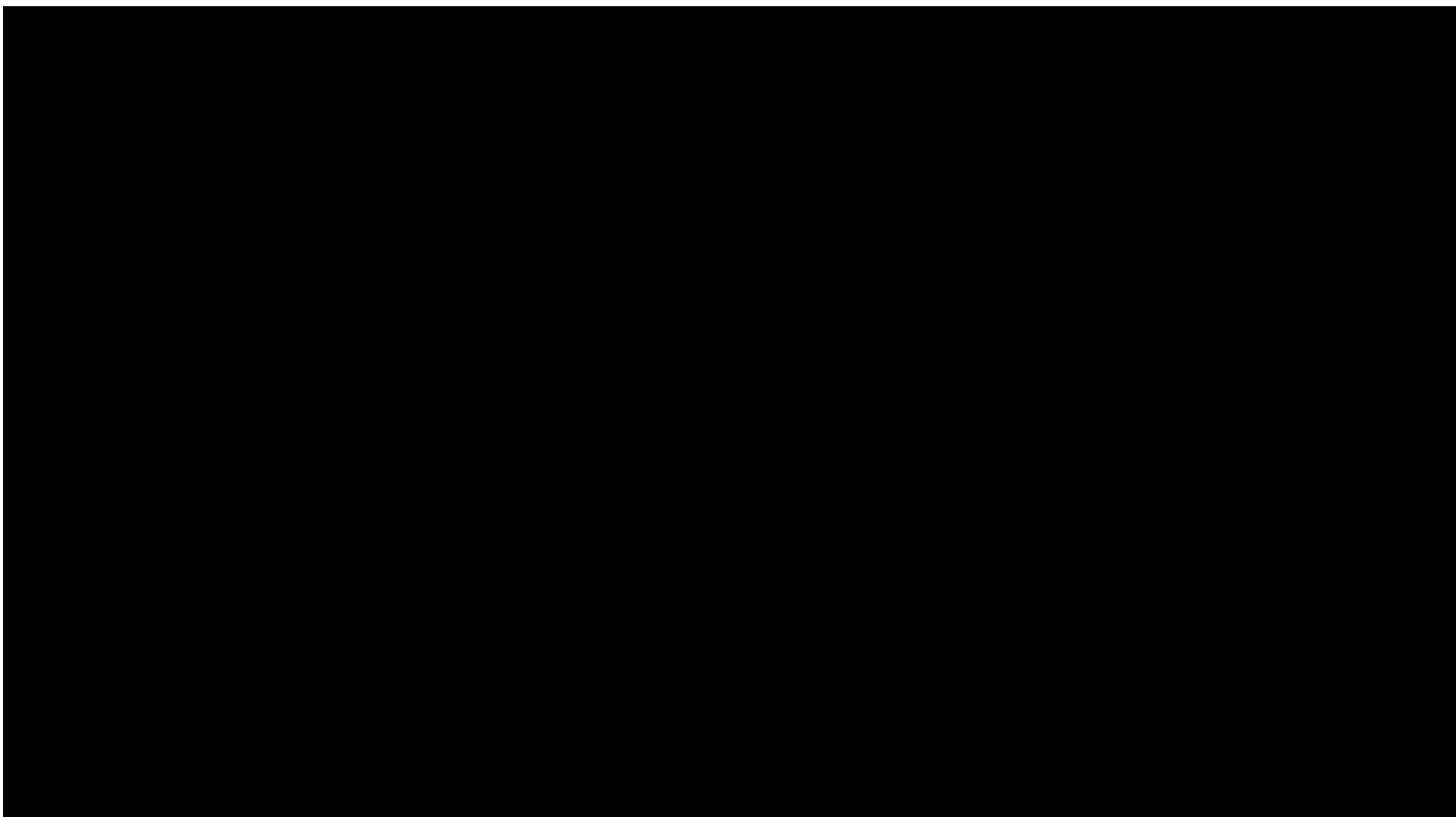
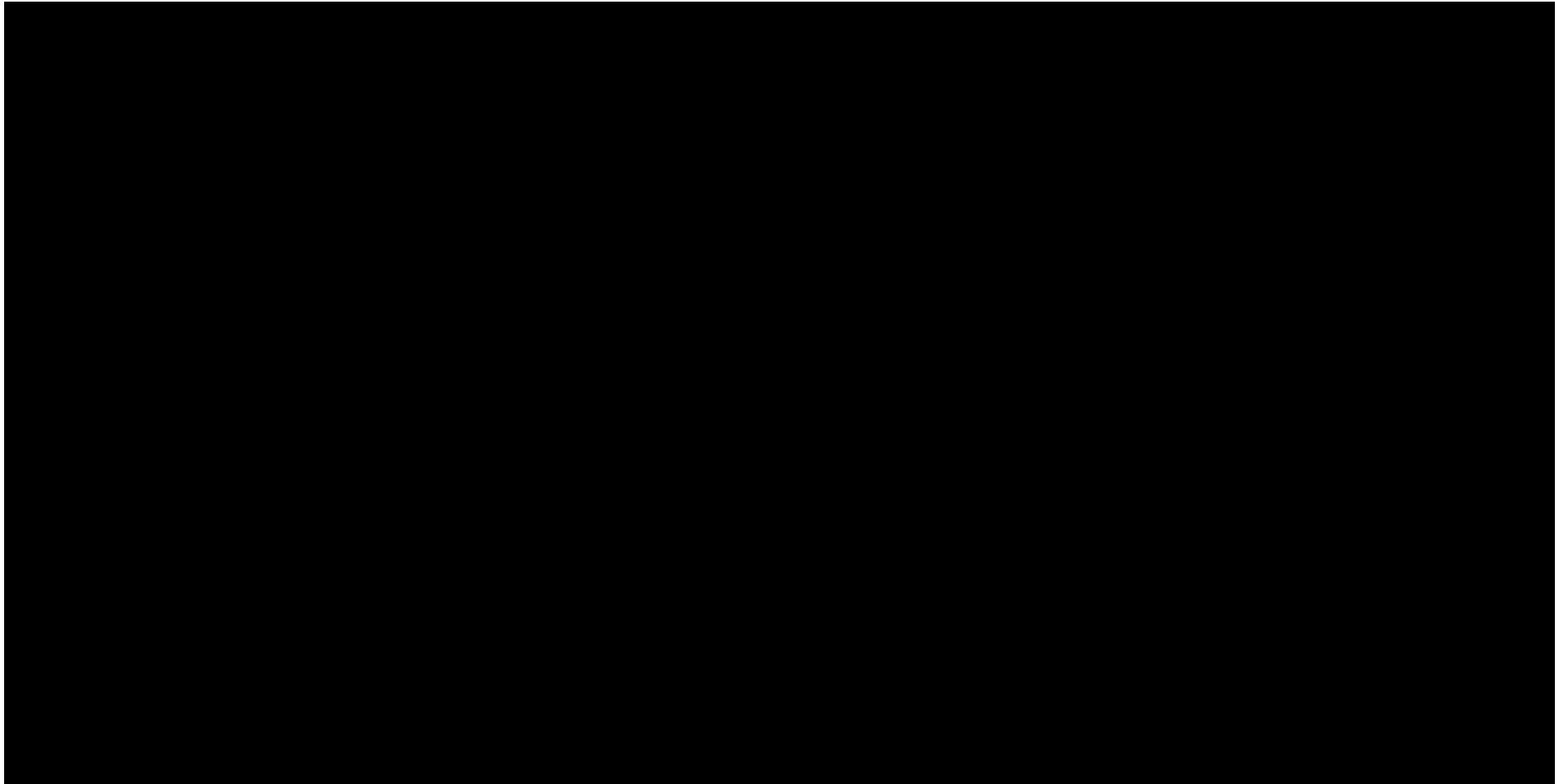
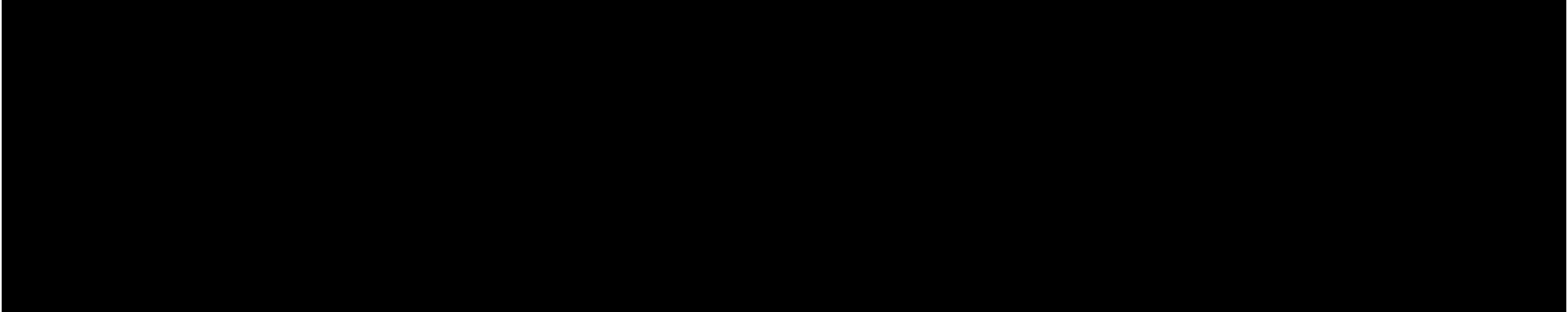


Tabela 52.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs Kapecytabina w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie wspólnej





Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki wszystkich przeprowadzonych porównań ocenianych technologii medycznych mają

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższych tabelach.

