



IGNORANTIA NOCET

Tukysa[®] (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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:
Seagen B.V.

Warszawa, 29.07.2022 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.

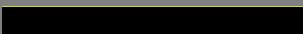

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|---|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych; • Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy. |
|  | <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; • Analiza wrażliwości; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych. |

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 Seagen B.V. która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Indeks skrótów | 7 |
| Streszczenie | 9 |
| 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej..... | 15 |
| 2. Strategia analityczna..... | 16 |
| 3. Perspektywa | 16 |
| 4. Horyzont czasowy | 16 |
| 5. Technika analityczna..... | 17 |
| 6. Modelowanie..... | 18 |
| 6.1. Struktura modelu..... | 18 |
| 6.1.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu | 20 |
| 6.1.2. Dane z badania HER2CLIMB..... | 21 |
| 6.1.3. Analiza przeżycia | 23 |
| 6.1.4. Metaanaliza sieciowa | 26 |
| 6.1.5. Jakość życia w modelu Markowa | 27 |
| 6.2. Horyzont czasowy w modelu | 29 |
| 6.3. Dyskontowanie..... | 30 |
| 7. Analiza kosztów..... | 30 |
| 7.1. Koszt leków..... | 31 |
| 7.1.1. Dawkowanie leków..... | 31 |
| 7.1.2. Ceny leków | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 7.2. Koszty przepisania i podania leków..... | 37 |
| 7.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia | 38 |
| 7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych..... | 39 |
| 7.4.1. Zmniejszona liczba neutrofilii | 40 |
| 7.4.2. Anemia..... | 40 |
| 7.4.3. Neutropenia | 40 |
| 7.4.4. Nudności | 41 |
| 7.4.5. Zmęczenie | 42 |
| 7.4.6. Leukopenia | 42 |
| 7.4.7. Wymioty | 42 |
| 7.4.8. Biegunka | 43 |
| 7.4.9. PPE – zespół erytrodyzestenzji dłoniowo-podeszwowej..... | 43 |
| 7.4.10. Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej | 43 |
| 7.4.11. Zwiększona aktywność aminotransferazy alaniniowej | 44 |
| 7.4.12. Hipokalemia | 44 |
| 7.4.13. Zapalenie błony śluzowej | 45 |
| 7.4.14. Małopłytkowość..... | 45 |
| 7.4.15. Zapalenie jamy ustnej | 45 |
| 7.5. Koszt leczenia paliatywnego | 46 |
| 8. Założenia i dane wejściowe | 46 |
| 9. Wyniki analizy..... | 50 |

| | |
|---|------------|
| 9.1. Analiza kosztów-użyteczności | 50 |
| 9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji | 53 |
| 9.3. Analiza CUR | 58 |
| 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości | 60 |
| 10.1. Analiza wartości skrajnych | 60 |
| 11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości | 109 |
| 11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej..... | 109 |
| 11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) | 112 |
| 12. Walidacja modelu | 123 |
| 12.1. Walidacja wewnętrzna..... | 124 |
| 12.2. Walidacja konwergencji..... | 127 |
| 12.3. Walidacja zewnętrzna | 127 |
| 13. Ograniczenia i założenia | 129 |
| 14. Podsumowanie i wnioski końcowe | 130 |
| 15. Dyskusja | 131 |
| 16. Załączniki | 132 |
| 16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych | 132 |
| 16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych | 132 |
| 16.1.2. Strategia wyszukiwania | 132 |
| 16.1.3. Selekcja badań..... | 133 |
| 16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy | 135 |

| | |
|---|------------|
| 16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych | 135 |
| 16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | 137 |
| 16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych..... | 137 |
| 16.2.2. Strategia wyszukiwania | 137 |
| 16.2.3. Selekcja badań..... | 138 |
| 16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy | 140 |
| 16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych..... | 140 |
| 16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej. | 141 |
| 16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 141 |
| 17. Spis tabel | 144 |
| 18. Spis rysunków | 150 |
| 19. Bibliografia..... | 152 |

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> – dobowe dawki leku |
| EAN | ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy |
| ECOG | ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> 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 |
| JGP | Jednolite Grupy Pacjentów |

| Skrót | Rozwinięcie |
|---------|---|
| 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 |
| mBC | ang. <i>metastatic breast cancer</i> – przerzutowy rak piersi |
| 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 |
| TRA EMT | Trastuzumab emtanzyna |
| TUC | Tukatynib |
| 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 Tukysa® (TUK, tukatynib) stosowanego w skojarzeniu z kapecytabiną (KAP) i trastuzumabem (TRA) w leczeniu HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2. 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 tukatynib w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. trastuzumab emtanzyna (TRA EMT), lapatynib+kapecytabina (LAP+KAP) oraz chemioterapia: winorelbina (WIN) i kapecytabina (KAP).

Do oceny opłacalności stosowania tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem 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. na wynikach badań klinicznych, przy pomocy których pośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorami.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

Zastosowanie tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Finansowanie tukatynibu 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 tukatynibu (Tukysa®) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem (TUK+KAP+TRA) w terapii raka piersi w Polsce ukształtowanego przez Program lekowy B.9 leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C 50).

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

Populacja:

- Dorośli z przerzutowym HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi u chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia anty-HER2

Interwencja:

- Tukatynib (Tukysa®) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem (TUK+KAP+TRA)

Komparatory:

- Trastuzumab emtanzyna (TRA EMT)
- 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 dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania pośredniego dla tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem względem komparatorów stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu 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 model 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.

Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych i wyników poczynionego modelowania przyjęto, że dożywotni horyzont czasowy zawiera się w okresie 20-letnim, gdyż prawdopodobieństwo zgonu w tym czasie wynosi powyżej 99,9%.

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).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów.

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

W celu porównania opłacalności stosowania tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem vs rozważane komparatory w rozpatrywanym wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

6.1. Struktura modelu

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. Jednak podstawowy horyzont czasowy wynosi 20 lat (przy czym 1 rok to 365,25 dni¹), w którym to momencie ponad 99,9% pacjentów w ramieniu interwencji przeszło do stanu zdrowia – ZGON. Przyjęto cykl o długości 1 tygodnia, aby uchwycić zmiany oraz odzwierciedlić zmiany w stanie zdrowia.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

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

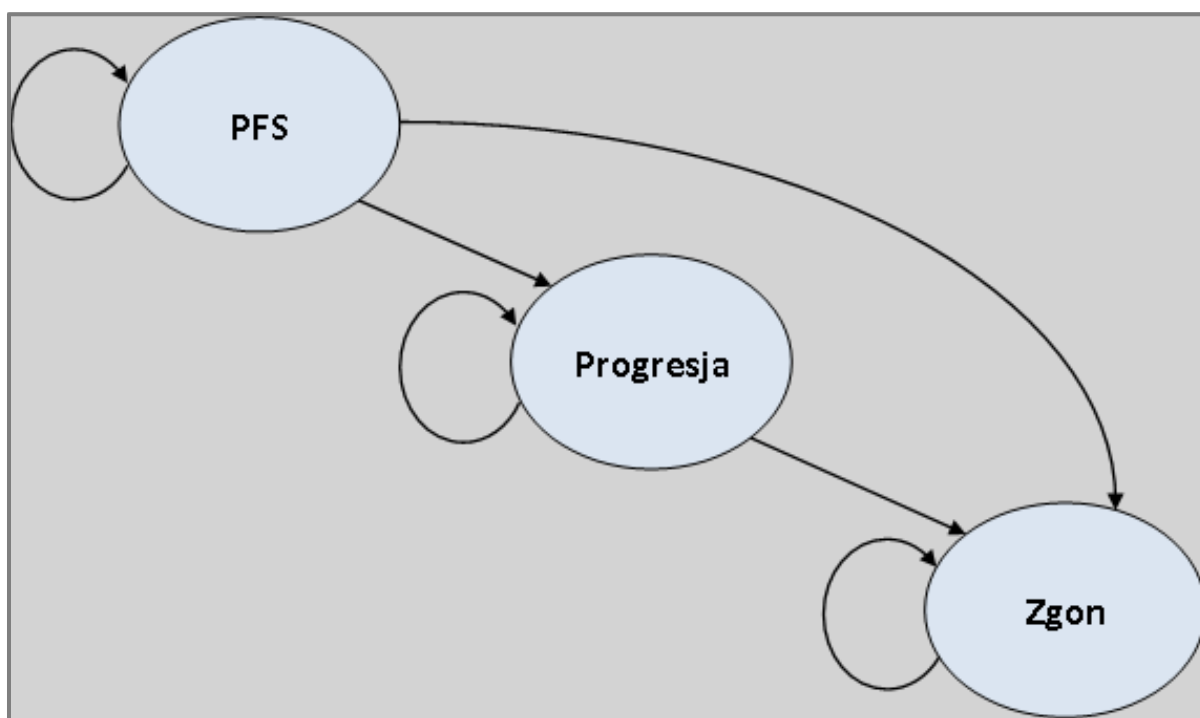
W modelu uwzględniono trzy stany:

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 dawkowania leków w ramieniu komparatorów i interwencji) w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić na początku każdego cyklu. Ponieważ długość cyklu jest krótka w porównaniu z horyzontem czasowym, w modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



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.

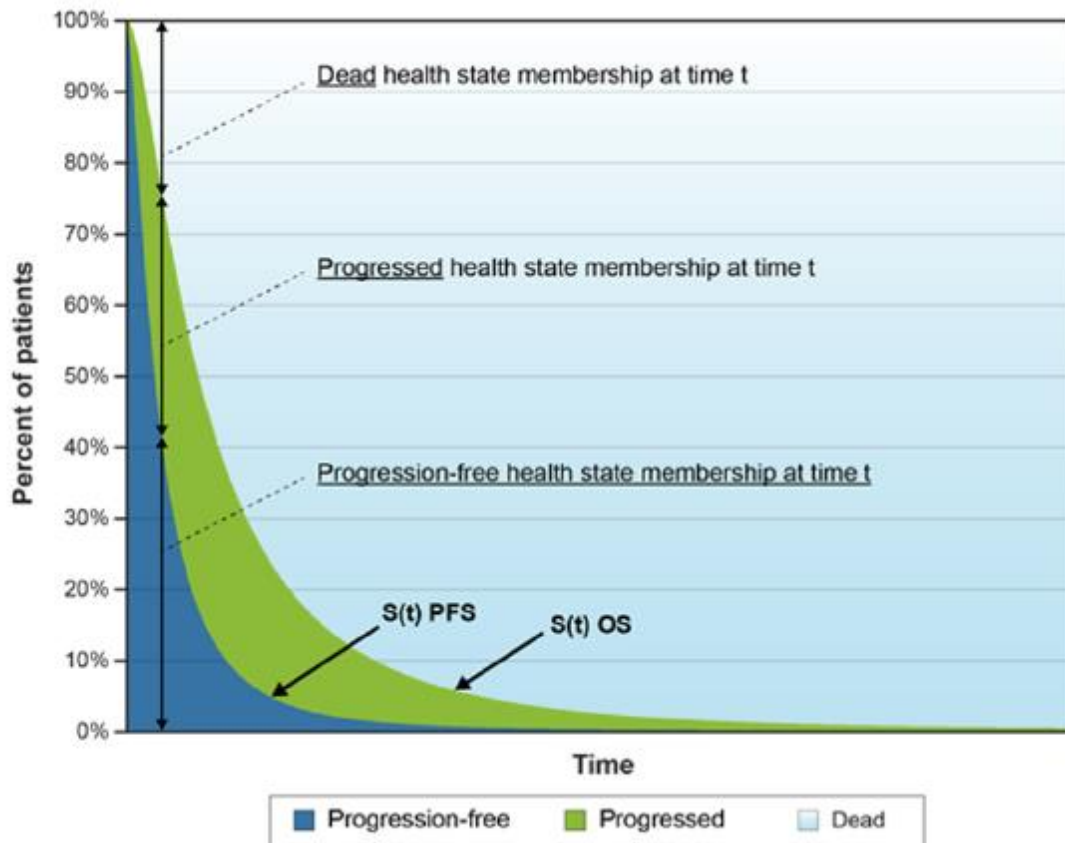
Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

6.1.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Budowa modelu opiera się na wcześniej opracowywanych modelach we wskazaniach nowotworowych, a także na danych publikowanych w raportach NICE. Struktura modelu została oparta na najnowsze raporty oceny technologii we wskazaniach raka piersi publikowanych przez NICE, z których wszystkie oparte były o strukturę modelu podzielonego przeżycia [NICE, 2019a; NICE, 2020a; NICE, 2020c]. W każdej z tych publikacji komitet oceny stwierdził, że model podzielonego przeżycia był najodpowiedniejszym wyborem do analizy lokalnie zaawansowanego bądź przerzutowego raka piersi.

Wizualna prezentacja modelu o strukturze podzielonego przeżycia przedstawia poniższy wykres. W modelu chorzy zaczynają w stanie wolnym od progresji i rozpoczynają leczenie tukatynibem z kapecytabiną i trastuzumabem lub leczenie komparatorami. Pacjenci mogą przez pewien czas pozostawać bez progresji, doświadczać progresji choroby lub umrzeć. Gdy pacjenci progresują, mogą otrzymać leczenie w postaci kolejnej linii leczenia bądź opieki paliatywnej.

Rysunek 2.
Model podzielonego przeżycia



6.1.2. Dane z badania HER2CLIMB

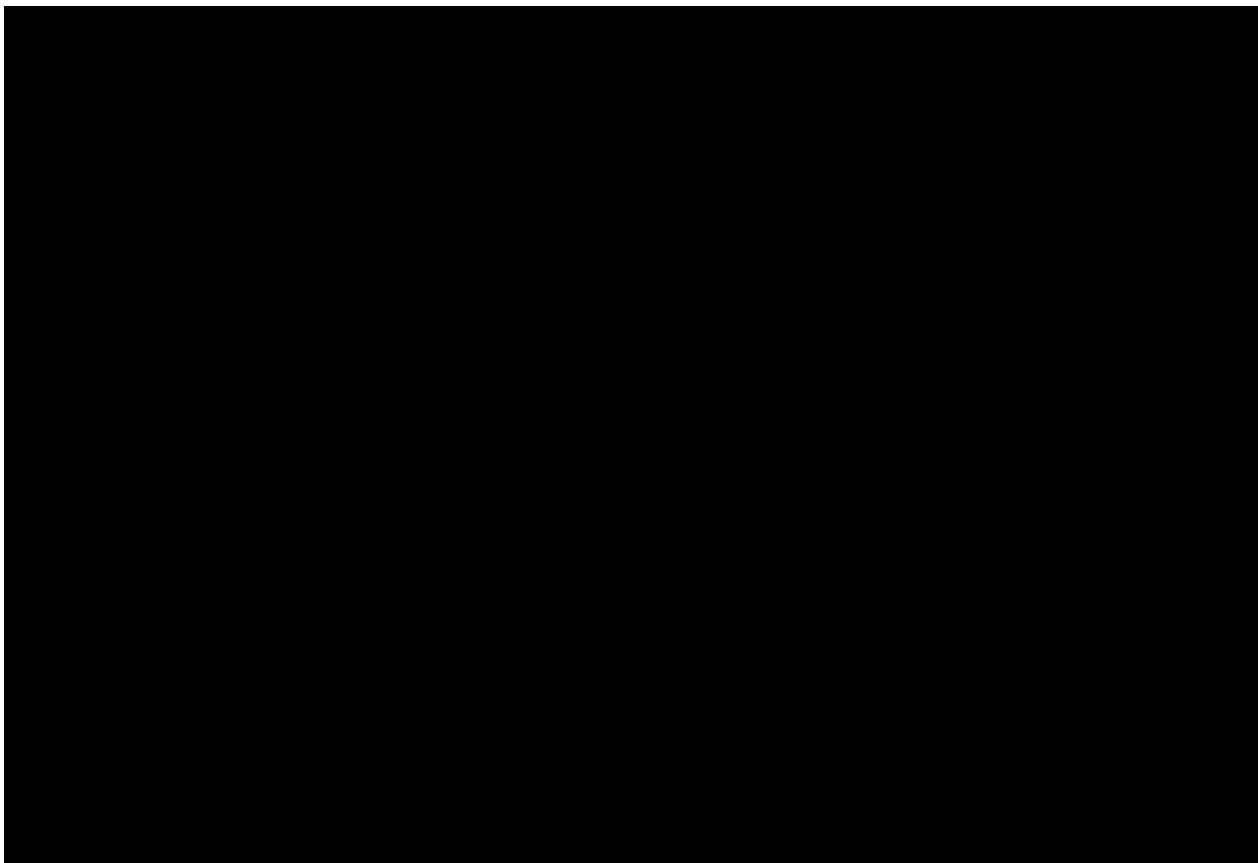
Badanie HER2CLIMB jest randomizowanym badaniem z grupą kontrolną porównującym tukatynib z placebo (oba w połączeniu z kapecytabiną i trastuzumabem) u pacjentów z przerzutowym wcześniej leczonym HER2-pozytywnym rakiem piersi. Badanie obejmowało kluczowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, które zastosowano w modelu ekonomicznym.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu HER2CLIMB oceniał wpływ tukatynibu w porównaniu z placebo na przeżycie wolne od progresji (PFS) zgodnie z Kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST 1.1). Przeżycie bez progresji choroby mierzono poprzez ocenę skuteczności przeprowadzaną raz na 6 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie badania, a następnie co 9 tygodni. Analiza pierwotna PFS wykazała, że leczenie w ramieniu tukatynibu było korzystniejsze niż w ramieniu kontrolnym. Wyniki tej analizy można zobaczyć poniżej,

która wskazuje na [REDACTED] ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów otrzymujących tukatynib w porównaniu z placebo.

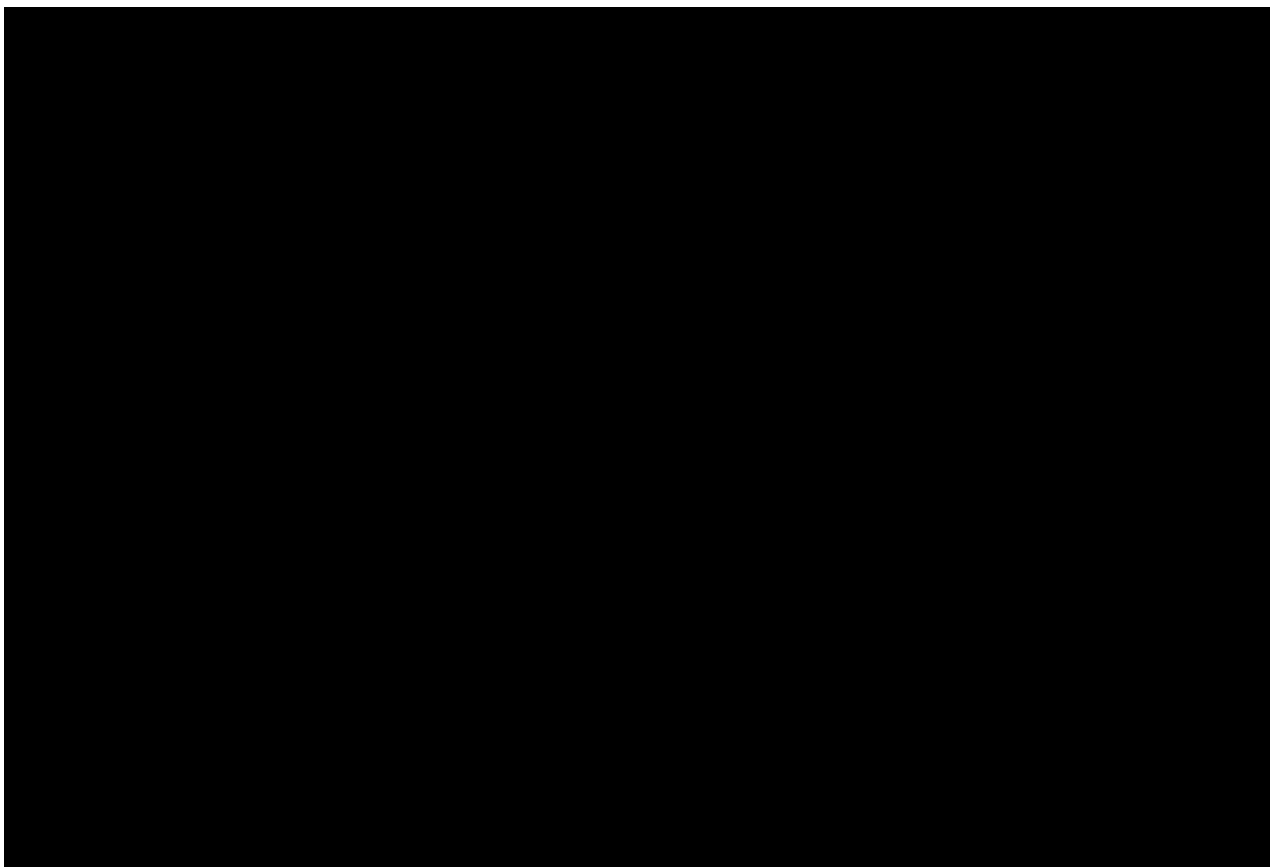
Rysunek 3.