Tabela 53.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla T-DM1

[REDACTED]



Tabela 54.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla LAP+KAP

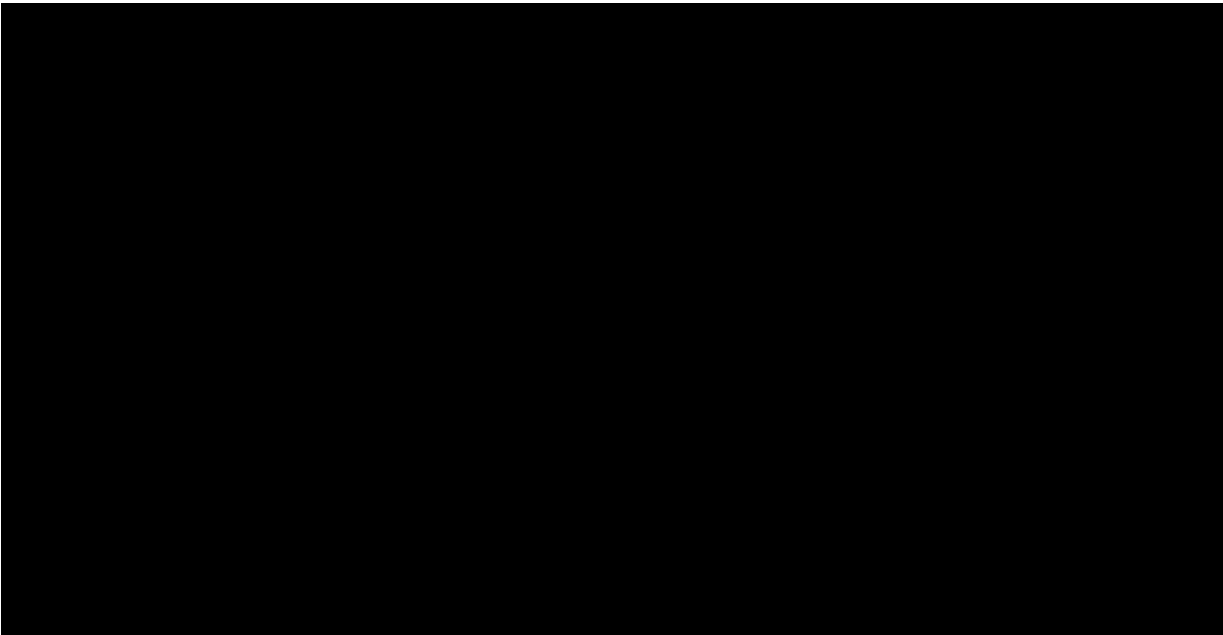


Tabela 55.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla kapecytabiny

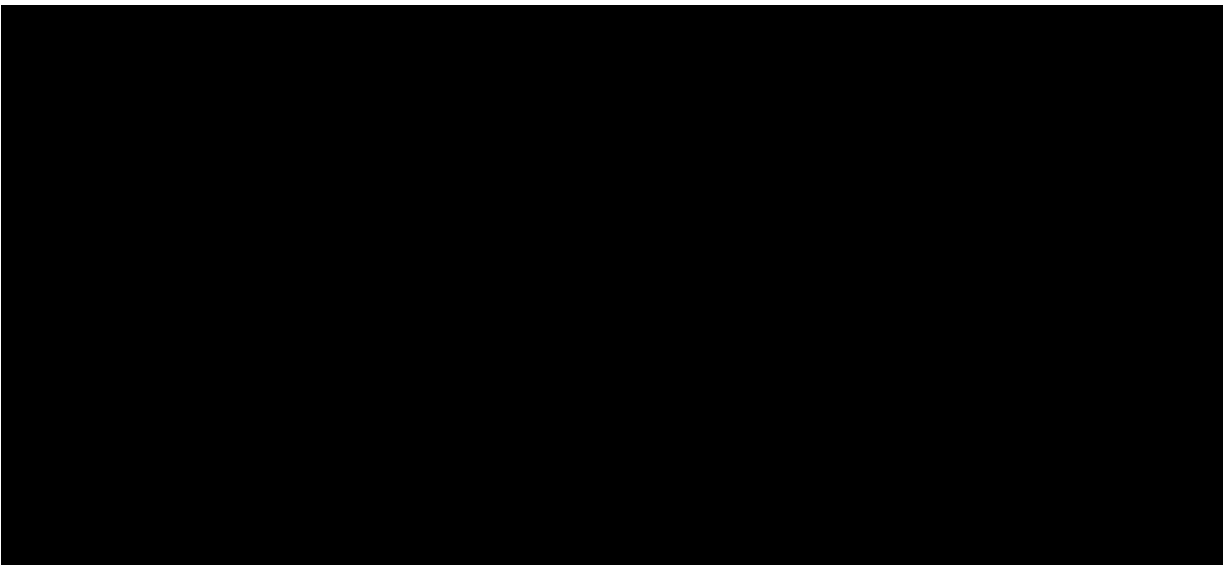


Tabela 56.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla winorelbiny



Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych/porównywalnych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla T-DM1

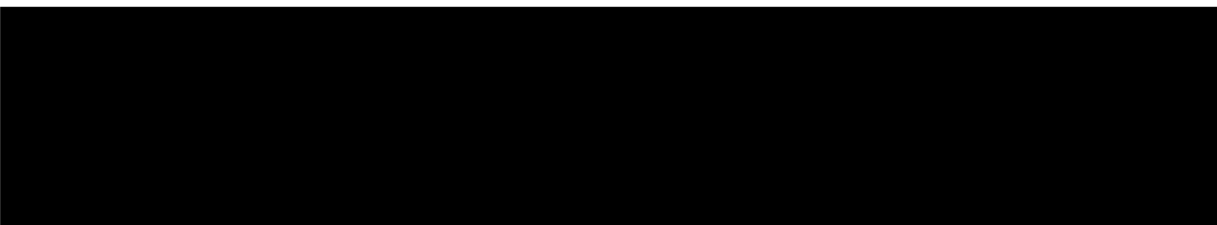


Tabela 58.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla LAP+KAP

Tabela 59.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla Winorelbiny

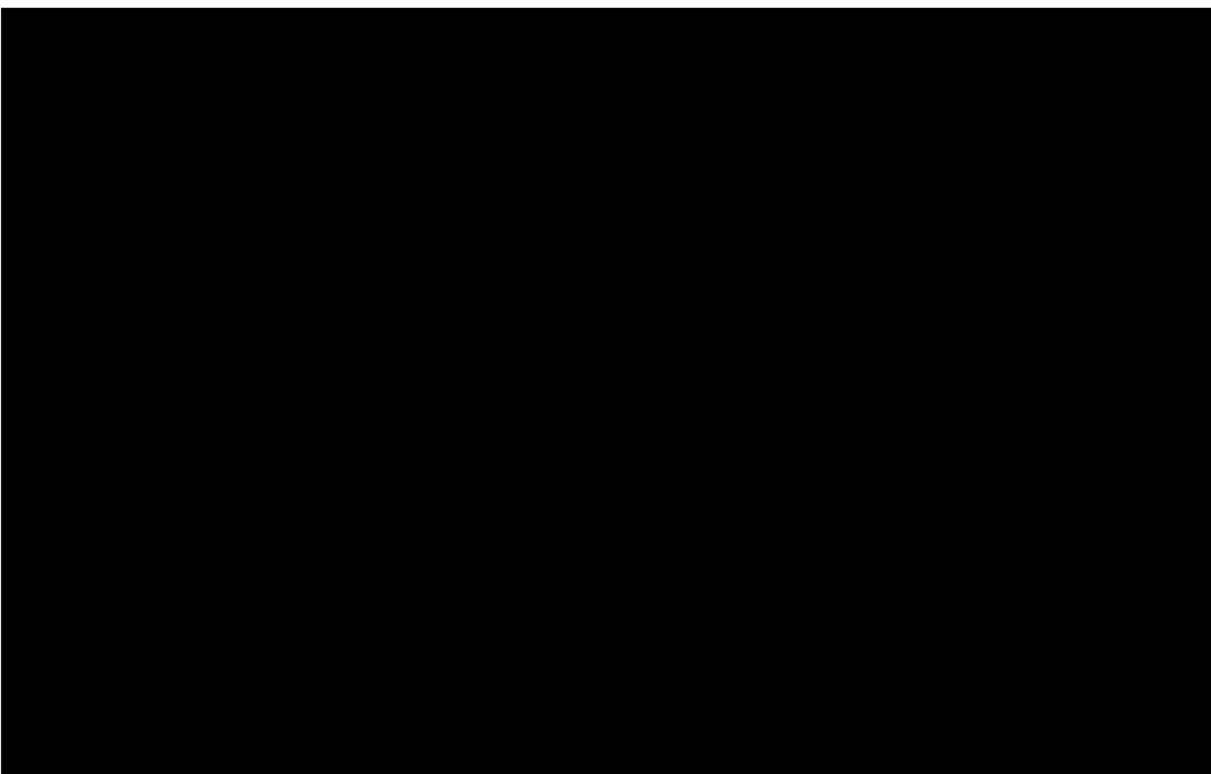
Tabela 60.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla Kapecytabiny

11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki przedstawiono dla jednego komparatora z każdego modelu w perspektywie NFZ.

Tabela 61.
Wyniki walidacji wewnętrznej modelu T-DXd vs T-DM1/LAP+KAP

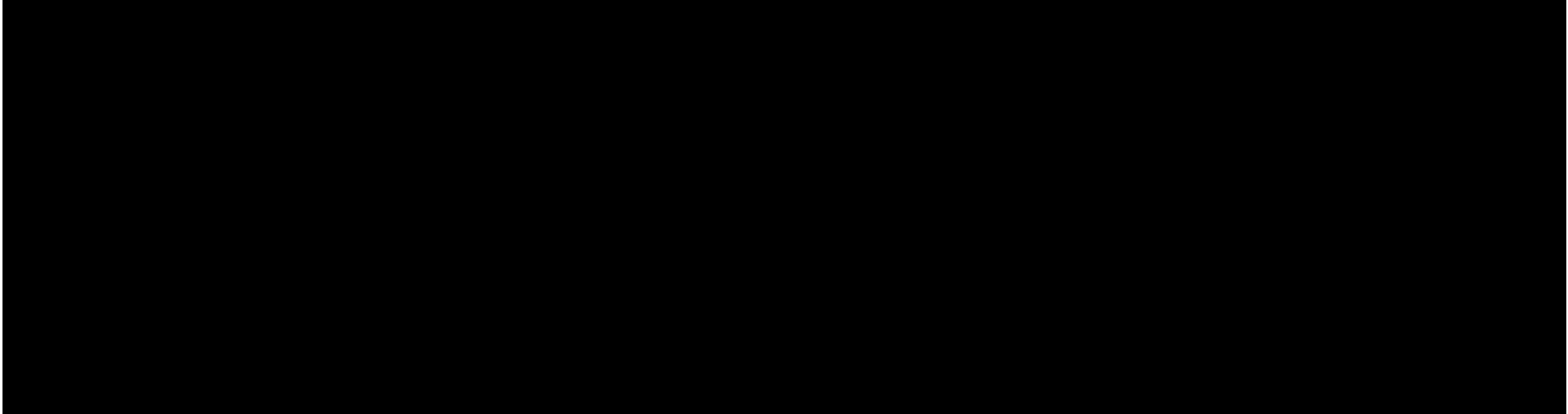
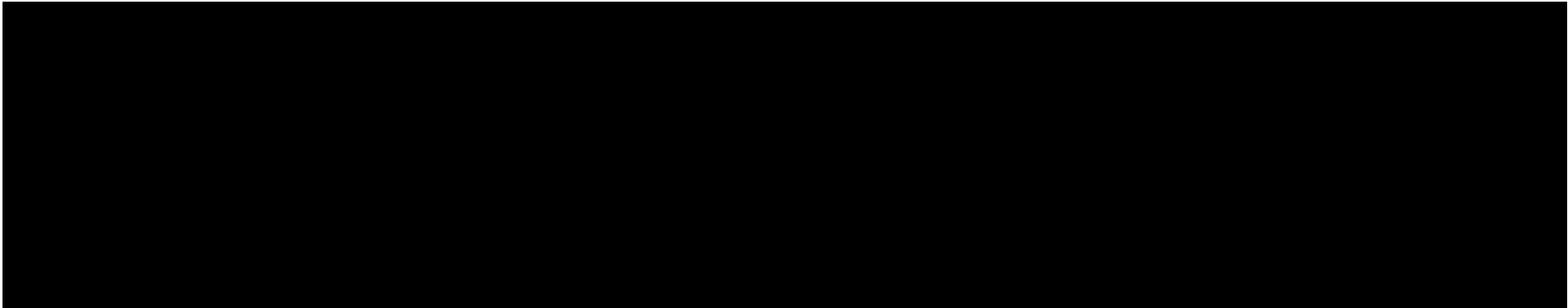
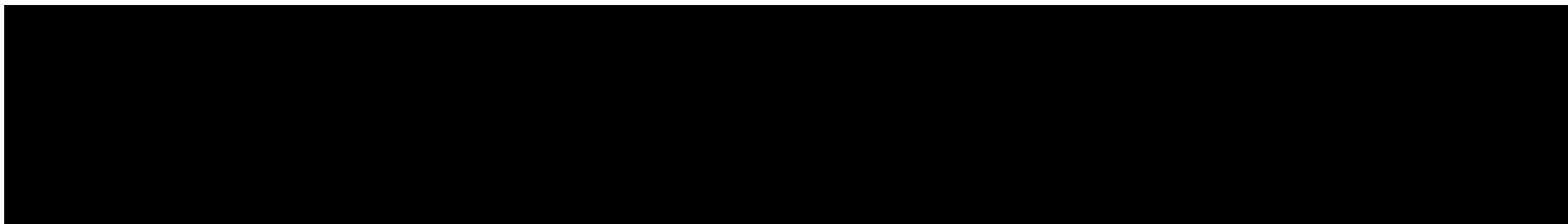


Tabela 62.
Wyniki walidacji wewnętrznej modelu TDXd vs WIN/KAP





12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy odnaleziono analizę ekonomiczną [NICE 2021], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Należy jednak zauważyć, że populacja we wspomnianej analizie ekonomicznej nie pokrywa się z populacją z wniosku, tj. dotyczyła populacji chorych na HER2-pozytywnego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach anty HER2. W ramach tej analizy wykonano porównanie z: kapecytabiną, winorelbiną oraz eribuliną w oparciu o wyniki badania DESTINY-Breast01, jednakże wykorzystano dane z wcześniejszą datą odcięcia niż dane wykorzystywane w niniejszej analizie. Zatem porównywanie wyników oraz metodyki obu analiz należy uznać za niezasadne.

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.



13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badań klinicznych związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Ze względu na złożoność problemu zdrowotnego oraz uwzględnianie leczenia chorych na różnych liniach Analizę ekonomiczną oparto o dwa dostosowane do warunków polskich niejednorodne modele Markowa otrzymane od Wnioskodawcy:

1) model porównujący T-DXd z T-DM1 i LAP+KAP bazujący na wynikach badania *Destiny-Breast03* bezpośrednio porównującego T-XDd z T-DM1, zaś porównanie z LAP+KAP wykonano w oparciu o [REDACTED]

2) model porównujący T-DXd z WIN i KAP bazujący na wynikach badania *Destiny-Breast01*. Model ten oparto o [REDACTED]

W zakresie konstrukcji i podstawowych założeń oba modele globalne są spójne, niemniej jednak ponieważ w modelach uwzględniono populacje chorych na różnym etapie leczenia, w odniesieniu do części parametrów konieczne było przyjęcie odrębnych założeń

Z [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Pewne ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną oraz chemioterapiami na [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie:

- *DESTINY-Breast03*: użyteczności dla T-DXd oraz T-DM1;
- publikacji *Lloyd 2006*: dla LAP+KAP, WIN, KAP.

Nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia chorych w badaniu *DESTINY-Breast01*, dlatego dla T-DXd w porównaniu z chemioterapiami przyjęto wartości z badania *DESTINY-Breast03*. Jednak aby nie zawyżać efektu zdrowotnego w ramieniu interwencji przyjęto tę wartość jedynie w czasie trwania terapii T-DXd, a następnie przyjmowano wartości z publikacji *Lloyd 2006*, czyli takie same jak w ramieniu WIN i KAP.