[REDACTED]



Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania była m.in: ocenę wpływu tukatynibu w porównaniu z placebo w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem na przeżycie całkowite (OS). Wyniki badania wykazały, że krzywe OS były znacząco wydłużone u pacjentów w ramieniu tukatynibu w porównaniu z pacjentami w ramieniu kontrolnym, przy [REDACTED] [REDACTED] ryzyka zgonu (patrz wykres poniżej).

Rysunek 4.



6.1.3. Analiza przeżycia

W celu wyprowadzenia krzywych dla ramienia tukatynibu i ramion kontrolnych dla punktów końcowych OS i PFS, przeprowadzono szeroki zakres analiz dopasowania tych krzywych do danych z badania HER2CLIMB oraz do danych badania HER2CLIMB w połączeniu z danymi zewnętrznymi. Dane zewnętrzne dla zostały zidentyfikowane na podstawie przeglądu badań, które prezentowały długoterminowe dane Kaplana-Meiera, tj. dłuższe niż w badaniu HER2CLIMB. Dodatkowo przeprowadzono korektę przesunięcia czasu dla zewnętrznych danych PFS i OS, tak aby dokładniej dopasować ramię placebo z badania HER2CLIMB. Ostatecznie uznano, że dane z badania *Kaufman 2015* będą stanowić najlepszy punkt odniesienia do modelowania długoterminowych wyników przeżycia.

Aby określić najbardziej odpowiednie funkcje przeżycia ich dopasowanie do modelu oceniono w następujący sposób:

- Szacowanie wygładzonych wskaźników hazardu w celu oceny jak zmieniają się w czasie;
- Testowanie wykresu $-\log(-\log(\text{survival}))$ i istotności założenia proporcjonalnego hazardu;
- Graficzna ocena prognozowanej krzywej do danych KM
- Porównanie wyników kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i kryterium informacyjnego Bayesa (BIC);
- Ocena ekstrapolowanej części krzywych przeżycia i porównanie z innymi danymi zewnętrznymi.

Wiele modeli przeżycia dopasowanych do danych z badania HER2CLIMB dało dobre dopasowanie z prawdopodobnymi ekstrapolacjami (tzn. nie przekraczały przewidywanego przeżycia z modeli dopasowanych do danych zewnętrznych).

[Redacted text block]

Ostatecznie w analizie przyjęto model „flexible Weibull (2 knots)” jako najbardziej wiarygodne dopasowanie do danych z badania HER2CLIMB oraz Kaufman 2015. Wybrany model generuje różnicę pomiędzy średnimi PFS w obu ramionach równą 6 miesięcy.

Tabela 1.
Średnie czasy PFS w miesiącach dla modeli dopasowanych do danych HER2CLIMB

[Redacted table content]

Analogiczne podejście wykorzystano w celu wybrania najlepiej dopasowanej krzywej parametrycznej do danych OS. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki średnich czasów OS generowanych w analizowanych modelach przedstawiono w tabeli poniżej.

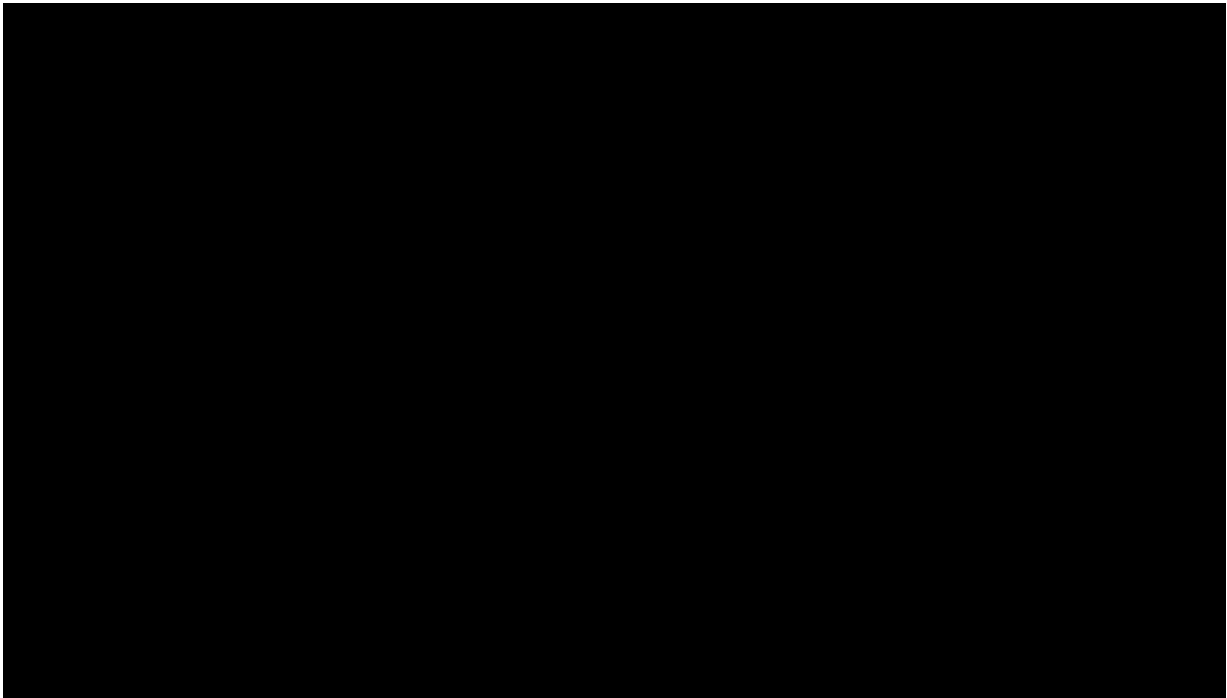
Tabela 2.
Średnie czasy OS w miesiącach dla modeli dopasowanych do danych HER2CLIMB

[REDACTED TABLE CONTENT]

Ostatecznie w oparciu o kryteria AIC i BIC do najbardziej prawdopodobnego scenariusza wybrano krzywą Weibulla.


Do modelowania krzywej czasu leczenia (TTD – ang. *time-to-treatment discontinuation*) wybrano w analizie podstawowej ten sam rozkład co dla krzywej PFS, tj. „flexible Weibull (2 knots)”, progresja choroby jest głównym powodem przerywania leczenia, dlatego należy oczekiwać, że kształt krzywej PFS oraz TTD jest zbieżny. Dodatkowo, model obejmuje dwie inne opcje obliczania średniego czasu leczenia w ramieniu interwencji, tj. wykorzystanie krzywej PFS oraz średni czas ekspozycji na leczenie raportowany w horyzoncie badania. Dla komparatorów możliwe są dwa warianty uwzględnienia czasu leczenia: wymodelowana krzywa TTD na podstawie danych z literatury, bądź średni czas trwania leczenia opublikowany w badaniach. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Średnie czasy TTD w miesiącach



*w przypadku braku dostępnych danych TTD, wybrano czas PFS

6.1.4. Metaanaliza sieciowa

Aby przeprowadzić porównanie TUK+TRA+KAP z uwzględnianymi w polskiej praktyce klinicznej komparatorami (nieuwzględnionymi w badaniu HER2CLIMB) 



[REDACTED]

[REDACTED]

6.1.5. 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 ramieniu interwencji określono na podstawie badania HER2CLIMB, natomiast dla komparatorów z publikacji *NICE 2016*. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Tabela 4.

[Redacted content]

Do porównań tukatynibu + trastuzumabu + kapecytabiny z komparatorami obliczono średnie użyteczności dla stanu zdrowia na podstawie publikacji *Lloyd 2006*. Poniższa tabela przedstawia wartości użyteczności według stanu zdrowia, które zostały zastosowane w modelu w analizie podstawowej.

Tabela 6.
Wartości użyteczności stanu zdrowia obliczone na podstawie publikacji *Lloyd 2006*

| Stan zdrowia | Wartość dla TUC + TRA + KAP | Wartość dla komparatorów |
|----------------|-----------------------------|--------------------------|
| Bez progresji | [Redacted] | [Redacted] |
| Postęp choroby | [Redacted] | [Redacted] |
| Zgon | [Redacted] | [Redacted] |

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

6.2. 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 20-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).

6.3. 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

TUKATYNYB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tukysa®* określono, że tukatynib w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem jest podawany doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Zalecana dawka kapecytabiny wynosi 1000 mg/m² dwa razy na dobę od 1 do 14 dnia cyklu 21-dniowego. Trastuzumab jest podawany w 1 dniu początkowego 21-dniowego

cyklu w dawce 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu.

TRASTUZUMAB EMTANZYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kadcyła®* określono, że w terapii dorosłych chorych z rakiem piersi, trastuzumab emtanzyna podawany jest we wlewie dożylnym w dawce 3,6 mg/kg w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

WINORELBINA

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

KAPECYTABINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktów Leczniczych Capecitabine Accord®, Capecitabine Glenmark®, Ecansya®, Xeloda®* określono, że w terapii dorosłych chorych z rakiem piersi, kapecytabina podawana jest monoterapii w dawce 1250 mg/m² w schemacie: dwa razy na dobę od 1 do 14 dnia cyklu 21-dniowego.

LAPATYNYB+KAPECYTABINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktów Leczniczych Tyverb®* określono, że w terapii dorosłych chorych 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 kapecytabiny wynosi 2000 mg/m² na dobę podawaną od 1 do 14 dnia cyklu 21-dniowego.

7.1.2. Ceny leków

TUKATYNYB

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 7.).

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 7.).

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 7.).

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 7.).

KAPECYTABINA

Kapecytabina jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 7.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 7.
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 |
| Trastuzumabum 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 |
| Trastuzumabum emtansinum | Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg | 1 fiol. proszku | 11 498,00 | 12 417,84 | 13 038,73 | 13 038,73 |
| Trastuzumabum | Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg | 1 fiol. | 6 412,50 | 6 925,50 | 7 271,78 | 2 786,98 |
| Trastuzumabum | Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg | 1 fiol.po 15 ml | 2 480,00 | 2 678,40 | 2 812,32 | 952,22 |

| Substancja | Prezentacja | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Limit finansowania |
|---------------|--|-----------------------|------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Trastuzumabum | Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg | 1 fiolka po 20 ml | 839,70 | 906,88 | 952,22 | 952,22 |
| Trastuzumabum | Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg | 1 fiolka po 50 ml | 2 351,16 | 2 539,25 | 2 666,21 | 2 666,21 |
| Trastuzumabum | Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg | 1 fiol. proszku 15 ml | 1 157,00 | 1 249,56 | 1 312,04 | 952,22 |
| Trastuzumabum | Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg | 1 fiol. proszku | 2 927,00 | 3 161,16 | 3 319,22 | 2 666,21 |
| Trastuzumabum | Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg | 1 fiol. proszku | 1 148,80 | 1 240,70 | 1 302,74 | 952,22 |
| Trastuzumabum | Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg | 1 fiol. proszku | 2 895,00 | 3 126,60 | 3 282,93 | 2 666,21 |
| Trastuzumabum | Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg | 1 fiol. | 900,00 | 972,00 | 1 020,60 | 952,22 |
| Winorelbina | Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 10 fiol.po 1 ml | 450,80 | 486,86 | 511,20 | 226,80 |
| Winorelbina | Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 10 fiol.po 5 ml | 2 254,00 | 2434,32 | 2556,04 | 1134,00 |

| Substancja | Prezentacja | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Limit finansowania |
|--------------|--|----------------------|------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Winorelbina | Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 10 fiol.po 1 ml | 200,00 | 216,00 | 226,80 | 226,80 |
| Winorelbina | Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 10 fiol.po 5 ml | 1 000,00 | 1080,00 | 1134,00 | 1134,00 |
| 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 |
| 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. | 156,81 | 169,35 | 177,82 | 136,08 |
| Winorelbina | Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg | 1 kaps. | 235,21 | 254,03 | 266,73 | 204,12 |
| Kapecytabina | Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg | 60 szt. | 69,00 | 74,52 | 78,25 | 67,19 |
| Kapecytabina | Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg | 60 szt. | 138,00 | 149,04 | 156,49 | 134,38 |

| Substancja | Prezentacja | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Limit finansowania |
|--------------|--|----------------------|------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Kapecytabina | Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg | 120 szt. | 400,00 | 432 | 453,6 | 447,93 |
| Kapecytabina | Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg | 60 szt. | 59,25 | 63,99 | 67,19 | 67,19 |
| Kapecytabina | Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg | 120 szt. | 395,00 | 426,6 | 447,93 | 447,93 |
| Kapecytabina | Ecansya, tabl. powł., 150 mg | 60 tabl. | 80,00 | 86,4 | 90,72 | 67,19 |
| Kapecytabina | Ecansya, tabl. powł., 500 mg | 120 tabl. | 533,33 | 576 | 604,8 | 447,93 |
| Kapecytabina | Xeloda, tabl. powł., 500 mg | 120 szt. | 542,00 | 585,36 | 614,63 | 447,93 |

W analizie uwzględniano koszty komparatorów w przeliczeniu za 1 mg substancji raportowane w komunikatach DGL oraz w Sprawozdaniach NFZ. Tabelaryczne zestawienie przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Koszty za 1 mg substancji uwzględnione w analizie (PLN)

| Substancja | Koszt 1 mg (PLN) |
|--|------------------|
| Trastuzumab emtanzyna | 42,56 |
| Trastuzumab | 1,79 |
| Lapatynib | 0,19 |
| Kapecytabina | 0,003 |
| Winorelbina w postaci koncentratu do infuzji | 2,06* |
| Winorelbina w kapsułkach | 4,90 |

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

7.2. Koszty przepisania i podania leków

W niniejszej analizie przyjęto, że przepisanie i podanie leków stosowanych w chemioterapii w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji odbywać się będzie w ramach świadczenia: *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii z Zarządzeniem chemioterapia*, gdyż chorzy przyjmują te leki we wlewie dożylnym. Koszt podania leków stosowanych w ramach Programu lekowego w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji będzie rozliczany jako *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu zgodnie z Zarządzeniem programy lekowe*. Natomiast przepisanie i

podanie leków w tabletkach odbywać się będzie w ramach monitorowania, gdyż chorzy przyjmują te leki samodzielnie.

Tabela 9.
Koszty świadczeń w ramach których rozliczano podanie leków uwzględnione w analizie (PLN)

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

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 (j)*, który wynosi 270,40 PLN co daje roczny koszt równy 1 622,40 PLN. W analizie ten koszt został przypisany do terapii z zastosowaniem winorelbiny lub kapecytabiny oraz jako koszt po progresji.

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 PLN. W analizie ten koszt został przypisany do terapii tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną oraz trastuzumabem emtanzyną.

Tabela 10.
Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorych uwzględnione w analizie (PLN)

| Nazwa | Wycena (PLN) |
|--|-------------------------------|
| Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii | $270,40 \times 6 = 1\,622,40$ |
| Diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi | 3 273,00 |

7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Model uwzględnia koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz obniżenie jakości życia związane w tymi zdarzenia. Wszystkie zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów leczonych w wybranej populacji, zostały uwzględnione w modelu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli. Biorąc pod uwagę czas wystąpienia zdarzeń w badaniu HER2CLIMB oraz krótki czas trwania tych zdarzeń, zostały one uwzględnione w pierwszym cyklu modelu

Tabela 11.
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych

| Nazwa | Tukatynib + Trastuzumab + Kapecytabina | Lapatynib + Kapecytabina | T-DM1 | Kapecytabina | Winorelbina |
|--|--|-----------------------------|------------|--------------------|-------------|
| Zespół erytrocytopenii dłoniowo-podeszwowej | 13,1% | 16,4% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Biegunka | 12,9% | 20,7% | 1,6% | 18,9% | 0,0% |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | 5,4% | 1,4% | 2,9% | 0,0% | 0,4% |
| Zmęczenie | 4,7% | 3,5% | 2,4% | 5,4% | 0,0% |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | 4,5% | 0,8% | 4,3% | 0,0% | 1,2% |
| Anemia | 3,7% | 1,6% | 2,7% | 2,7% | 18,3% |
| Nudności | 3,7% | 2,5% | 0,8% | 0,0% | 0,4% |
| Neutropenia | 2,2% | 4,3% | 2,0% | 4,1% | 77,0% |
| Wymioty | 3,0% | 4,5% | 0,8% | 4,1% | 0,8% |
| Hipokalemia | 3,2% | 4,1% | 2,2% | 0,0% | 1,2% |
| Zapalenie błony śluzowej | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 2,7% | 0,0% |
| Małopłytkowość | 0,0% | 0,2% | 12,9% | 1,4% | 0,0% |
| Zapalenie jamy ustnej | 2,5% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Źródło danych: | Murthy 2020 | Verma 2012 | Verma 2012 | Von Minckwitz 2009 | Yuan 2019 |

7.4.1. 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.

7.4.2. 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 12.
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 | |

7.4.3. 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 13.
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 | 555,38 | 573,04 | 4 360,09 | 4 368,92 |
| Pegfilgrastym | 6 mg | 6 | 8 164,80 | 8 164,80 | | |

Tabela 14.
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 15.
Podsumowanie kosztów leczenia neutropenii (PLN)

| Rodzaj kosztu | Całkowity koszt (PLN) – pers. NFZ | Całkowity koszt (PLN) – pers. wspólna |
|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Koszt czynników wzrostu GSF | 4 360,09 | 4 368,92 |
| Wycena grupy JGP S07 | 417,00 | 417,00 |
| Łączny koszt | 4 777,09 | 4 785,92 |

7.4.4. 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 16.
Koszt leczenia nudności 3.-4. stopnia (PLN)

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

7.4.5. Zmęczenie

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

7.4.6. 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.

7.4.7. Wymioty

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

Koszt leczenia wymiotów 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 wymiotów 1.-2. stopnia zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej, wynosi 75,00 PLN.

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

Tabela 17.
Koszt leczenia wymiotów 3.-4. stopnia (PLN).

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

7.4.8. 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 18.
Koszt leczenia biegunki 3-4 stopnia (PLN).

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

7.4.9. 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.

7.4.10. 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.

7.4.11. 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.