W ramach analizy kosztów uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

Dołączone do analizy arkusze kalkulacyjne umożliwiają uwzględnienie dodatkowych komparatorów, stąd w kilku miejscach pojawiają się w komórkach wartości sugerujące, że modele generują niepoprawne wartości, jednakże są to symbole zastępcze i nie stanowią one błędu.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania trastuzumabu derukstekanu względem refundowanych komparatorów w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

Finansowanie trastuzumabu derukstekanu u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu raka piersi. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *NICE 2021*.

Analiza *NICE 2021* przedstawia porównanie pomiędzy trastuzumabem derukstekanem i kapecytabiną, winorelbina oraz eribulina stosowanymi w raku piersi z perspektywy brytyjskiego płatnika publicznego. Dowody kliniczne oparto na badaniu *DESTINY-Breast01*, w populacji chorych z HER2-dodatnim nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wcześniej leczonych trastuzumabem emtanzyną. W analizie zwrócono uwagę, że większość osób biorących udział w badaniu przeszła 3 lub więcej wcześniejszych terapii (mediana 6, zakres od 2 do 24, z wyłączeniem terapii hormonalnej), a więc otrzymali prawdopodobnie więcej wcześniejszych terapii niż chorzy którzy mogliby realnie zastosować tę terapię. Eksperti kliniczni wyjaśnili, że u osób, które przeszły więcej wcześniejszych terapii, prawdopodobieństwo, że choroba zareaguje na następną linię leczenia, jest zwykle mniejsze. Dlatego skuteczność trastuzumabu deruxtecanu może być wyższa w praktyce klinicznej niż w badaniu. Należy zauważyć, że raport przedstawiony w publikacji *NICE 2021* został oparty na wcześniejszej dacie odcięcia danych z badania *DESTINY-Breast01* niż niniejszy raport co w konsekwencji wpływa na różnice w budowie modeli ekonomicznych. Zatem nie wydaje się zasadne porównywanie wyników tych dwóch analiz.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** Dorośli z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

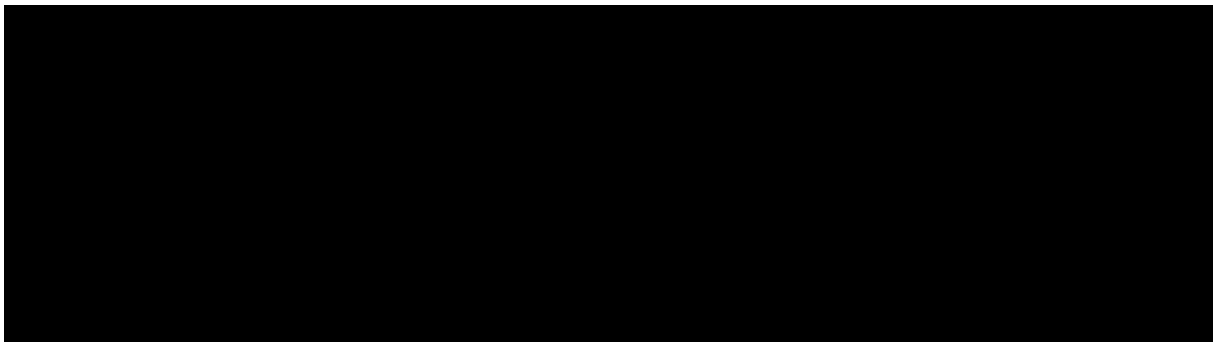
- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 63.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Data ostatniego wyszukiwania: 06.12.2021

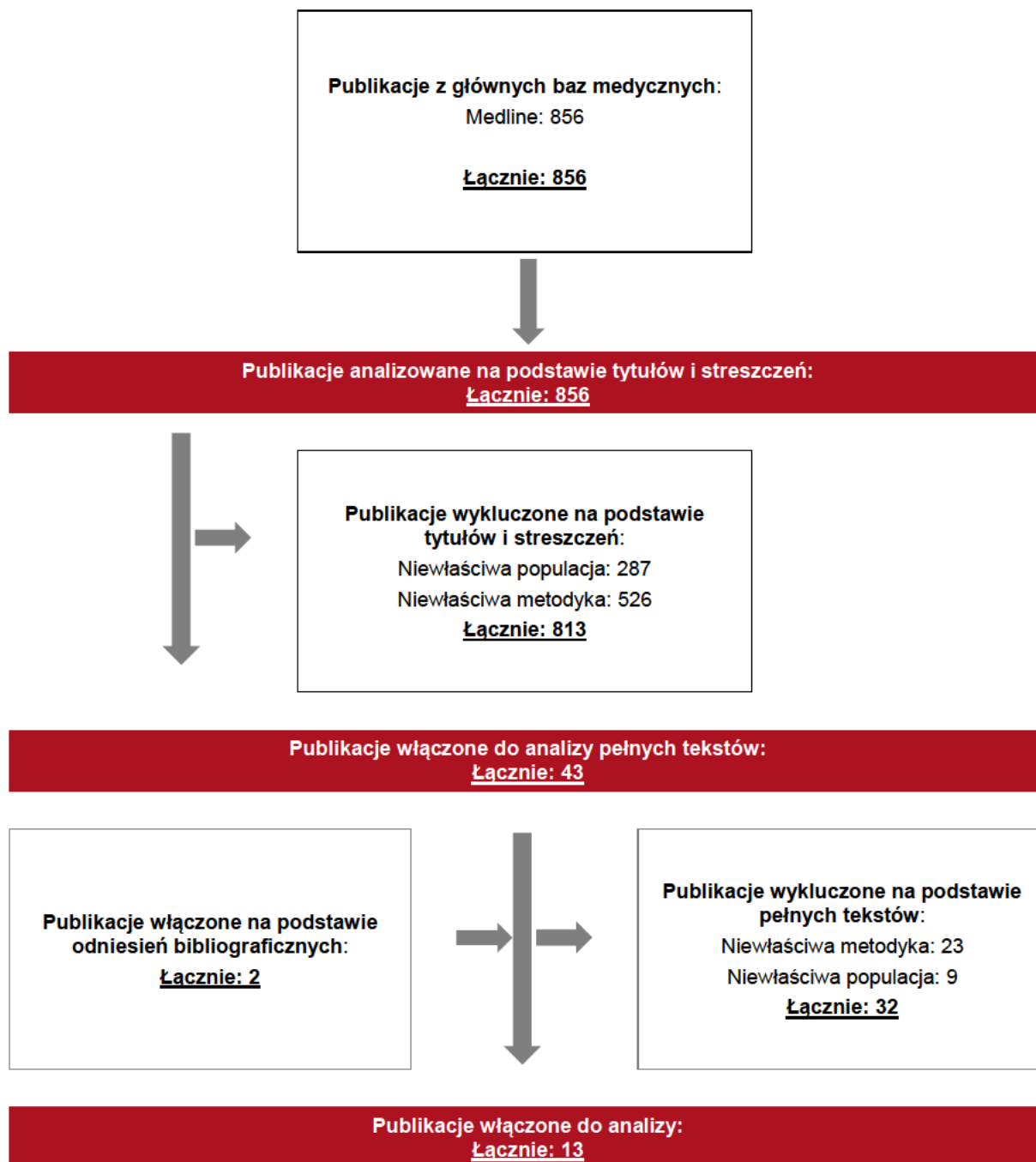
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 14.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 856 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 856 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 43 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 13 publikacji do oceny jakości życia chorych: Zhou 2009, Le 2016a, Le 2016b, Beauchemin 2016, Garrison 2019, von Minckwitz 2017, Diaby 2019, Verrill 2020, Kunst 2020, Jiao 2021, Zhang 2021, Lloyd 2006, Gray 2021.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 64.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Zhou 2009	EQ-5D	baseline	0,64	0,258 (SD)	399 (baseline – 339, tydzień 24 – 77)
Le 2016a, Le 2016b	Badania oparte na preferencjach (z literatury)	stan stabilny choroby	0,70	0,50 – 0,80	n/d
		odpowiedź na leczenie	0,84	0,57 – 0,93	
		progresja choroby	0,50	0,45 - 0,72	
		brak progresji	0,76	0,69 – 0,84	n/d

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Beauchemin 2016	średnia ważona z odnalezionych badań z literatury	progresja choroby	0,55	0,49 – 0,60	
		opieka terminalna	0,26	0,23 – 0,28	
Garrison 2019, von Minckwitz 2017	EQ-5D	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej	0,867	0,830 (chemioterapia)	4805
				0,834 (leczenie bez chemioterapii)	
				0,867 (bez leczenia)	
		nawrót bez przerzutów	0,830	n/d	
		remisja	0,867	n/d	
		przerzuty w pierwszej linii leczenia	0,716	n/d	
		przerzuty w kolejnej linii leczenia	0,472	n/d	
Diaby 2019	pośrednio, z literatury	brak progresji w trakcie leczenia	0,786	0,485 – 0,935; 0,113 (SD)	n/d
		odpowiedź na leczenie	0,061	0,025 – 0,074; 0,012 (SD)	
		progresja choroby w trakcie leczenia	0,538	0,196 – 0,848; 0,163 (SD)	
Verrill 2020	EQ-5D-5L	leczenie	0.695 [^]	0,262 (SD)	97
Kunst 2020	pośrednio, z literatury	bez nawrotów	0,79 / 0.83 ^{^^}	n/d	n/d
		lokalne nawroty	0,72	n/d	
		nawrót odległy	0,53	n/d	
Jiao 2021	pośrednio, z literatury	przed progresją	0,72	0,64 – 0,79	n/d
		progresja choroby	0,47	0,42 - 0,52	
Zhang 2021, Lloyd 2006	pośrednio, z literatury	przeżycie bez progresji	0,715	0,572 – 0,858	n/d
		progresja choroby	0,443	0,354 – 0,532	
Gray 2021	EQ-5D	n/d	0,715	0,263 (SD)	602

[^]England tariff

^{^^}pierwszy rok/drugi rok i kolejne

16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

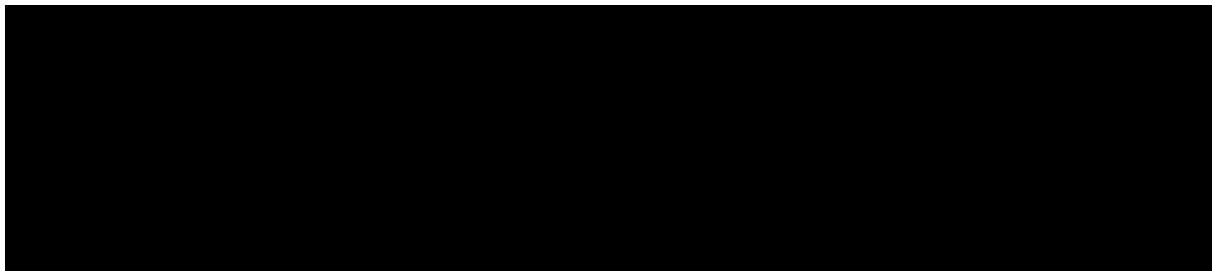
- **populacja:** Dorośli z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi
- **interwencja:** Enhertu (Trastuzumab derukstekan);
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.
- **Kryteria wykluczenia badań:**
 - **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 65.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

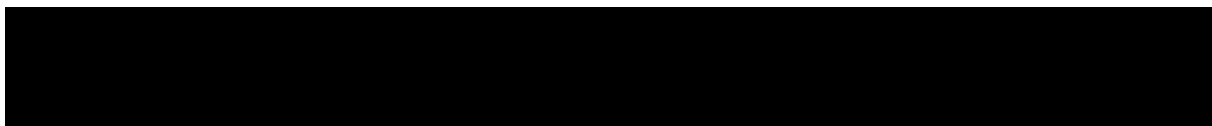


Data ostatniego wyszukiwania: 06.12.2021

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 66.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych



Data ostatniego wyszukiwania: 06.12.2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

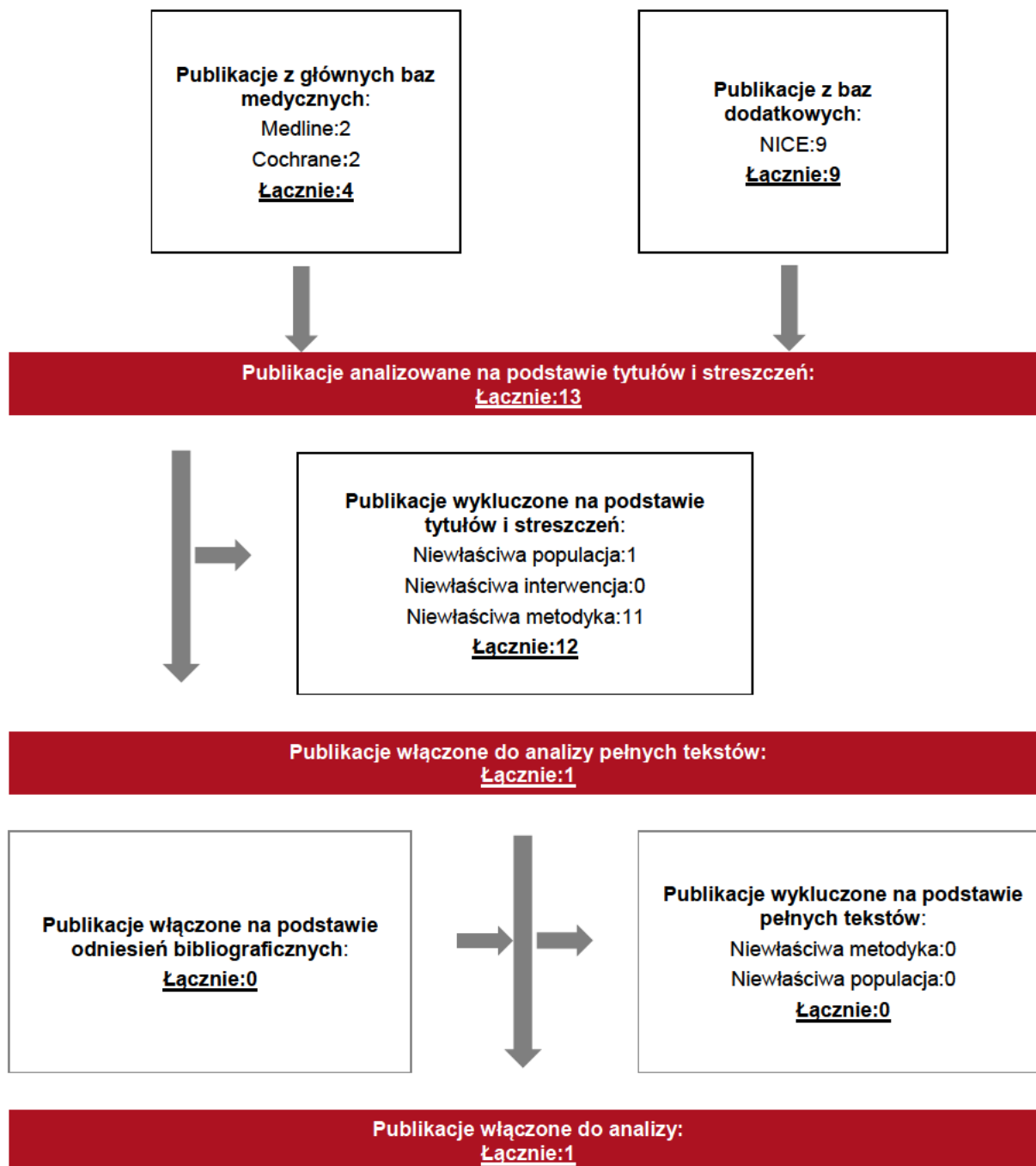
16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 15.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 13 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 2 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 2 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 9 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację: *NICE 2021*, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania trastuzumab derukstekan u dorosłych chorych z HER2 dodatnim rakiem piersi.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 0.).

16.3. Wyniki AIC i BIC

Tabela 67.

Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do PFS w ramieniu T-DXd – kryterium Akaike oraz Bayesa

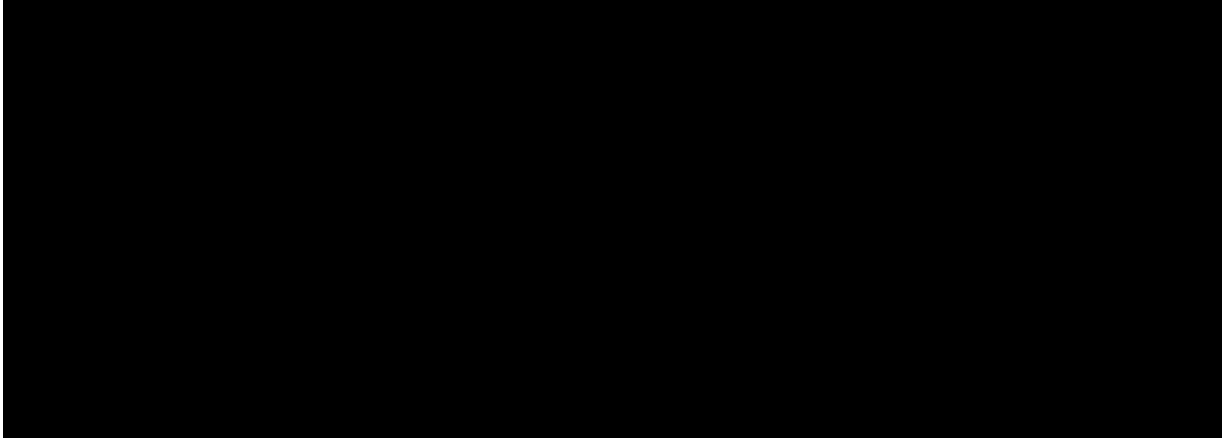
A large black rectangular redaction box covering the content of Table 67.