7.4.12. Hipokalemia

Koszt leczenia hipokalemii oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP K26 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Ponadto u chorych cierpiących na hipokalemię wskazane jest uzupełnienie niedoboru potasu. Na podstawie *ChPL Kalipoz prolongatum*® oraz *ChPL Kalium Effervesceus bezcukrowy*® oszacowano ilość opakowań jakie powinien zużyć pacjent, aby uzupełnić niedobór potasu. Koszty poszczególnych substancji przyjęto na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, następnie wyznaczono średni koszt opakowania na podstawie ilości sprzedanych opakowań prezentowanych przez NFZ. Szczegóły kosztowe przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 19.
Wycena grupy JGP K26 (PLN)

| Grupa JGP | Nazwa grupy | Koszt (PLN) - pers. NFZ/wspólna |
|-----------|--------------------------------|---------------------------------|
| K26 | Zaburzenia wodno-elektrolitowe | 1 653,00 |

Tabela 20.
Koszt leczenia niedobory potasu (PLN)

| Substancja | Cena za opakowanie NFZ | Cena za opakowanie p. wspólna | Liczba opakowań | Udział w sprzedaży |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------|--------------------|
| Kalii chloridum | 5,06 | 8,26 | 2 | 96,67% |
| Kalii citras + Kalii hydrocarbonas | 3,86 | 21,89 | | 3,33% |
| średni koszt terapii | 5,02 | 8,71 | | |

Tabela 21.
Podsumowanie kosztów leczenia hipokalemi (PLN)

| Rodzaj kosztu | Całkowity koszt (PLN) – pers. NFZ | Całkowity koszt (PLN) – pers. wspólna |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Koszt uzupełnienia niedoboru potasu | 10,04 | 17,42 |
| Wycena grupy JGP K26 | 1 653,00 | 1 653,00 |
| Łączny koszt | 1 663,04 | 1 670,42 |

7.4.13. Zapalenie błony śluzowej

Koszt leczenia zapalenia błony śluzowej 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 zapalenia błony śluzowej zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 44,00 PLN.

7.4.14. Małopłytkowość

Koszt leczenia małopłytkowości 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 małopłytkowości zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 75,00 PLN.

7.4.15. Zapalenie jamy ustnej

Koszt leczenia zapalenia jamy ustnej 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 zapalenia jamy ustnej zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 44,00 PLN.

7.5. Koszt leczenia paliatywnego

W analizie przyjęto, że chorzy w ramach leczenia paliatywnego będą otrzymywać opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie raportu *Ciałkowska-Rysz 2018* ustalono, iż średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni. Przyjęto, że 50% chorych przebywa w hospicjum stacjonarnym, a 50% w oddziale medycyny paliatywnej. W Polsce oba pobyty rozliczane są tak samo, natomiast koszt jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. Zatem ostatecznie 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. Uwzględniając liczbę dni hospitalizacji chorego oraz udział chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym i w oddziale medycyny paliatywnej określono, iż łączny koszt opieki terminalnej wynosi 5 807,24 PLN.

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 22.
Wartości najważniejszych danych wejściowych do modelu

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|---|---|--|------------|---|--------------------------------------|
| Parametry modelu | | | | | |
| Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych | 5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych | min | 0% | W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych. | Wytyczne AOTMiT |
| | | max | 5% | W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%. | Wytyczne AOTMiT |
| VAT | 8% | n/d | | n/d | Ustawa refundacyjna |
| Marża hurtowa | 5% | n/d | | n/d | Ustawa refundacyjna |
| Liczba dni w roku | 365,24 | n/d | | n/d | Założenie |
| Liczba dni w miesiącu | 30,44 | n/d | | n/d | Założenie |
| Próg opłacalności (PLN) | 166 758,00 | n/d | | n/d | Obwieszczenie Prezesa GUS |
| Dawkowanie leków | Rozdział 7.1.1. | n/d | | n/d | Rozdział 7.1.1. |
| Horyzont czasowy (w latach) | 20 | alter | 10 | W wariancie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego. | Rozdział 4. |
| Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo) | | | | | |
| Jakość życia | Zestaw podstawowy | alter | Diaby 2019 | Alternatywne zestawy wartości użyteczności opracowane na podstawie przeglądu do jakości życia | Diaby 2019 |
| Parametry kosztowe | | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|---|---|--|--|--------------------------------------|
| Jednorazowy koszt podania leków w chemioterapii w postaci dożylniej (PLN) | 313,00 | 557,00 | Ponieważ leki w postaci wlewu dożylnego wymagają specjalistycznego podania do analizy podstawowej przyjęto wycenę kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii. W wariantcie alternatywnym do wyceny przyjęto hospitalizację onkologiczną u dorosłych | Zarządzenie chemioterapia |
| Jednorazowy koszt podania leków w chemioterapii w postaci doustnej (PLN) | 181,00 | n/d | Ponieważ leki w postaci doustnej nie wymagają specjalistycznego podania, ale są to leki z katalogu chemioterapii charakteryzujące się wysoką toksycznością do wyceny przyjęto podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii | Zarządzenie chemioterapia |
| Jednorazowy koszt podania leków w Programie lekowym (PLN) | 108,16 | 486,72 | Ponieważ leki w postaci wlewu dożylnego wymagają specjalistycznego podania do analizy podstawowej przyjęto wycenę przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. W wariantcie alternatywnym do wyceny przyjęto hospitalizacji w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | Zarządzenie programy lekowe |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|---|---|--|---|---|
| Roczny koszt monitorowania po progresji choroby (PLN) | 926,00 | n/d | Uwzględniono roczny koszt monitorowania, zgodnie ze świadczeniami stosowanymi w ramach istniejącego kosztu programu lekowego B.9 | <i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> |
| Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym (PLN) | 3 750,76 | n/d | Diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi | <i>Zarządzenie programy lekowe</i> |
| Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii (PLN) | 1 622,40 | n/d | Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii przy założeniu wykonywania oceny średnio raz na 2 miesiące | <i>Zarządzenie chemioterapia</i> |
| Dzienny koszt opieki paliatywnej (PLN) | 446,71 | n/d | Dzienny koszt opieki paliatywnej oszacowano jako 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>Zarządzenie Prezesa NFZ opieka paliatywna i hospicyjna</i> |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych | Rozdział 7.4. | n/d | n/d | Rozdział 7.4. |

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

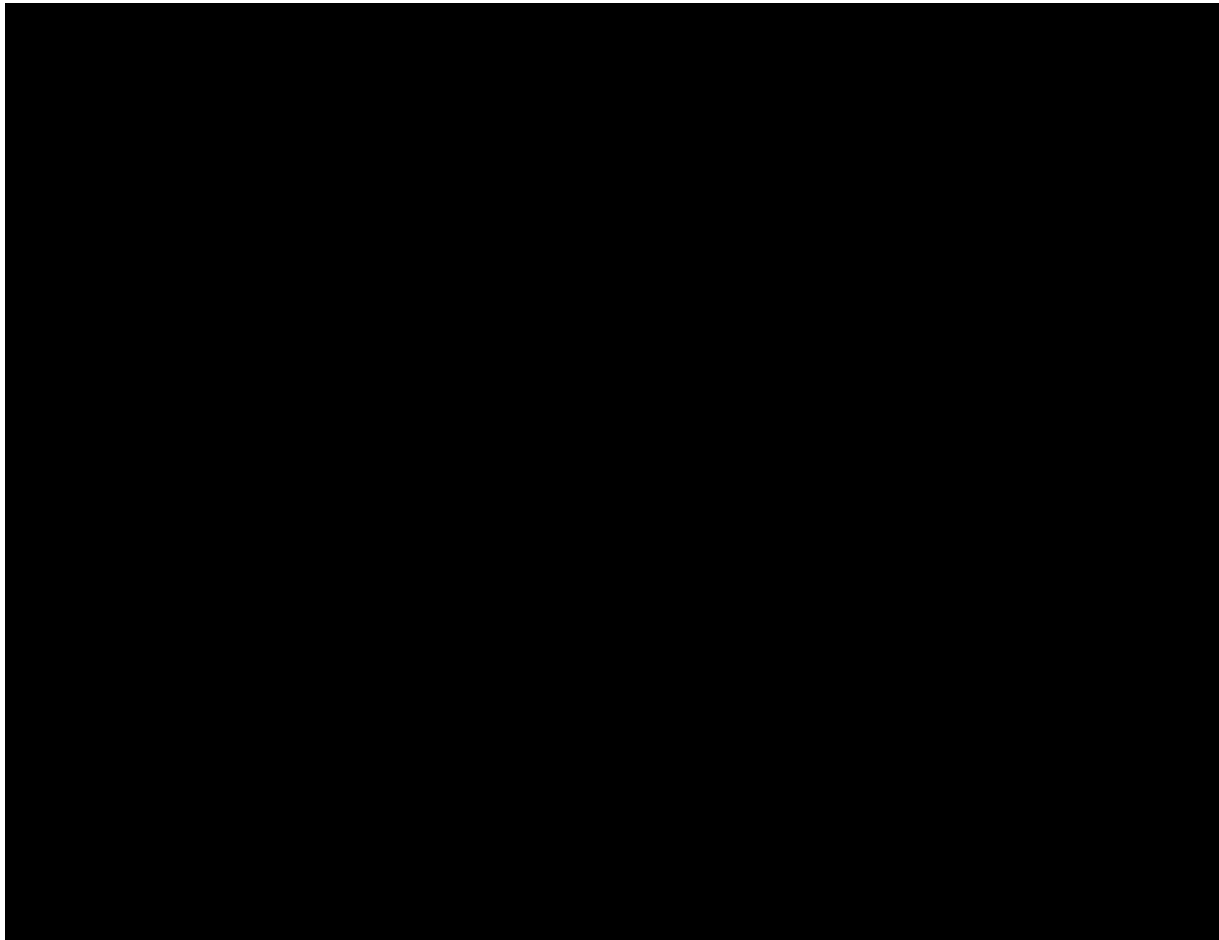
Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono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



Tabela 23.

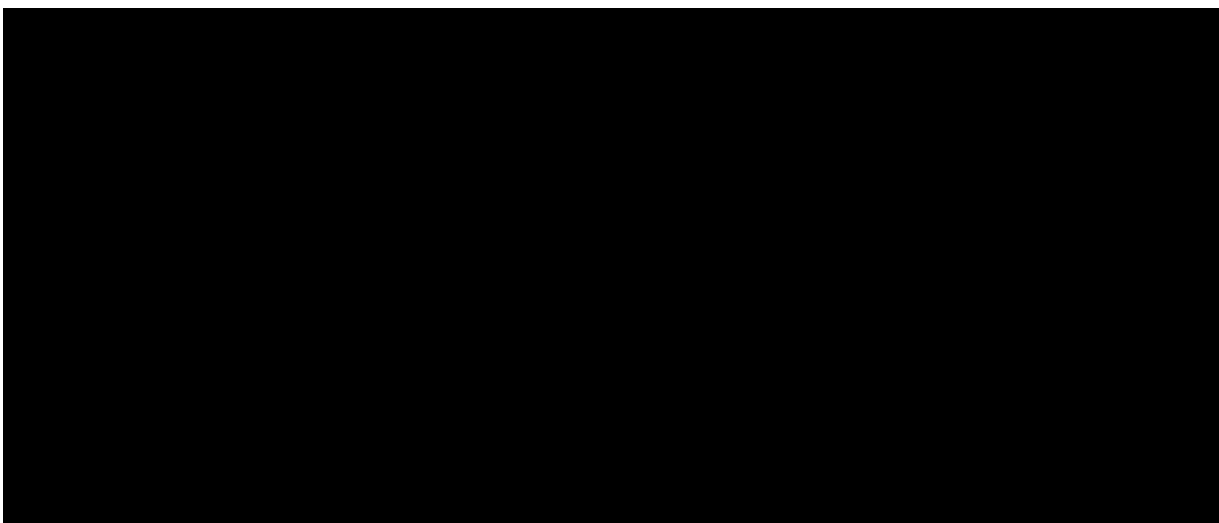
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów

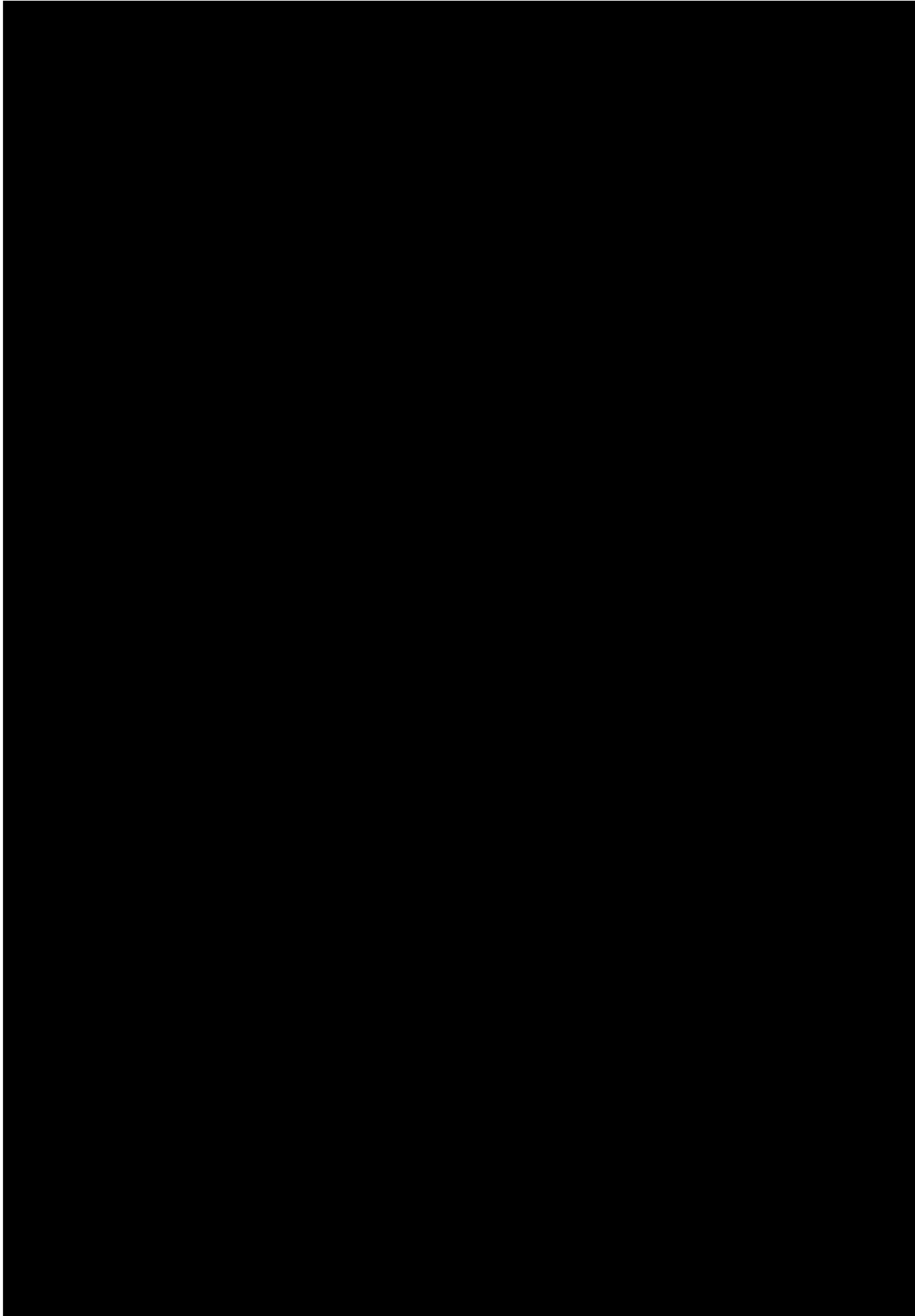
A large black rectangular redaction box covering the entire content of the table described in the caption above.

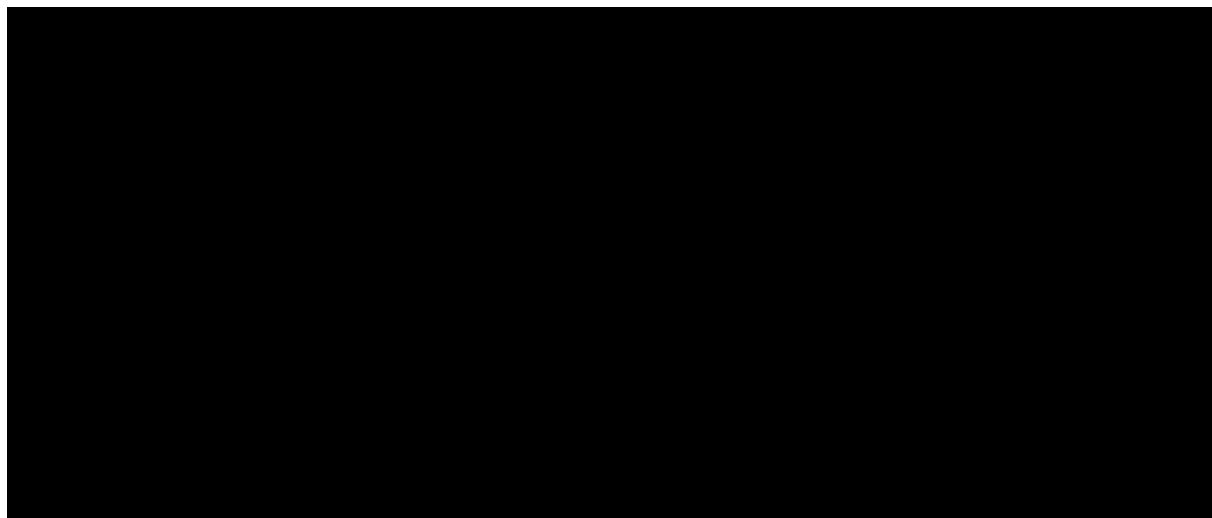


Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
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: lata życia (LY), QALY oraz PFS został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta². 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.



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

Tabela 25.

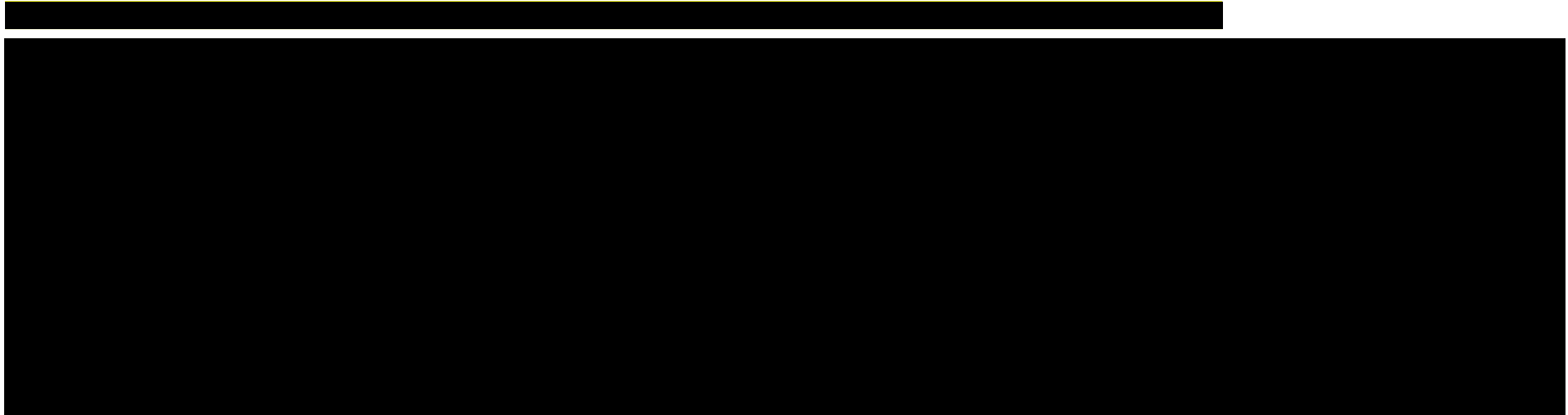
A large rectangular area of the page is completely blacked out, indicating that the content of Table 25 has been redacted.

Tabela 26.

A large rectangular area of the page is completely blacked out, indicating that the content of Table 26 has been redacted.

Tabela 27.

A large black rectangular redaction box covers the entire content of Table 27, obscuring all data and text.

Tabela 28.

A large black rectangular redaction box covers the entire content of Table 28, obscuring all data and text.

Tabela 29.

A large black rectangular redaction box covers the entire content of Table 29.

Tabela 30.

A large black rectangular redaction box covers the entire content of Table 30.

Tabela 31.

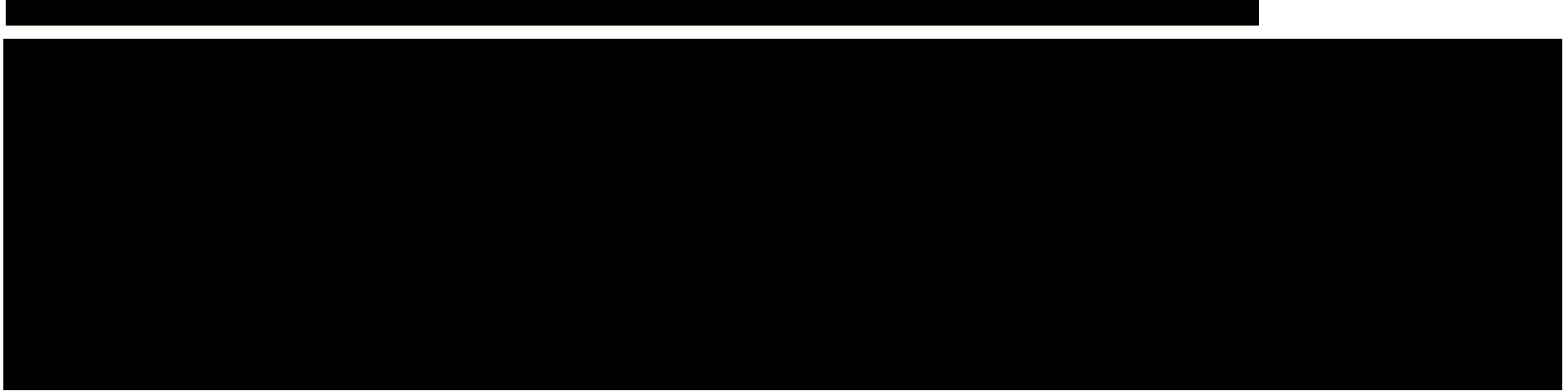
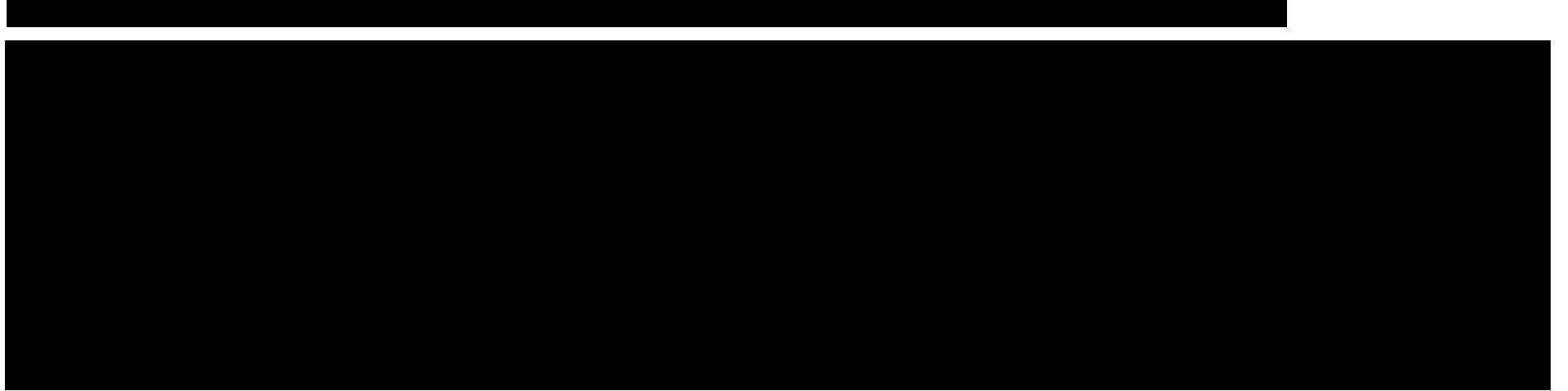
The content of Tabela 31 is completely redacted with a solid black box.

Tabela 32.

The content of Tabela 32 is completely redacted with a solid black box.

9.3. Analiza CUR

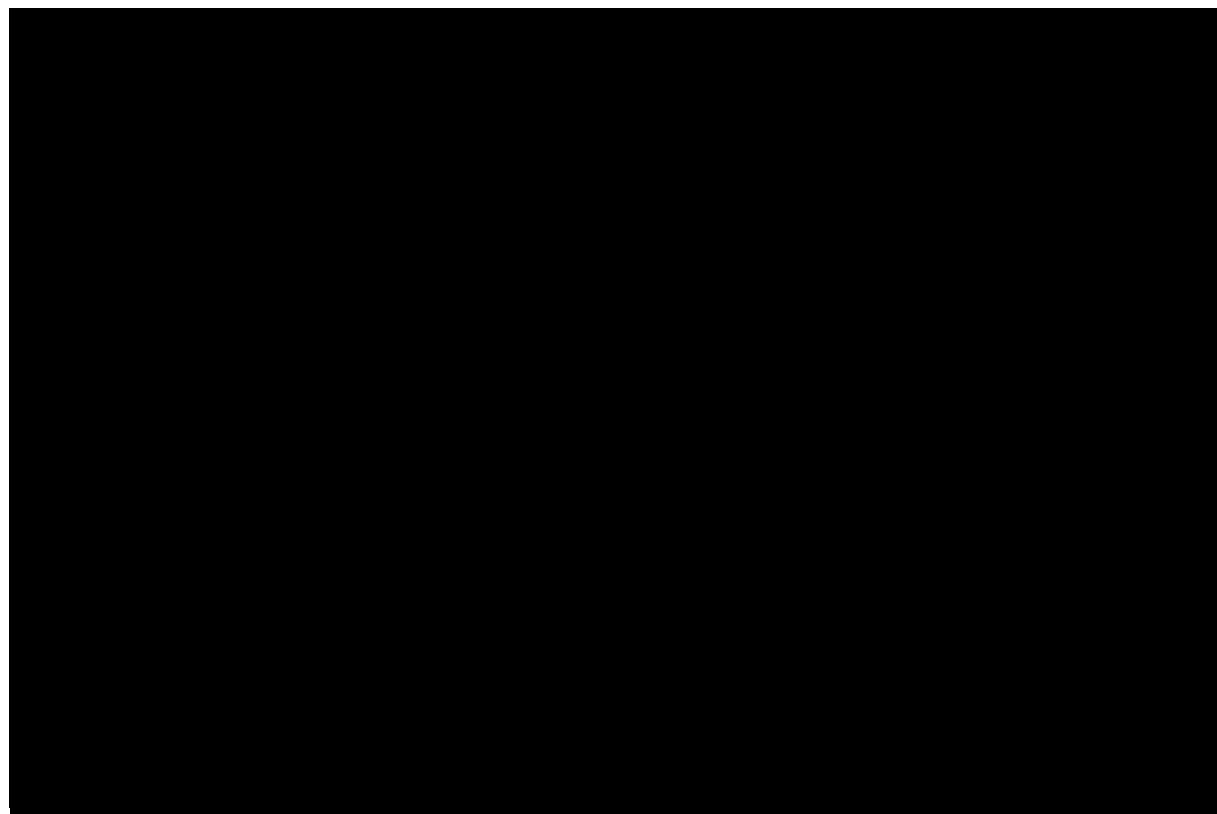
Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

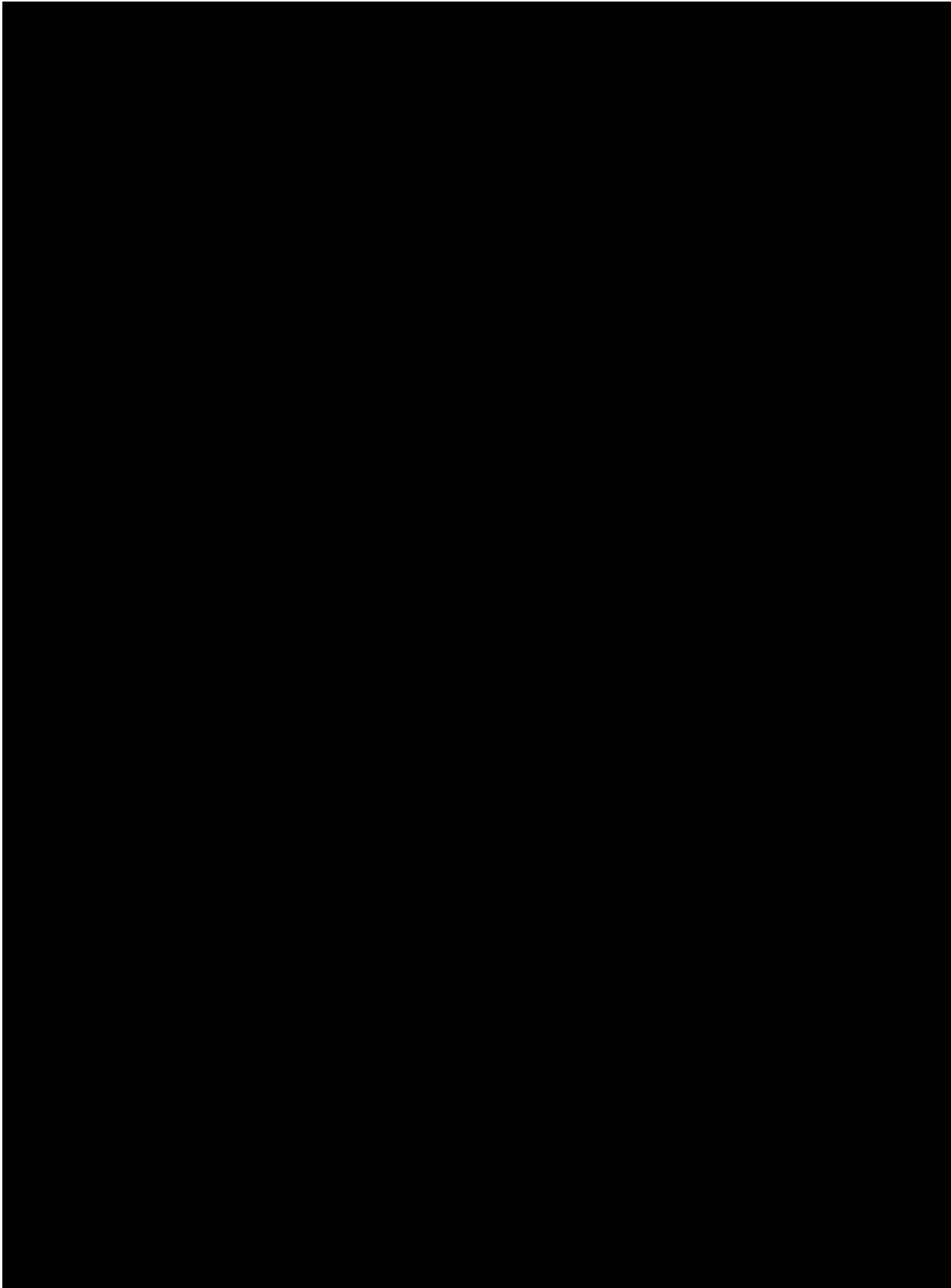






Tabela 33.
Wyniki analizy CUR





10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone 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.

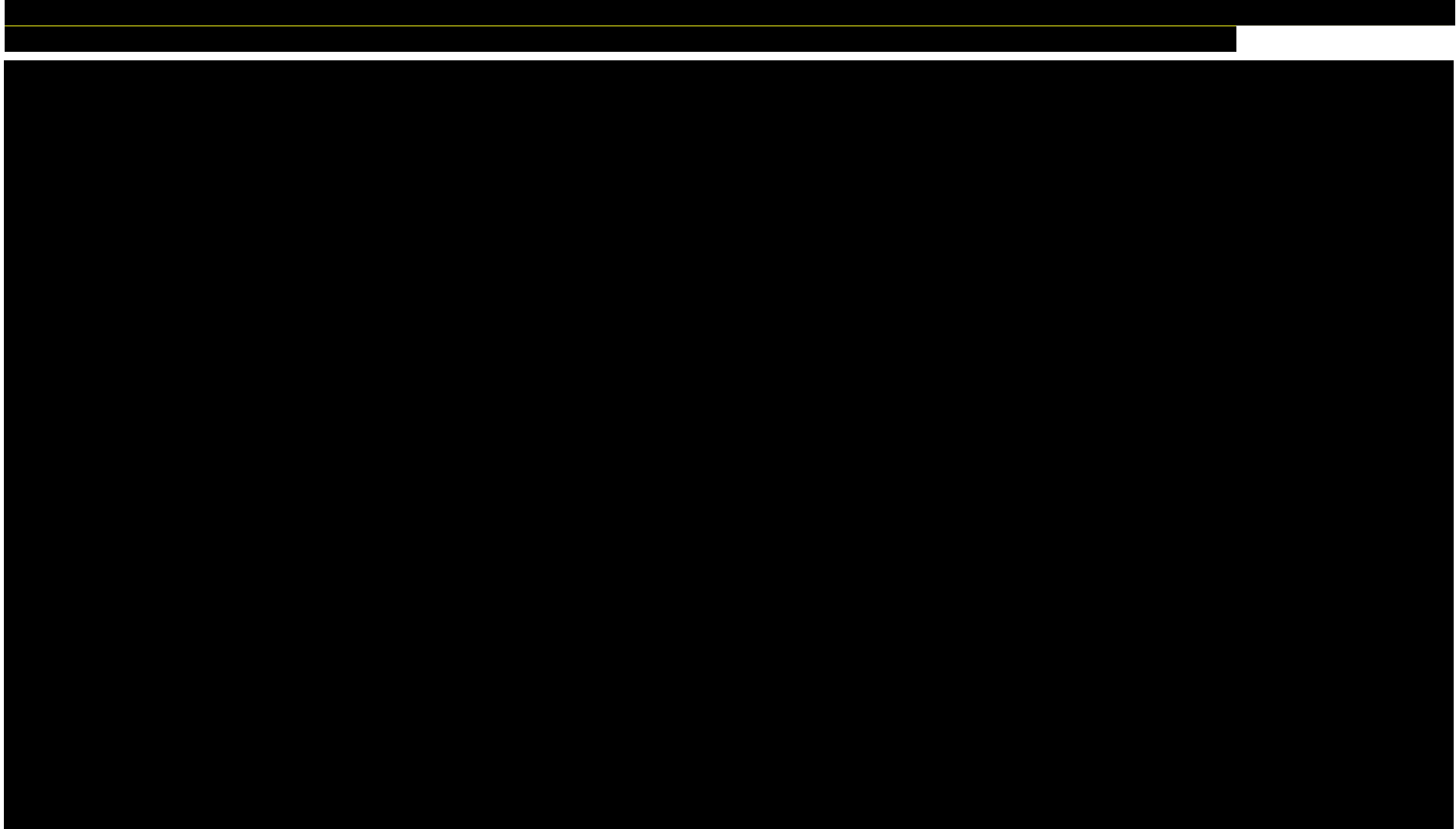
W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

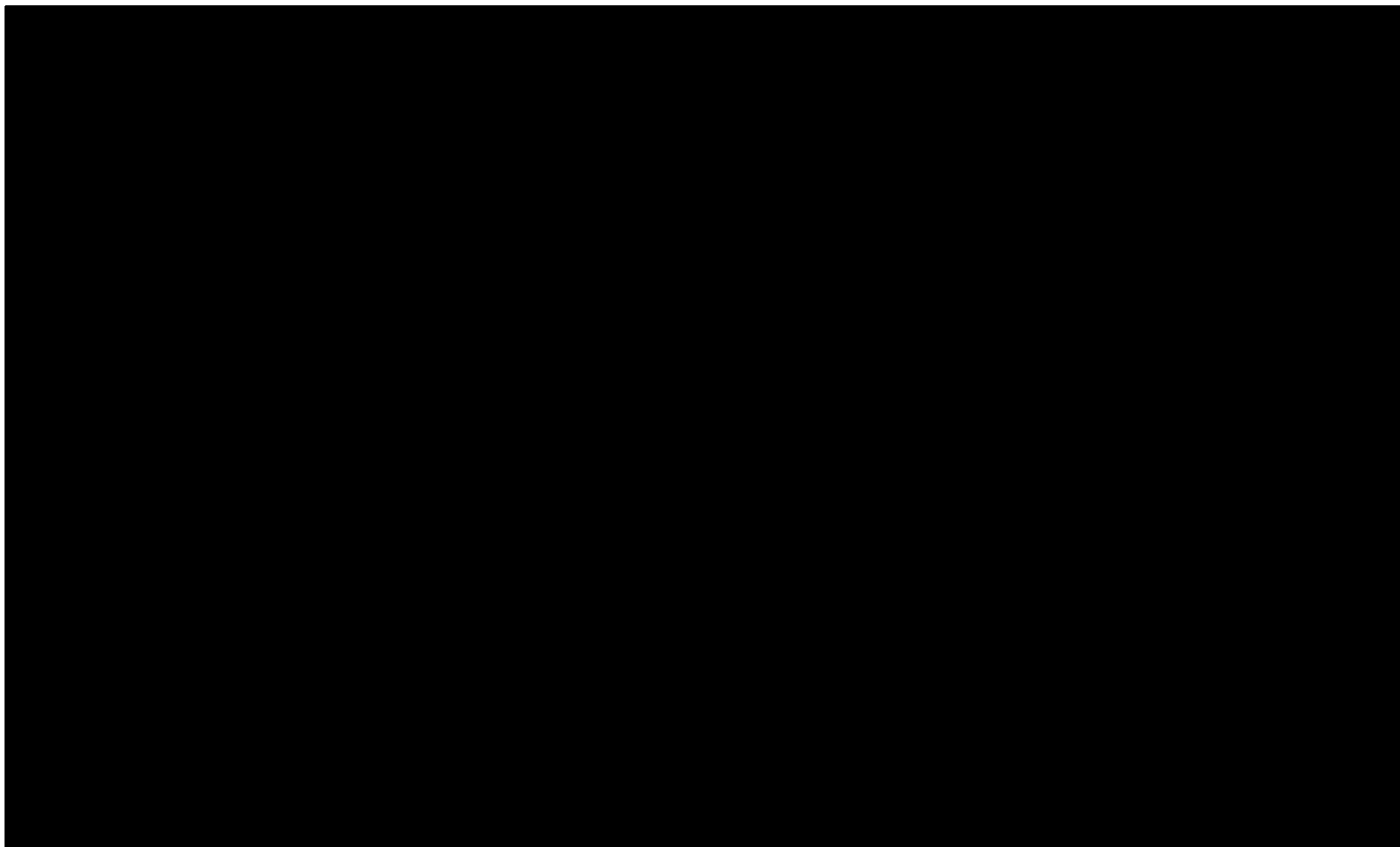
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

10.1. Analiza wartości skrajnych



Tabela 34.