Tabela 68.

Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do OS w ramieniu T-DXd – kryterium Akaike oraz Bayesa

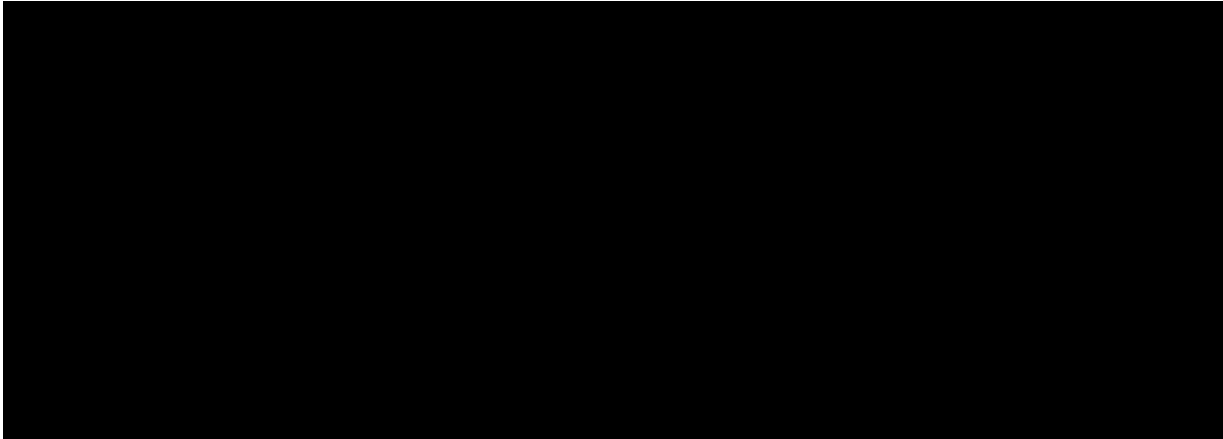
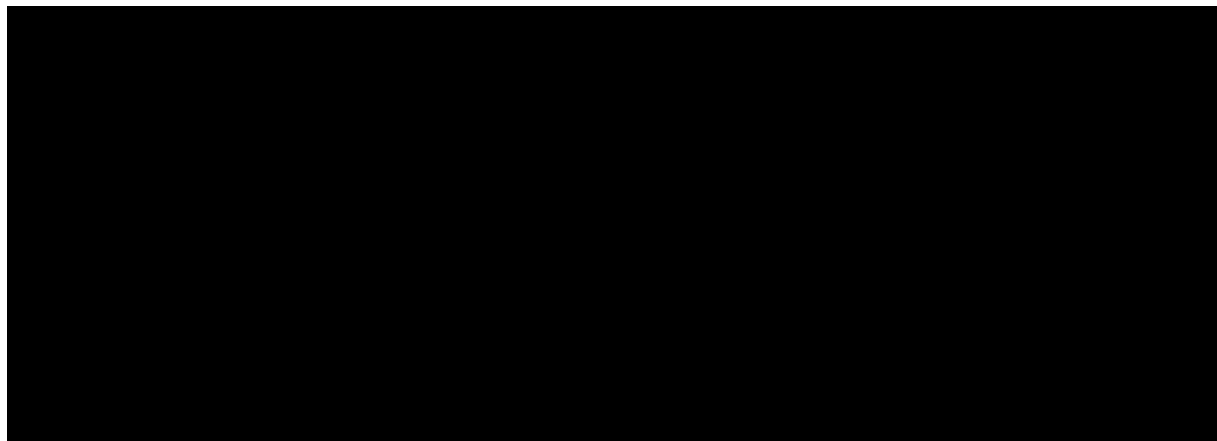
A large black rectangular redaction box covering the content of Table 68.

Tabela 69.

Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do TTD w ramieniu T-DXd – kryterium Akaike oraz Bayesa



16.4. Częstości występowania działań niepożądanych uwzględnione w analizie

Tabela 70.

Częstość występowania działań niepożądanych uwzględnionych w modelu porównującym T-DXd z T-DM1 i LAP+KAP

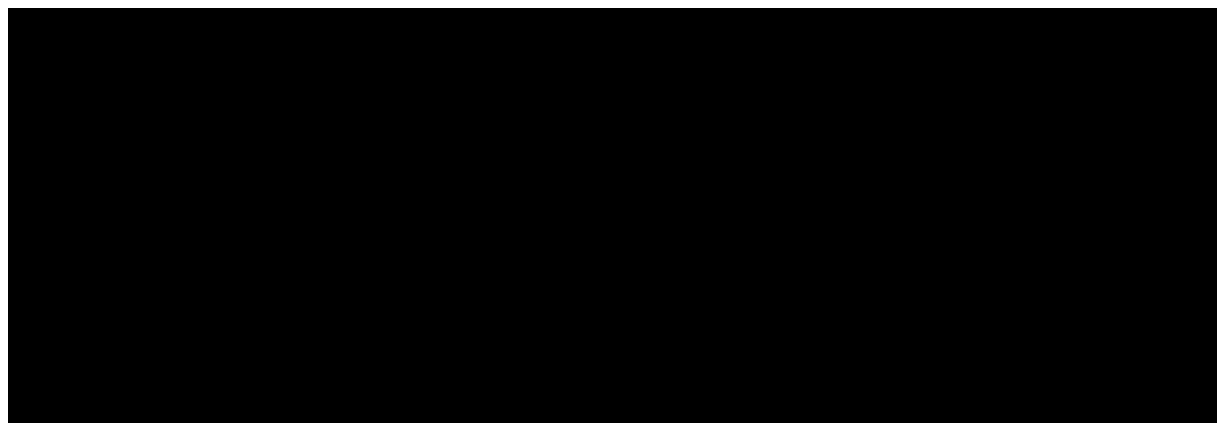
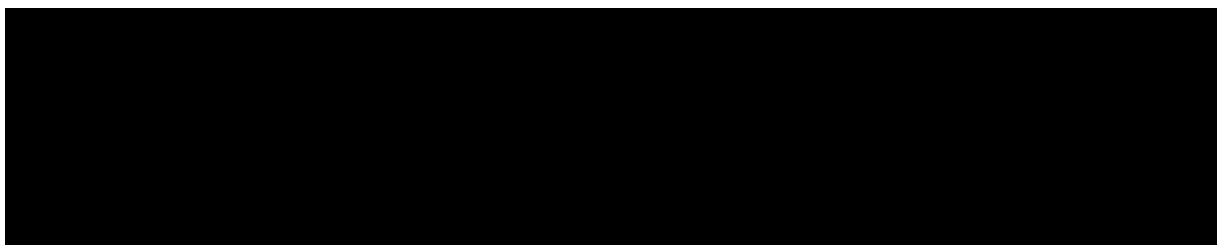
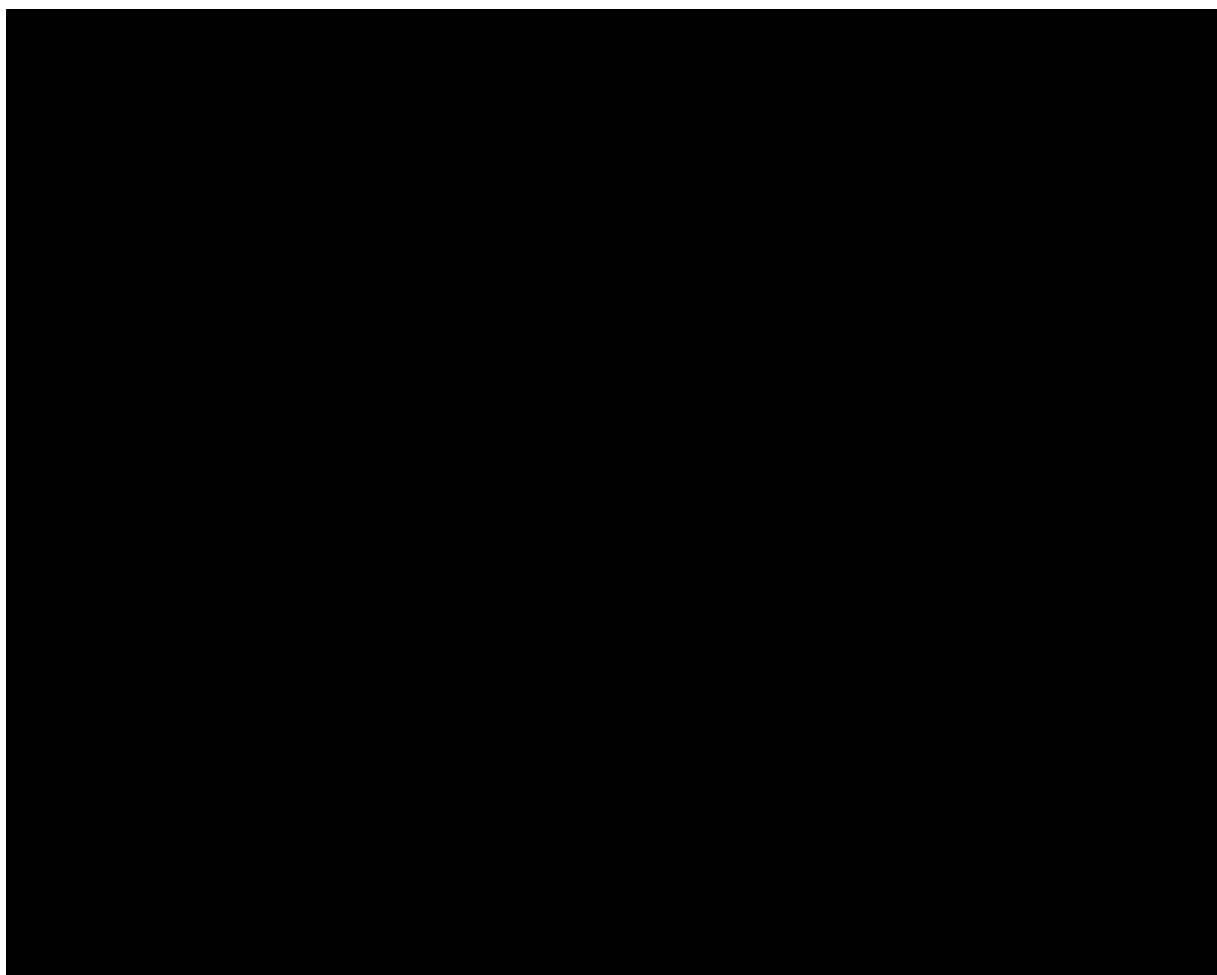


Tabela 71.

Częstość występowania działań niepożądanych uwzględnionych w modelu porównującym T-DXd z chemioterapiami





16.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Enhertu® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją trastuzumabu derukstekan może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Enhertu® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby tą samą nazwę międzynarodową oraz udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

16.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 72.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 0. – rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10- 0.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	<p>dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakořć, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią</p>	TAK, rozdział 9.1
5.2.	<p>dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakořć)</p>	n/d
6.	<p>Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakořć (lub koszt uzyskania dotaddkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności</p>	TAK, rozdział 9.1
7.	<p>Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)</p>	n/d
7.1.	<p>Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero</p>	n/d
8.	<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i>, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	n/d
8.1.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakořć, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p>	n/d.
8.2.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakořć, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p>	n/d
8.3.	<p>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>	n/d.
9.	<p>Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji</p>	TAK, rozdział 8.
10.	<p>Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji</p>	TAK, rozdział 12.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17. Spis tabel

Tabela 1. Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do OS w ramieniu T-DXd – kryterium Akaike oraz Bayesa	20
[Redacted text]	
[Redacted text]	
[Redacted text]	
[Redacted text]	
[Redacted text]	
[Redacted text]	
[Redacted text]	
[Redacted text]	
[Redacted text]	
[Redacted text]	
Tabela 7. Wartości użyteczności stanu zdrowia zastosowane w modelu.....	24
Tabela 8. Wynik mediany PFS w ramieniu T-DXd w zależności od wybranego rozkładu	28
Tabela 9. Wynik mediany OS w ramieniu T-DXd w zależności od wybranego rozkładu	28
Tabela 10. Wynik mediany TTD w ramieniu T-DXd w zależności od wybranego rozkładu	29
Tabela 11. [Redacted text].....	29
Tabela 12. [Redacted text].....	30
Tabela 13. Wartości użyteczności stanu zdrowia zastosowane w modelu.....	31
Tabela 14. Ceny leków zgodne z Wykazem leków refundowanych (PLN).....	36
Tabela 15. Koszty za 1 mg substancji uwzględnione w analizie (PLN)	38

Tabela 16. Koszty świadczeń związanych z podaniem leków uwzględnione w analizie (PLN).....	38
Tabela 17. Koszty monitorowania chorych.....	40
Tabela 18. Koszty oraz odsetki terapii stosowanych w kolejnych linii leczenia (PLN)	41
Tabela 19. Koszty kolejnych linii leczenia (PLN).....	41
Tabela 20 Koszt leczenia anemii (PLN).....	43
Tabela 21 Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę (PLN)	43
Tabela 22 Wycena grupy JGP S07 (PLN).....	44
Tabela 23 Podsumowanie kosztów leczenia neutropenii (PLN).....	44
Tabela 24 Koszt leczenia nudności 3.-4. stopnia (PLN)	44
Tabela 25 Koszt leczenia duszności (PLN).....	45
Tabela 26 Koszt leczenia gorączki neutropenicznej (PLN).....	45
Tabela 27 Koszt leczenia z zastosowaniem beta-adrenalityków.....	46
Tabela 28 Wycena grup JGP E61 oraz E62 (PLN).	46
Tabela 29 Podsumowanie kosztów leczenia wydłużonego odstępu QT w elektrokardiogramie.....	46
Tabela 30 Koszt wszczepienia kardiowertera – defibrylatora przy wydłużonym odstępie QT w elektrokardiogramie.	47
Tabela 31 Koszt leczenia śródmiąższowej choroby płuc (PLN).	47
Tabela 32 Koszt leczenia zmniejszonej frakcji wyrzutowej.	48
Tabela 33 Koszt leczenia zapalenia płuc (PLN).	48
Tabela 34 Koszt leczenia wymiotów (PLN).	48

Tabela 35 Koszt leczenia neuropatii (PLN).	49
Tabela 36 Koszt leczenia biegunki 3-4 stopnia (PLN).....	49
Tabela 37. Wartości najważniejszych danych wejściowych do modelu	52
Tabela 38. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz T-DM1 i LAP+KAP	55
Tabela 39. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz winorelbiny i kapecytabiny	56
Tabela 40. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku.....	56
Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z T-DM1	59
Tabela 42. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z LAP+KAP	59
Tabela 43. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z winorelbina	60
Tabela 44. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z kapecytabiną.....	60
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs T- DM1 w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego	62
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs T- DM1 w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie wspólnej	63
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs LAP+KAP w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego	64

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs LAP+KAP w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie wspólnej.....	66
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs Winorelbina w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego.....	67
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs Winorelbina w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie wspólnej.....	68
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs Kapecytabina w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego.....	69
Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Trastuzumab derukstekan vs Kapecytabina w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie wspólnej.....	71
Tabela 53. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla T-DM1	73
Tabela 54. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla LAP+KAP	74
Tabela 55. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla kapecytabiny	74
Tabela 56. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla winorelbiny	75
Tabela 57. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla T-DM1	75
Tabela 58. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla LAP+KAP	76

Tabela 59. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla Winorelbiny.....	76
Tabela 60. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla Kapecytabiny.....	76
Tabela 61. Wyniki walidacji wewnętrznej modelu T-DXd vs T-DM1/LAP+KAP	82
Tabela 62. Wyniki walidacji wewnętrznej modelu TDXd vs WIN/KAP	82
Tabela 63. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	89
Tabela 64. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych.....	91
Tabela 65. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	94
Tabela 66. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	94
Tabela 67. Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do PFS w ramieniu T-DXd – kryterium Akaike oraz Bayesa	97
Tabela 68. Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do OS w ramieniu T-DXd – kryterium Akaike oraz Bayesa	97
Tabela 69. Wyniki oceny jakości dopasowania rozkładów do TTD w ramieniu T-DXd – kryterium Akaike oraz Bayesa	98
Tabela 70. Częstość występowania działań niepożądanych uwzględnionych w modelu porównującym T-DXd z T-DM1 i LAP+KAP.....	98
Tabela 71. Częstość występowania działań niepożądanych uwzględnionych w modelu porównującym T-DXd z chemioterapiami	98