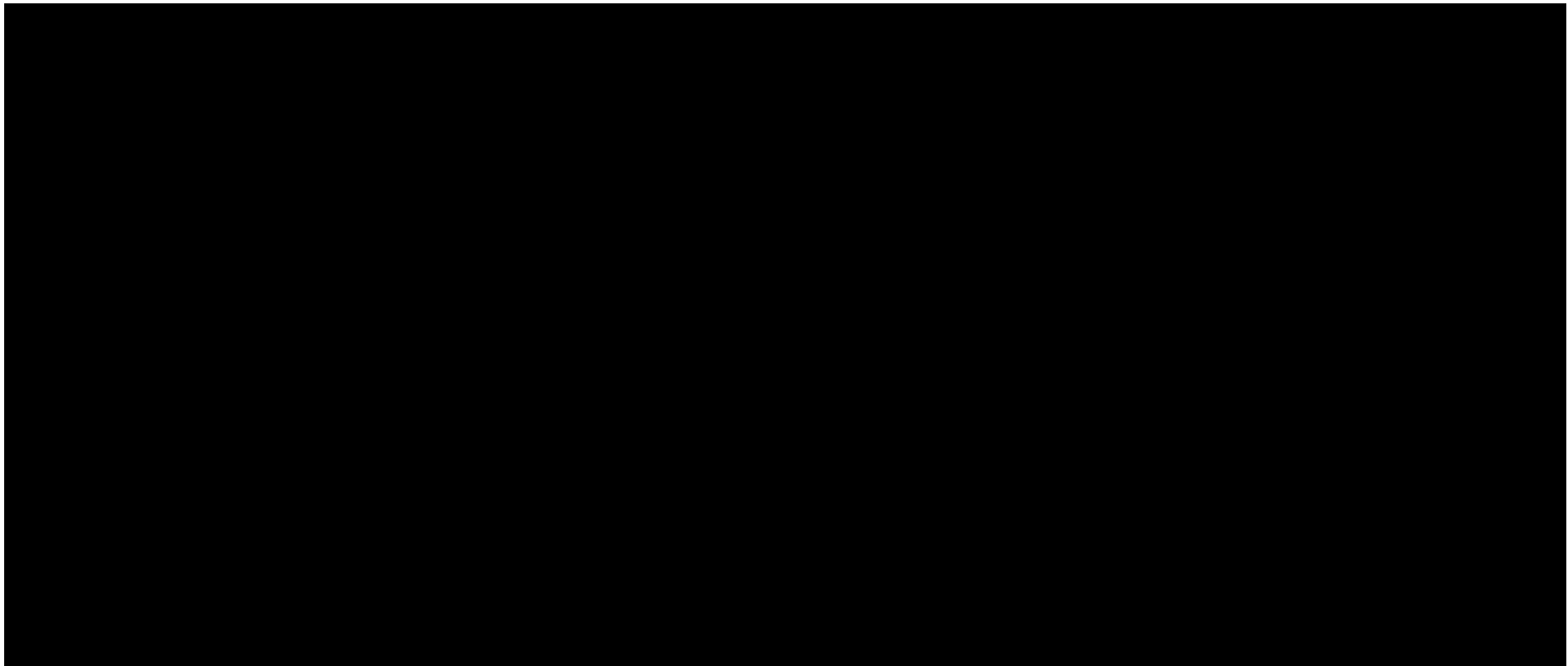
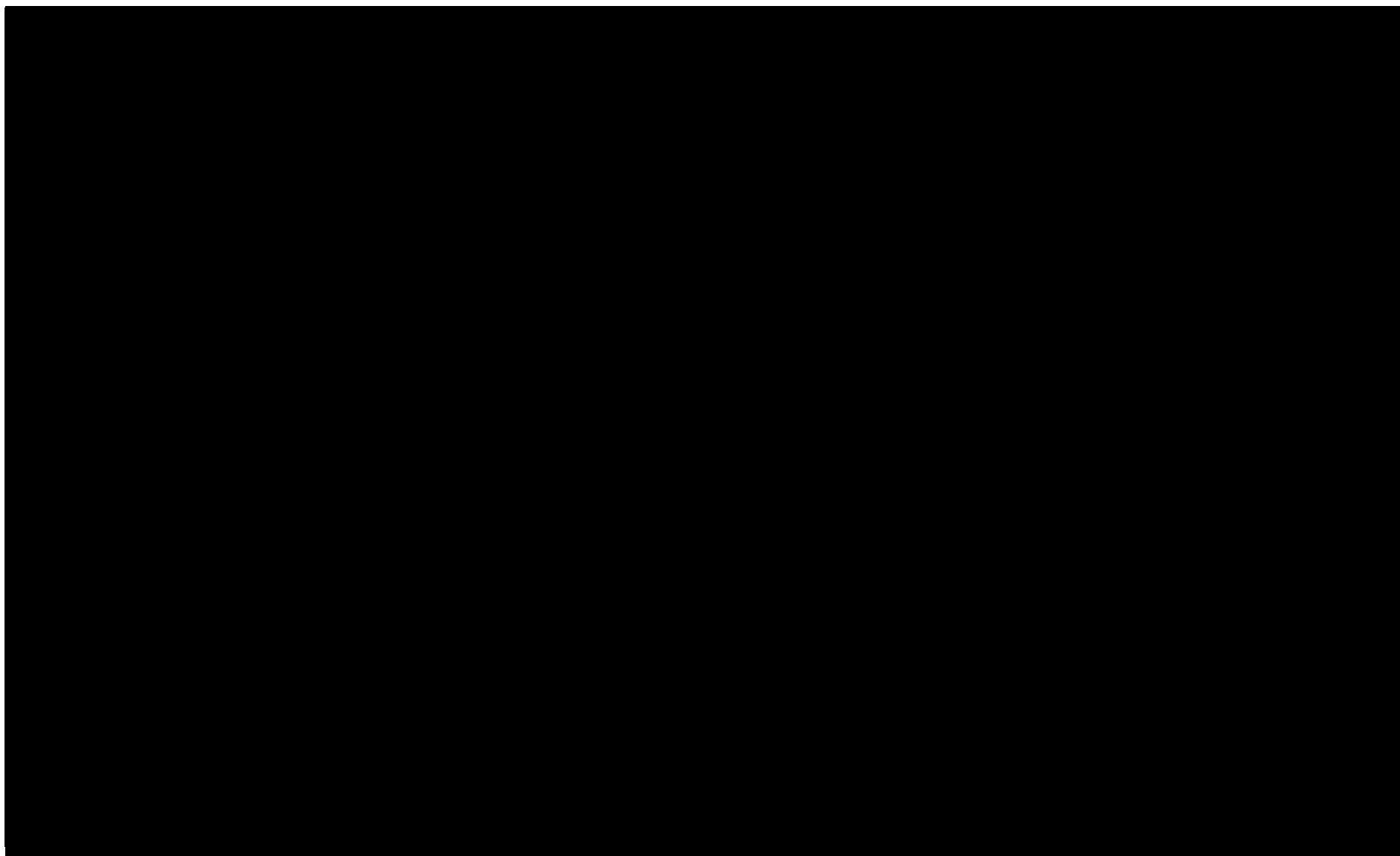


Tabela 35.





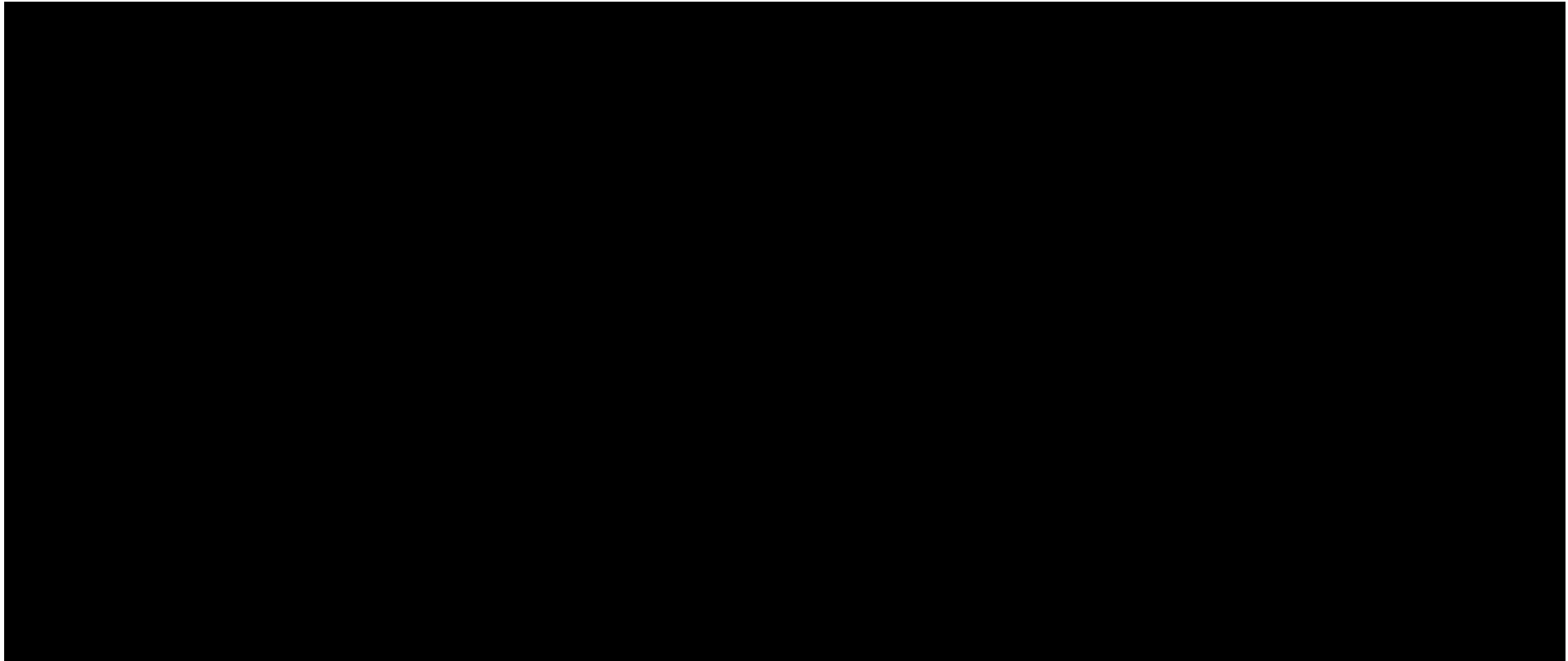
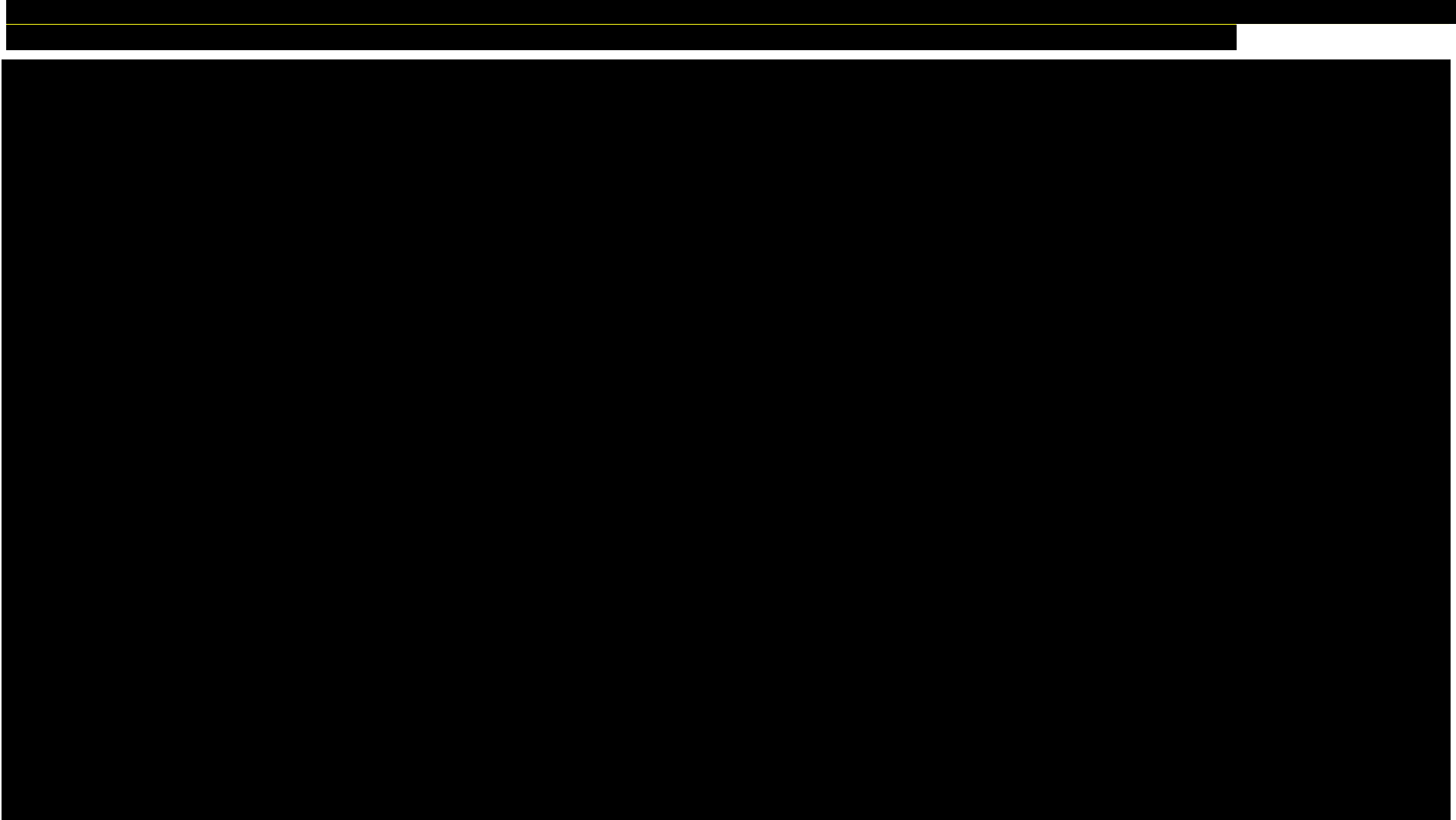
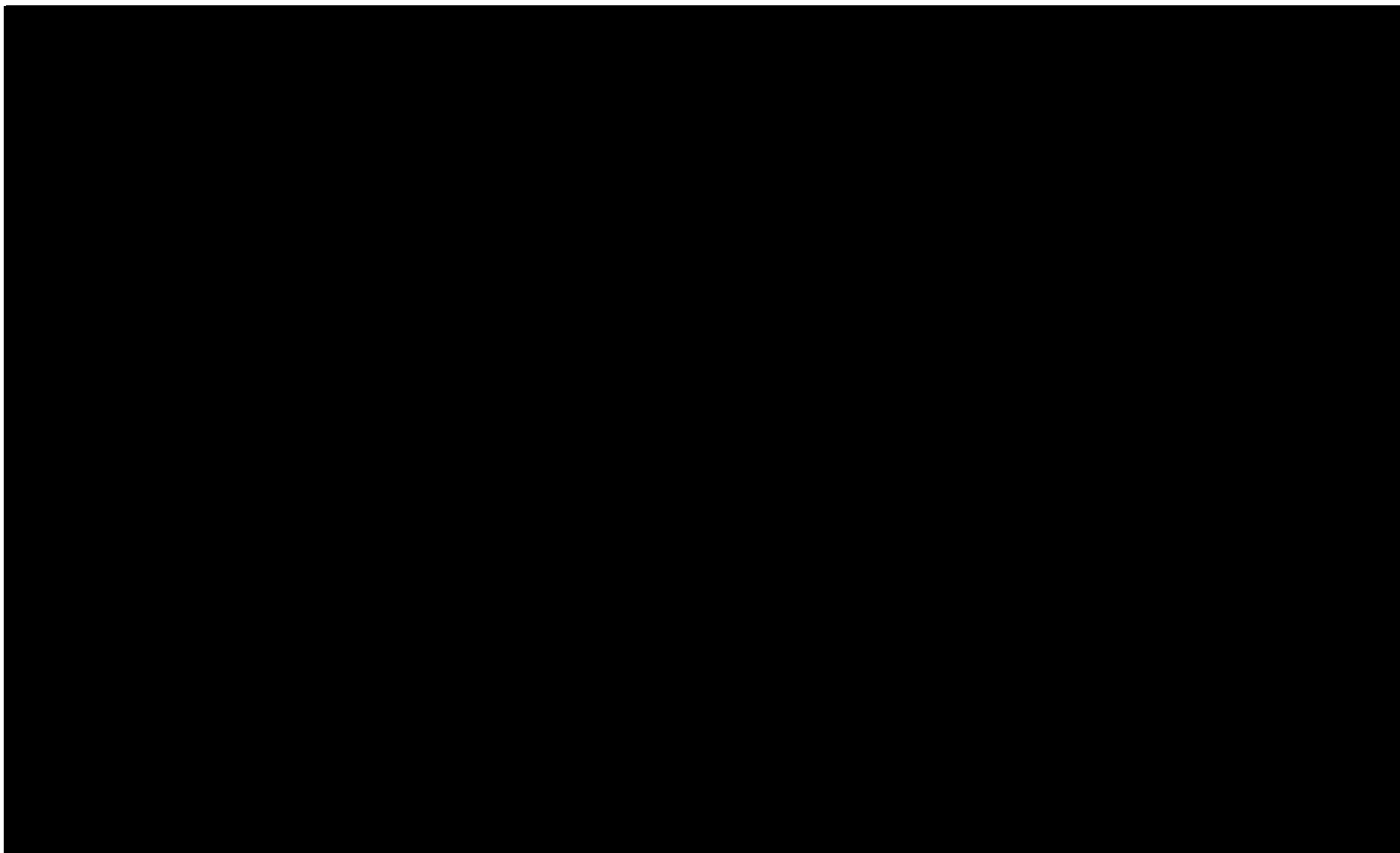


Tabela 36.





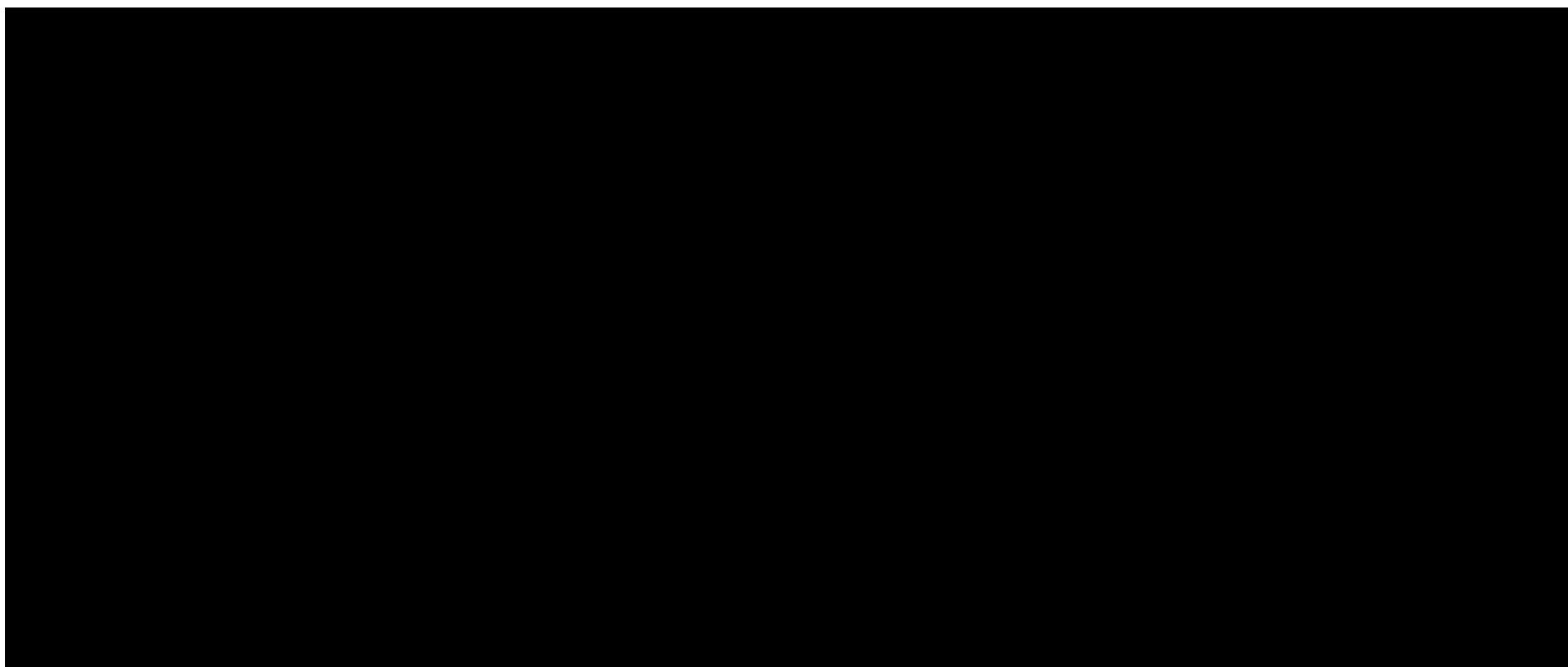
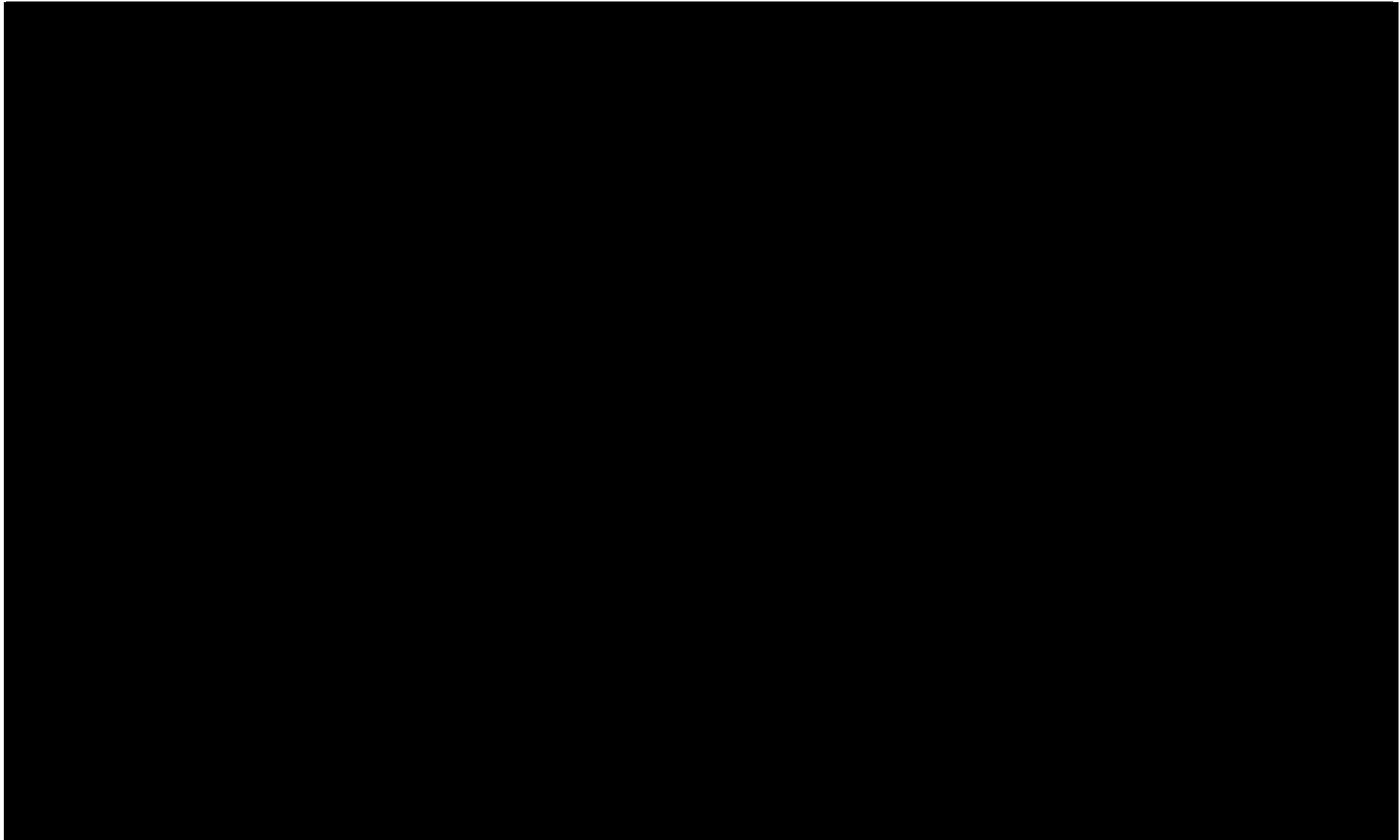


Tabela 37.



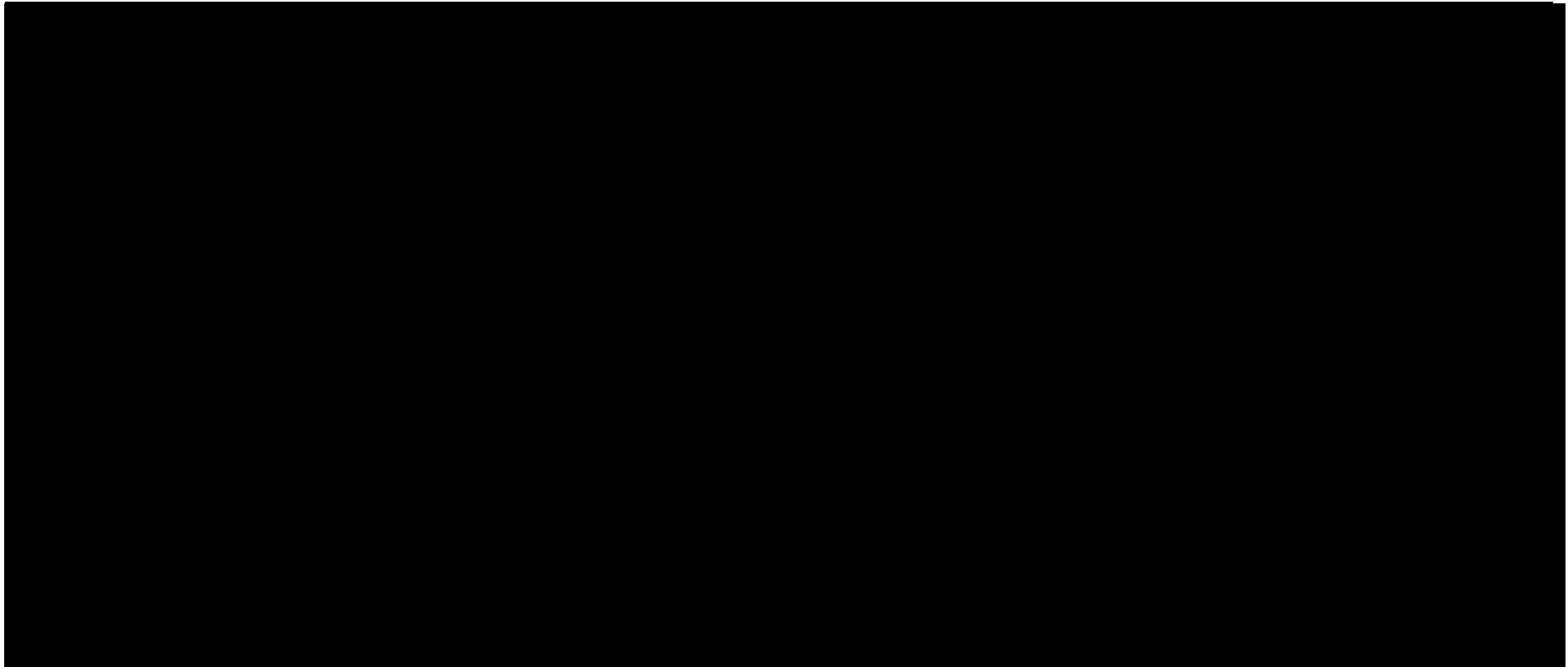
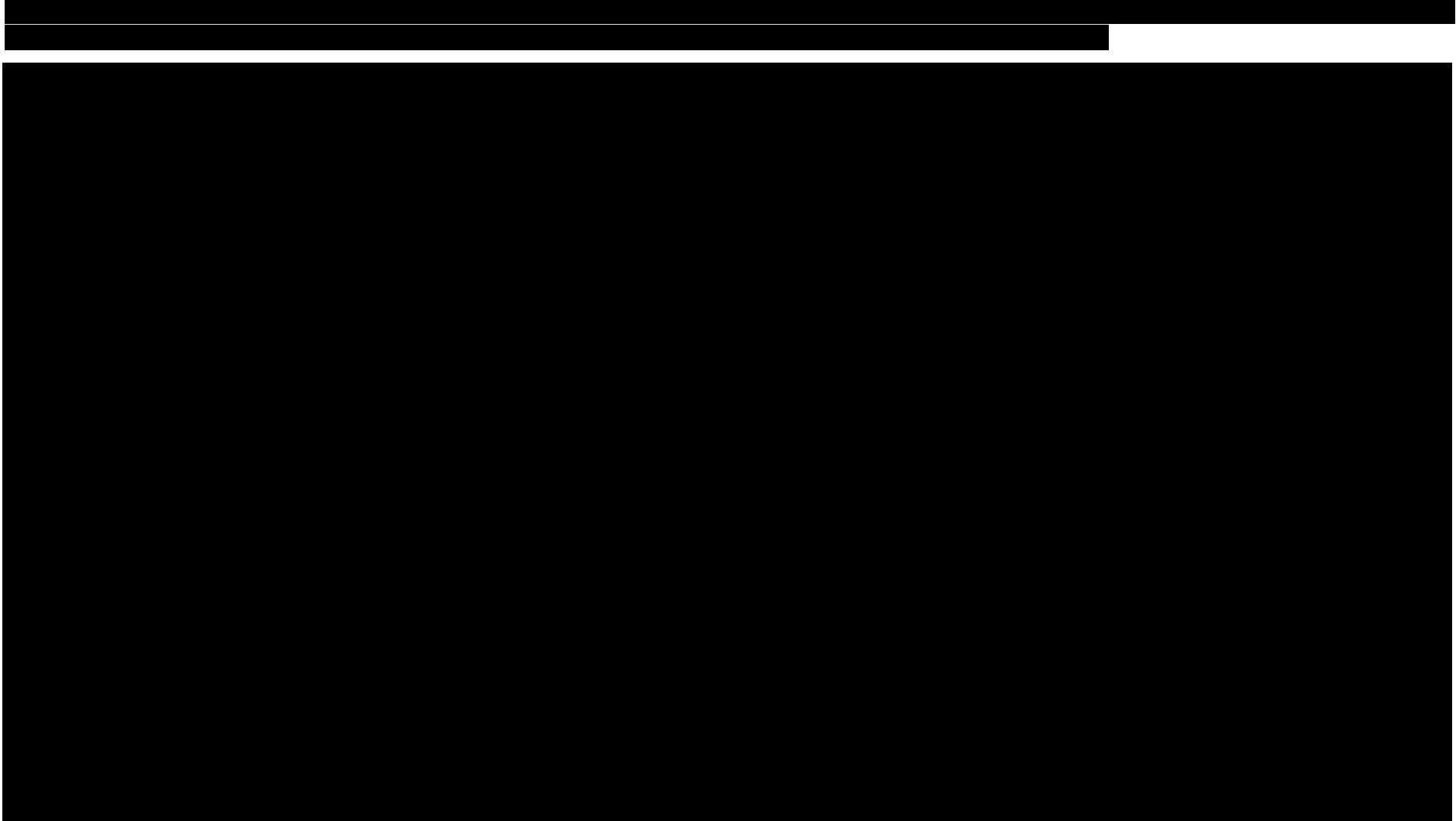
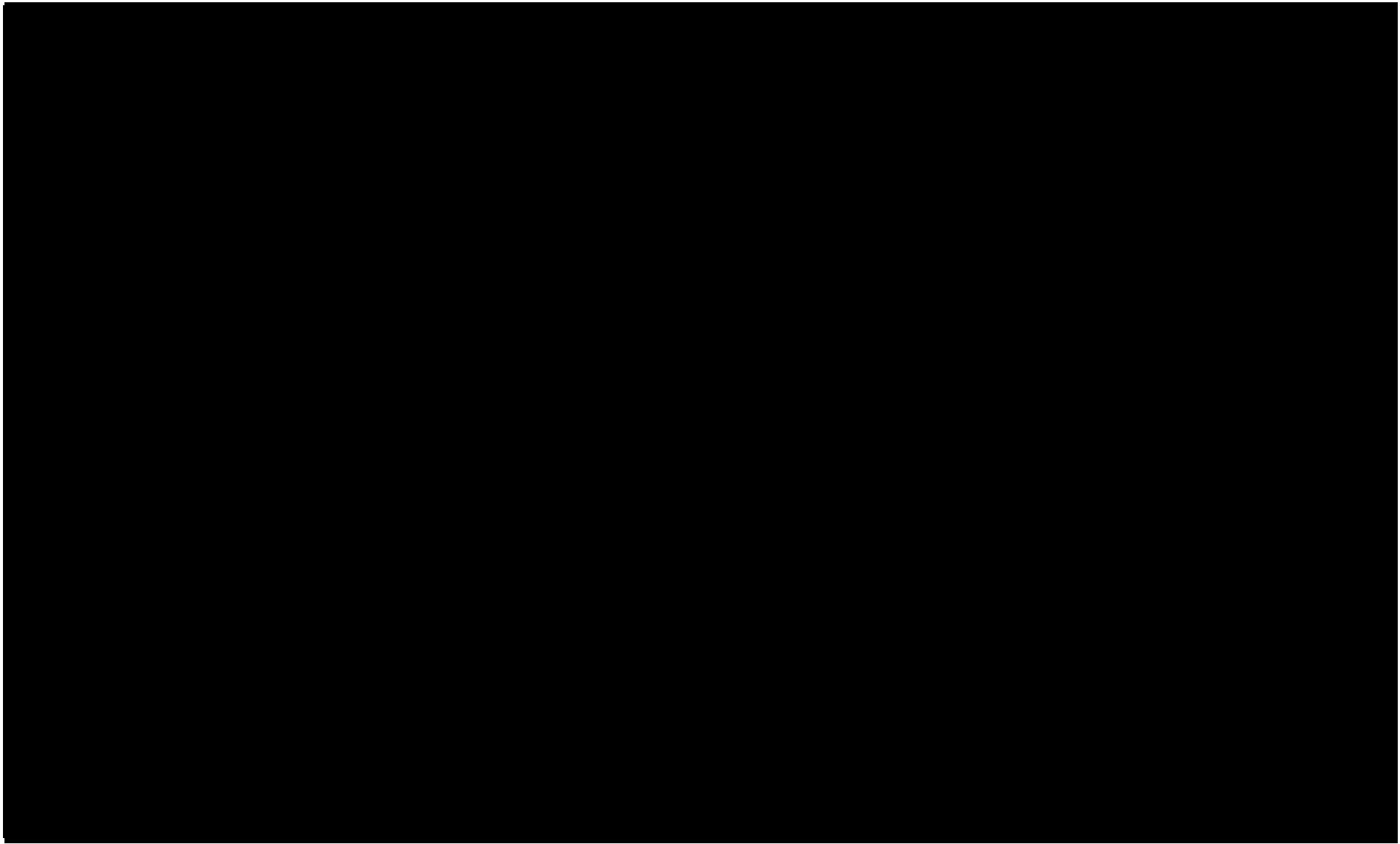


Tabela 38.