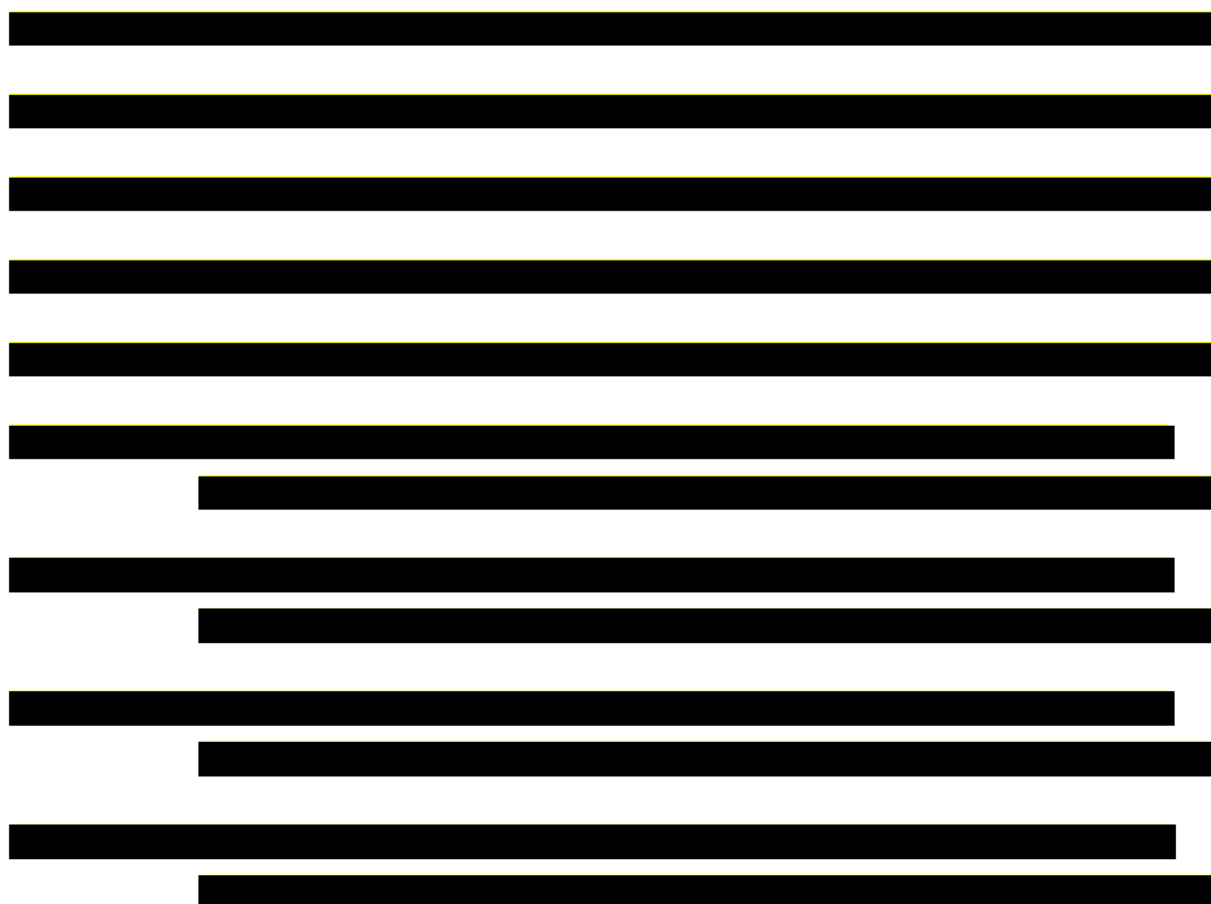
Tabela 72. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	100
---	-----

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej dla porównania z LAP+KAP i T-DM1 18



Rysunek 4. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej dla porównania z chemioterapią (kapecytabina i winorelbina)..... 26



Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych..... 90

Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 95

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi. <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2022
Beauchemin 2016	Beauchemin C., Letarte N., Mathurin K., I in. <i>A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada</i> . J Med Econ. 2016 Jun;19(6):619-29.
Blum 2001	Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, i in., Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. <i>Cancer</i> . 2001 Oct 1;92(7):1759-68.
Cameron 2010	Cameron D, Casey M, Oliva C. i in., Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. <i>Oncologist</i> . 2010;15(9):924-34. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0181. Epub 2010 Aug 24.
ChPL Capecitabine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Capecitabine Accord®</i>
ChPL Capecitabine Glenmark®	Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Capecitabine Glenmark®</i>
ChPL Ecansya®	Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Ecansya®</i>
ChPL Enhertu®	Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Enhertu®</i>
ChPL Navelbine®	Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Navelbine®</i>
ChPL Neocitec®	Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Neocitec®</i>
ChPL Vinorelbine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Vinorelbine Accord®</i>
ChPL Xeloda®	Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Xeloda®</i>
Dane NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r.
DESTINY-Breast01	Modi S, Saura C, Yamashita T, i in.; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2020 Feb 13;382(7):610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510. Epub 2019 Dec 11.
DESTINY-Breast03	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110
Diaby 2019	Diaby V., Alqhtani H., van Boemmel-Wegmann S., I in. <i>A cost-effectiveness analysis of trastuzumab-containing treatment sequences for HER-2 positive metastatic breast cancer patients in Taiwan</i> . <i>Breast</i> . 2020 Feb;49:141-148.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
EMILIA	Dieres V., Miles D., Verma S. i in., Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Jun;18(6):732-742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1. Epub 2017 May 16.
Fumoleau 2004	Fumoleau P, Largillier R, Clippe Ci in., Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2004 Mar;40(4):536-42
Garrison 2019	Garrison LP Jr., Babigumira J., Tournier C., I in. <i>Cost-Effectiveness Analysis of Pertuzumab With Trastuzumab and Chemotherapy Compared to Trastuzumab and Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer in the United States.</i> <i>Value Health.</i> 2019 Apr;22(4):408-415.
Gray 2021	Gray LA., Hernandez Alava M., Wailoo AJ. <i>Mapping the EORTC QLQ-C30 to EQ-5D-3L in patients with breast cancer.</i> <i>BMC Cancer.</i> 2021 Nov 18;21(1):1237.
Jiao 2021	Jiao B., Garrison LP., Jr. <i>The challenge of value-based pricing in combination therapy: the case of trastuzumab and pertuzumab in HER2+ metastatic breast cancer.</i> <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2021 Jun;21(3):497-504.
Kunst 2020	Kunst N., Wang SY., Hood A., I in. <i>Cost-Effectiveness of Neoadjuvant-Adjuvant Treatment Strategies for Women With ERBB2 (HER2)-Positive Breast Cancer.</i> <i>JAMA Netw Open.</i> 2020 Nov 2;3(11):e2027074.
Le 2016a	Le QA., Bae YH., Kang JH. <i>Cost-effectiveness analysis of trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2): positive advanced breast cancer.</i> <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2016 Oct;159(3):565-73.
Le 2016b	Le QA. <i>Structural Uncertainty of Markov Models for Advanced Breast Cancer: A Simulation Study of Lapatinib.</i> <i>Med Decis Making.</i> 2016 Jul;36(5):629-40.
Lloyd 2006	Lloyd A., Nafees B., Narewska J., I in. <i>Health state utilities for metastatic breast cancer.</i> <i>Br J Cancer.</i> 2006 Sep 18;95(6):683-90.
NICE 2021	NICE, Trastuzumab deruxtecán for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies, 2021, 1-20
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019
Program lekowy leczenia chorych na raka piersi	Program lekowy „Leczenia chorych na raka piersi” (ICD-10 C 50) regulowany załącznikiem B.9 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sim 2019	Sim SH, Park IH, Jung KH, i in., Randomised Phase 2 study of lapatinib and vinorelbine vs vinorelbine in patients with HER2+ metastatic breast cancer after lapatinib and trastuzumab treatment (KCSG BR11-16). Br J Cancer. 2019 Dec;121(12):985-990.
Sprawozdania NFZ	Sprawozdanie NFZ za I połowę 2021 roku https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html
Statystyki NFZ	Internetowa baza danych NFZ https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Verrill 2020	Verrill M., Wardley AM., Retzler J., I in. <i>Health-related quality of life and work productivity in UK patients with HER2-positive breast cancer: a cross-sectional study evaluating the relationships between disease and treatment stage.</i> Health Qual Life Outcomes. 2020 Nov 2;18(1):353.
Von Minckwitz 2017	von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., I in. <i>Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer.</i> N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):122-131.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 171/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 października 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie Nr 1/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 stycznia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 167/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 października 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zhang 2021	Zhang H., Zhang Y., Huang C., I in. <i>Cost-effectiveness Analysis of Trastuzumab Emtansine as Second-line Therapy for HER2-Positive Breast Cancer in China</i> . Clin Drug Investig. 2021 Jun;41(6):569-577.
Zhou 2009	Zhou X., Cella D., Cameron D., I in. <i>Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment</i> . Breast Cancer Res Treat. 2009 Oct;117(3):577-89.