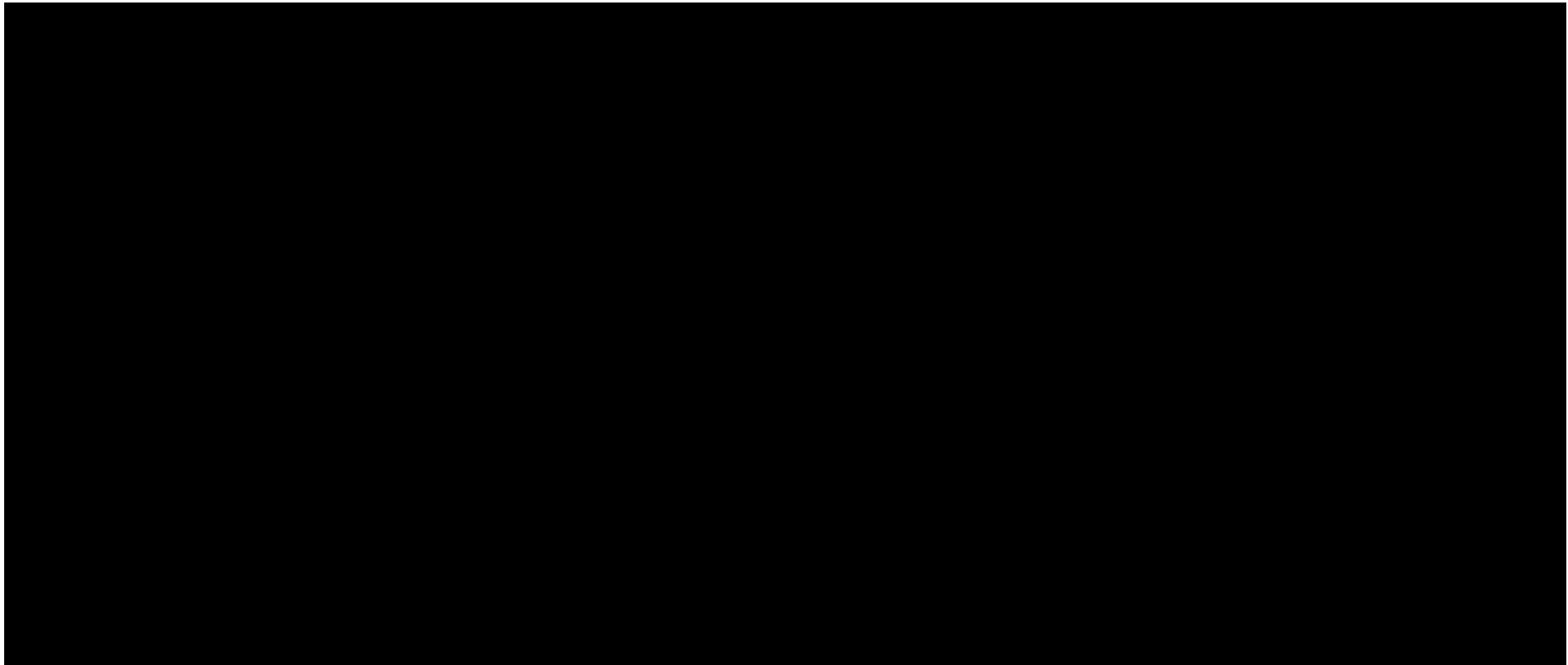
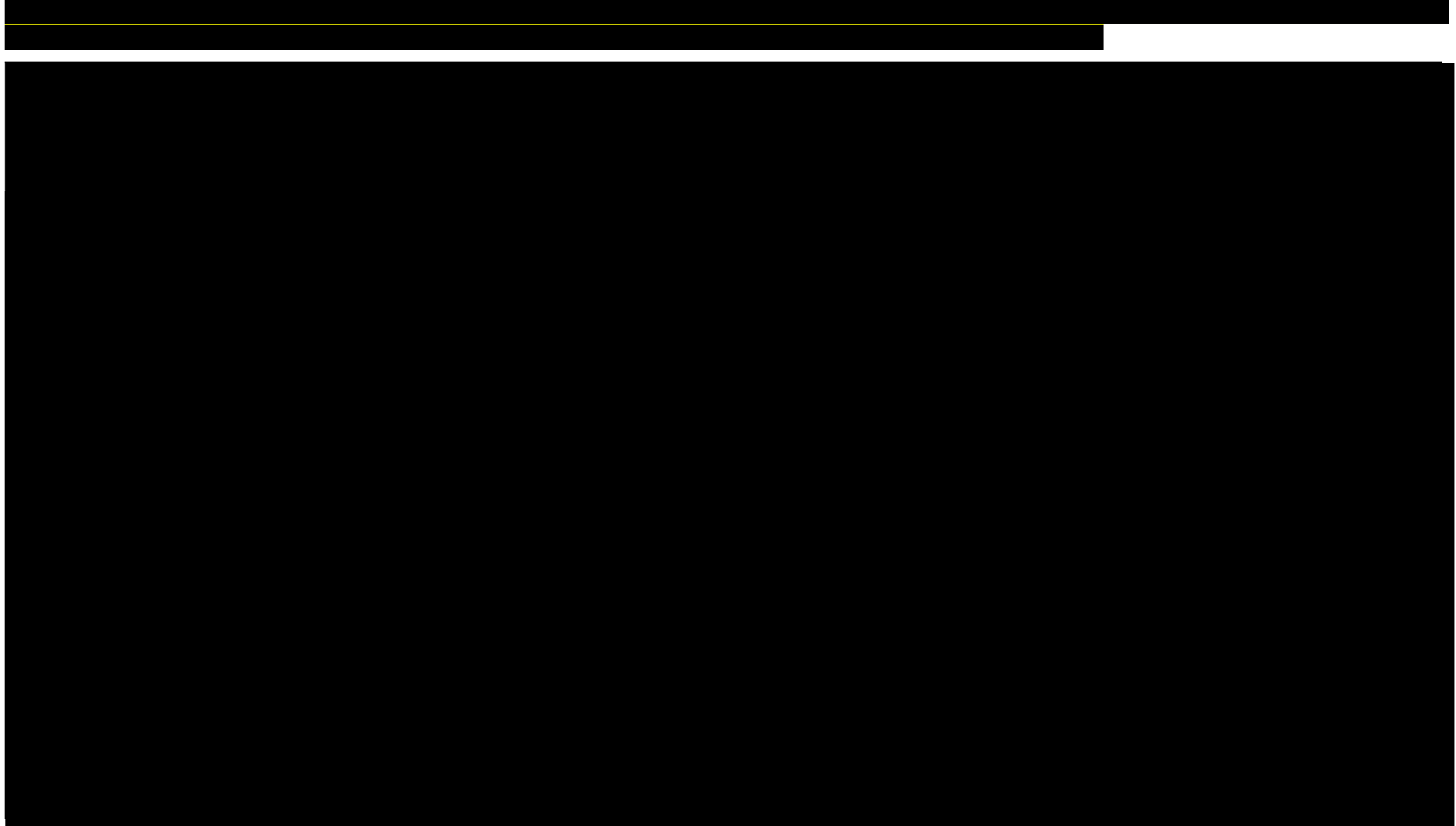
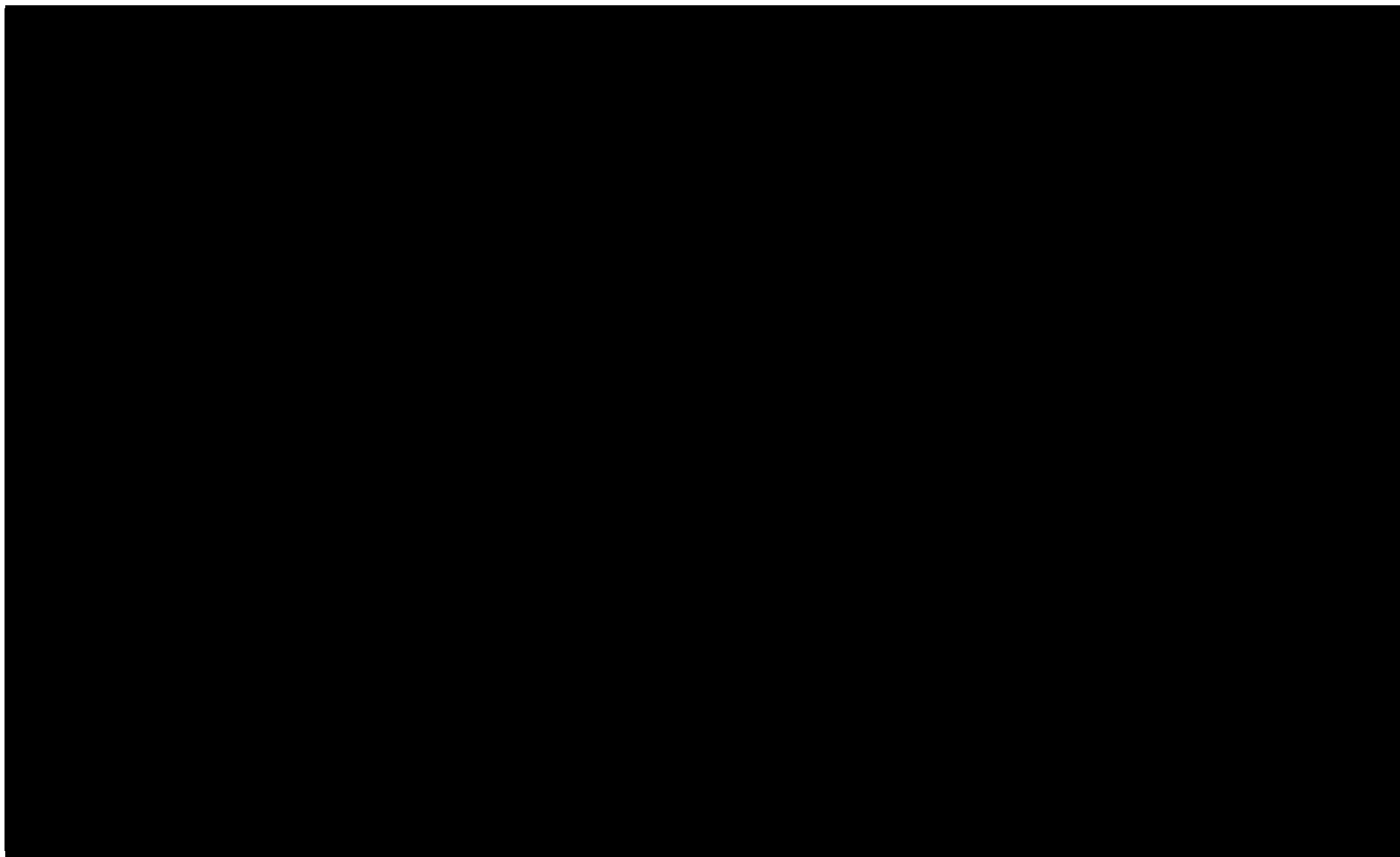


Tabela 39.





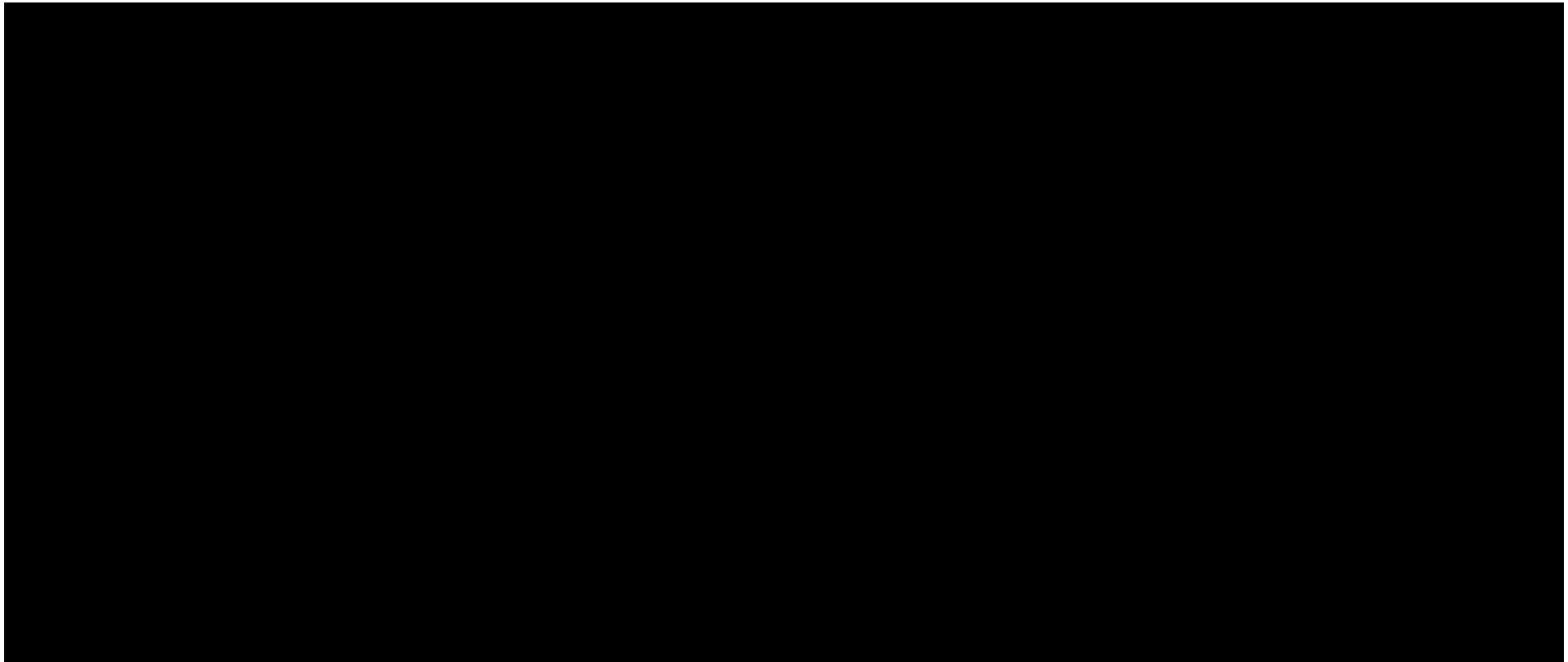
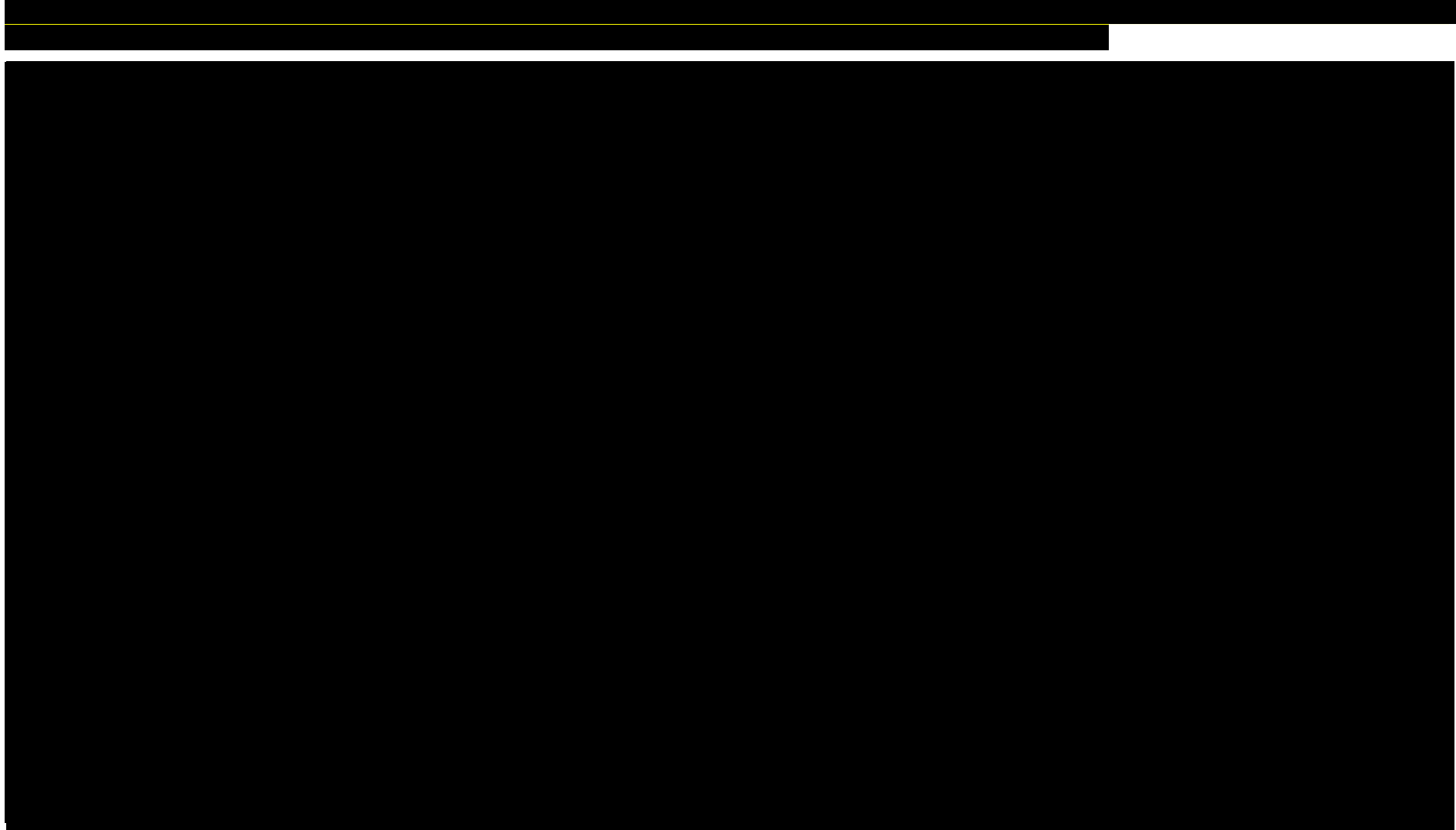
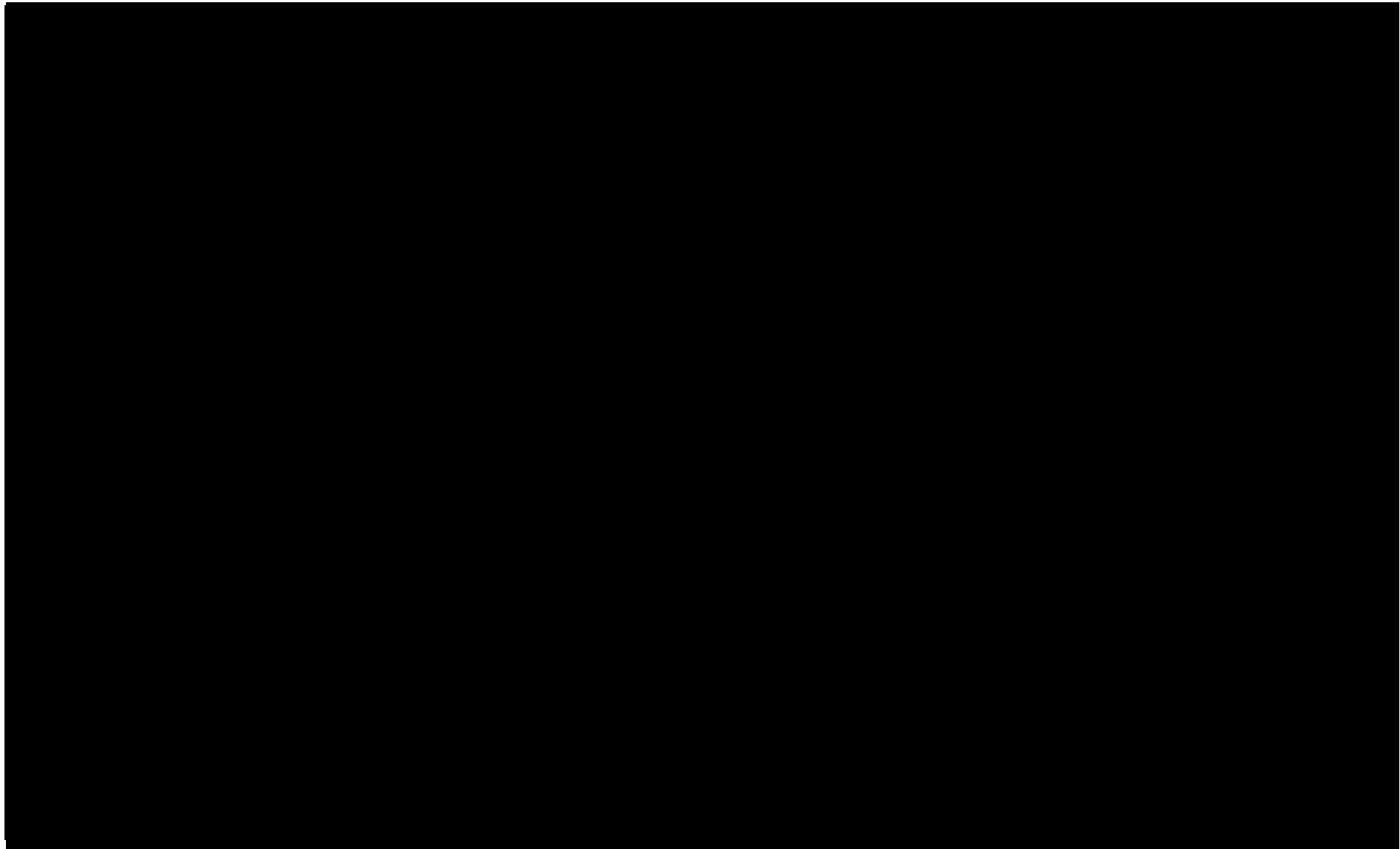


Tabela 40.





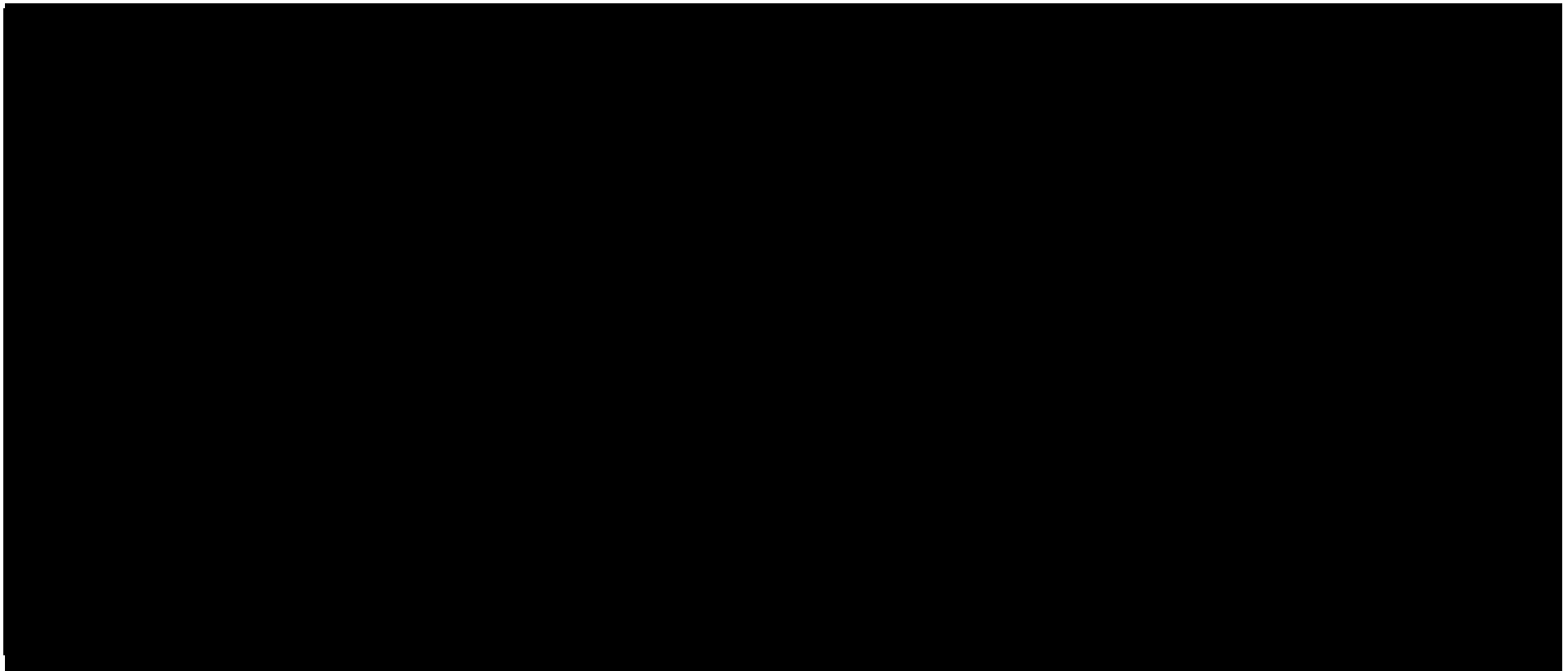
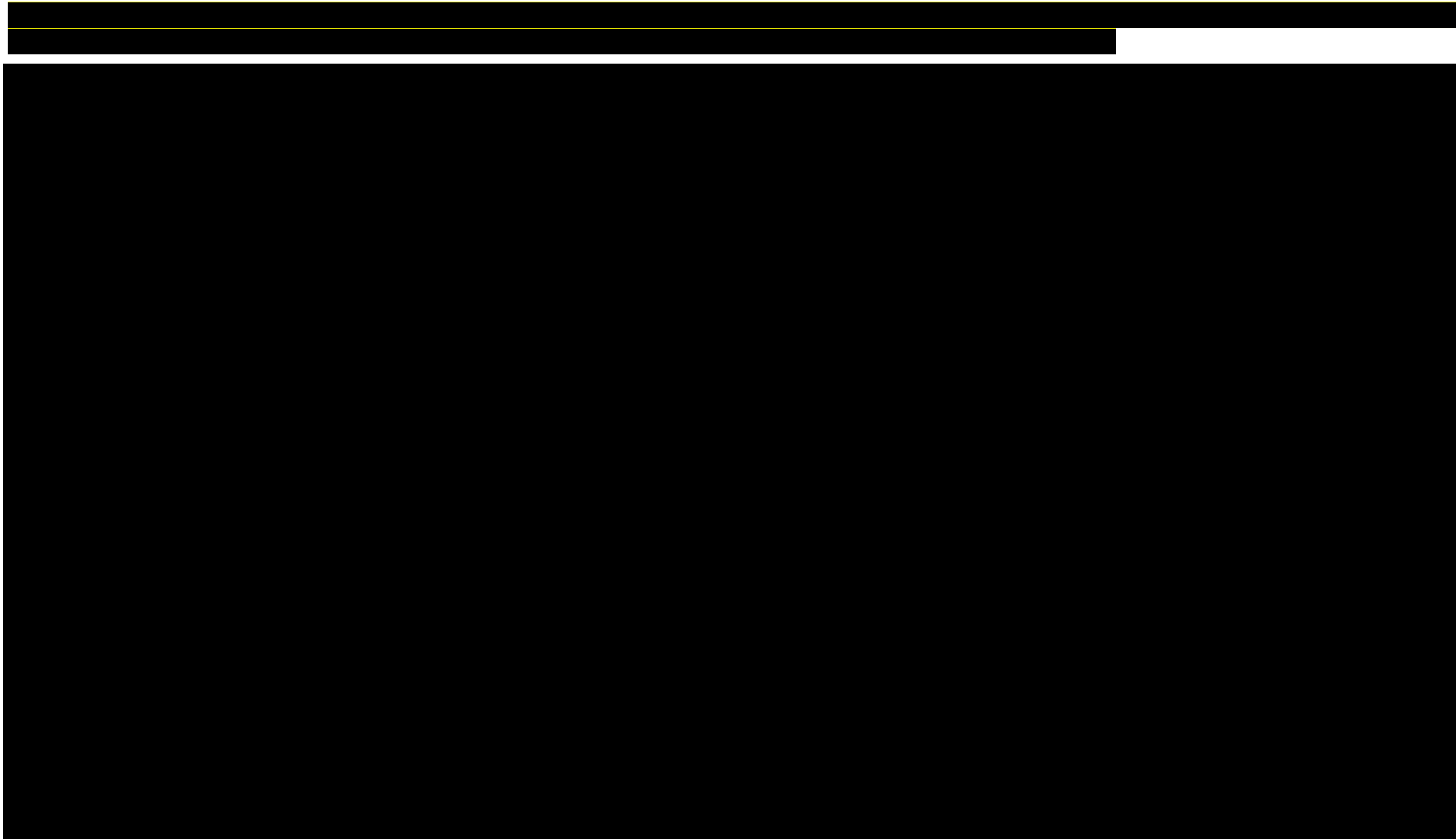
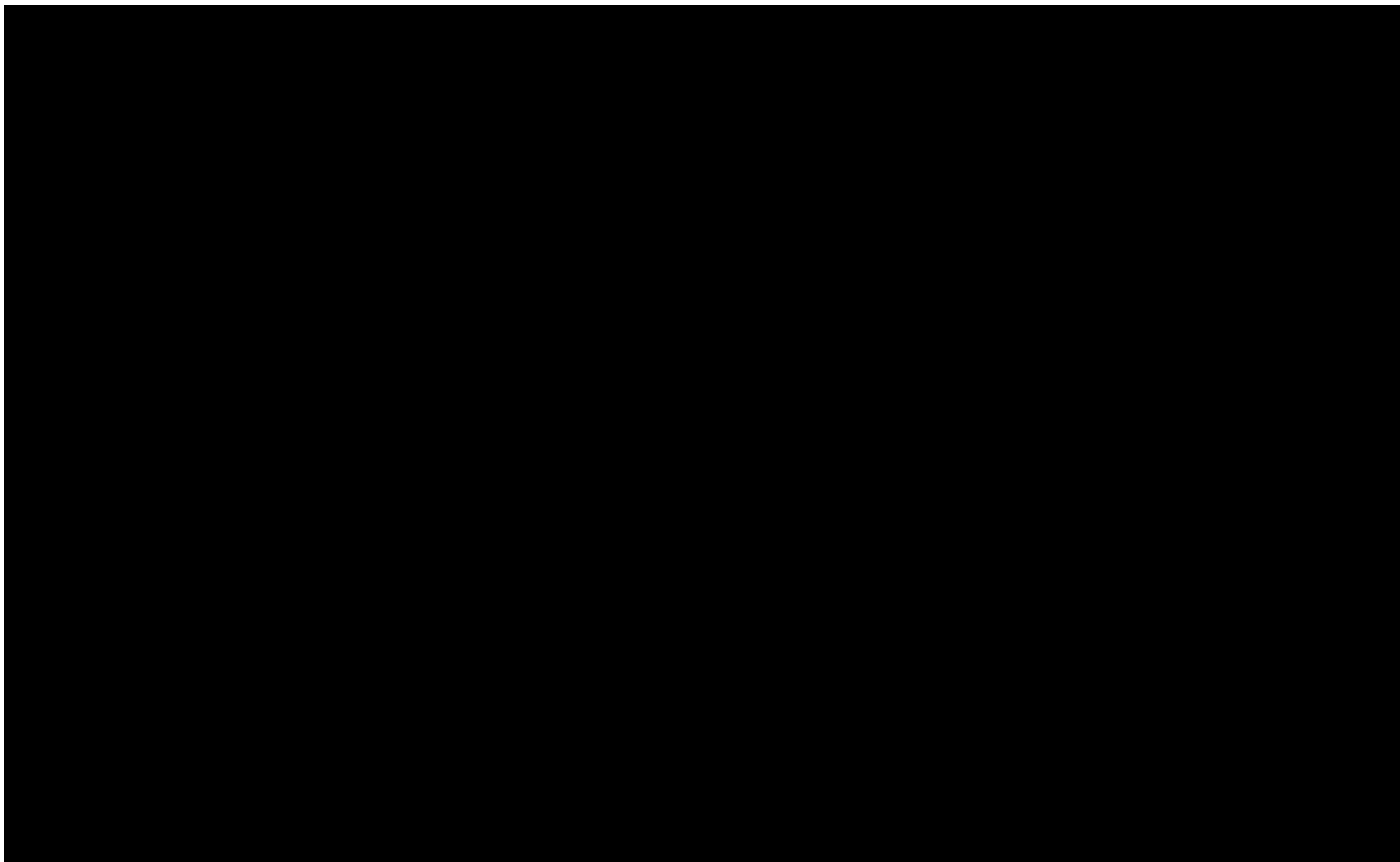


Tabela 41.





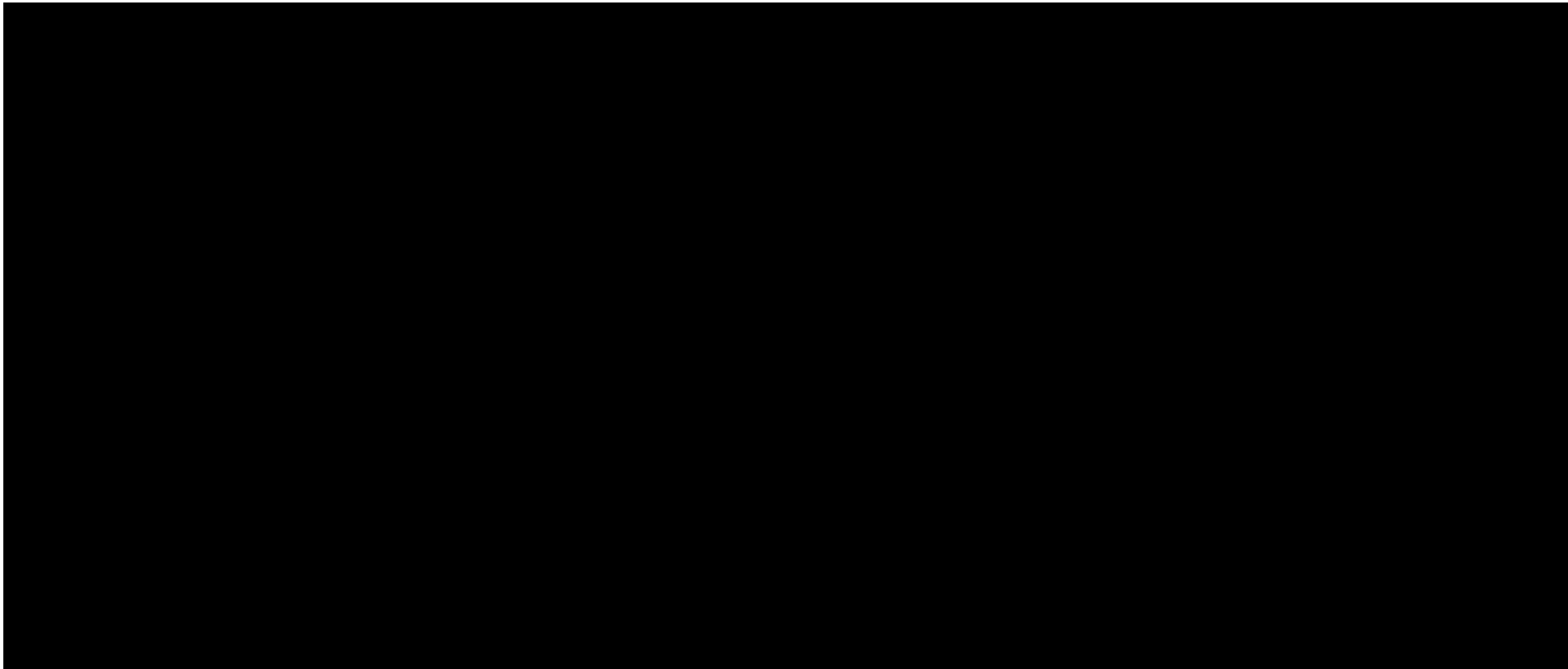
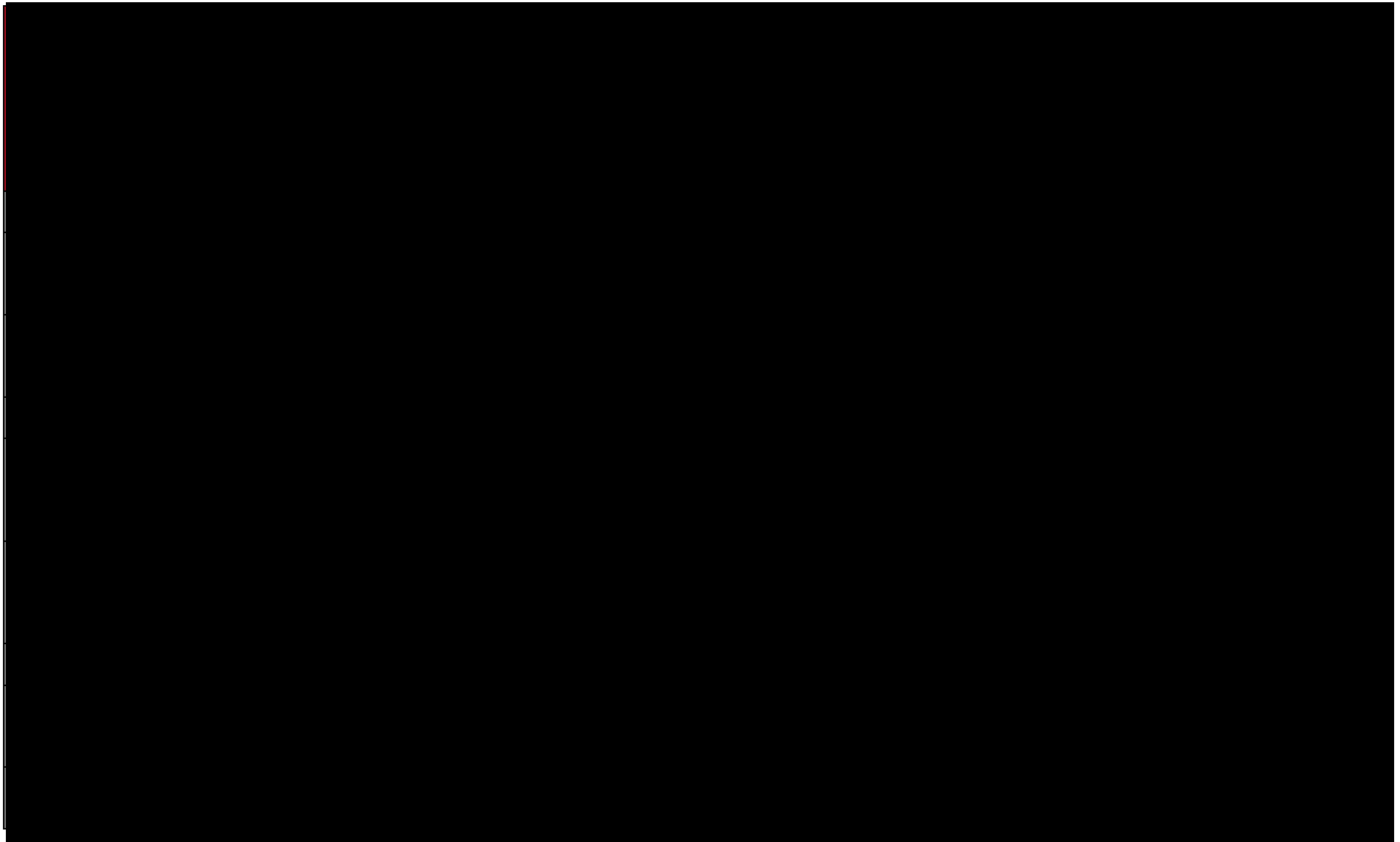


Tabela 42.





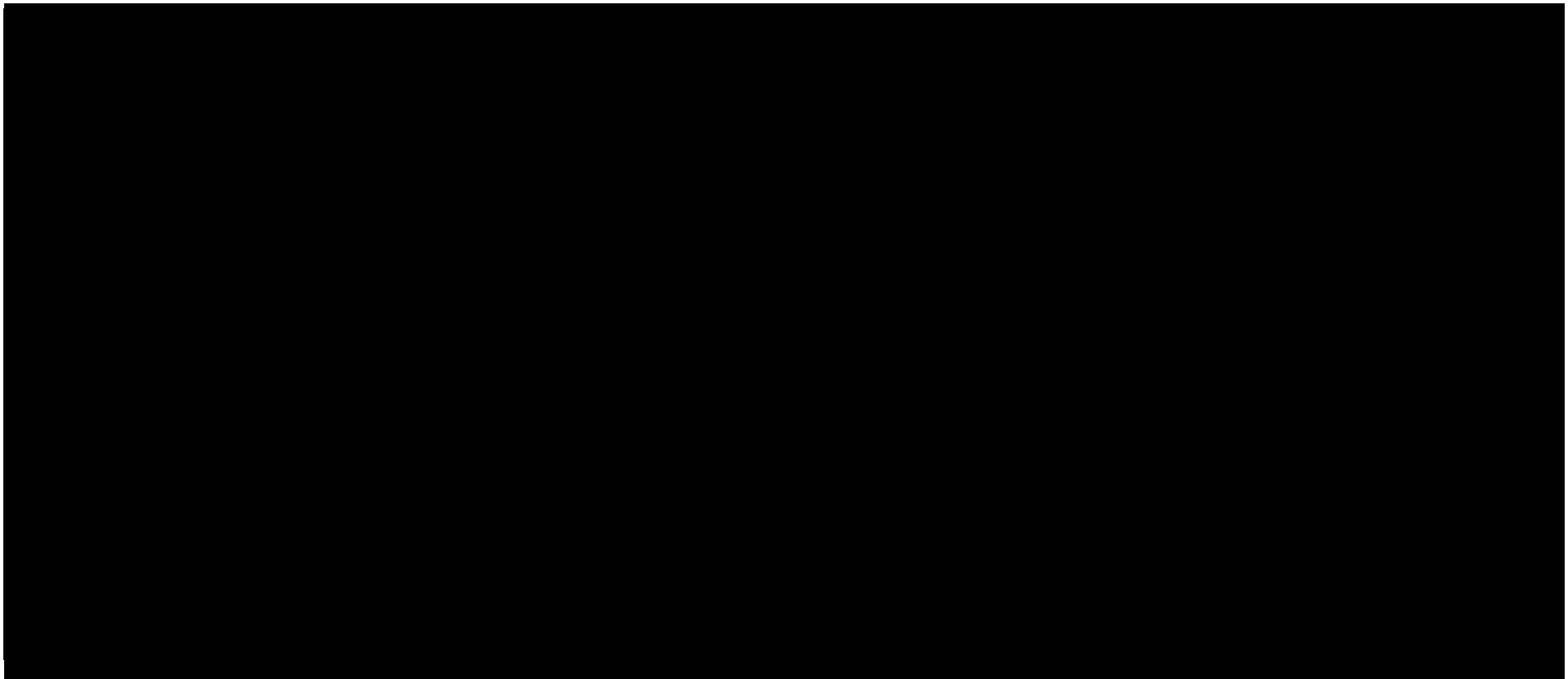
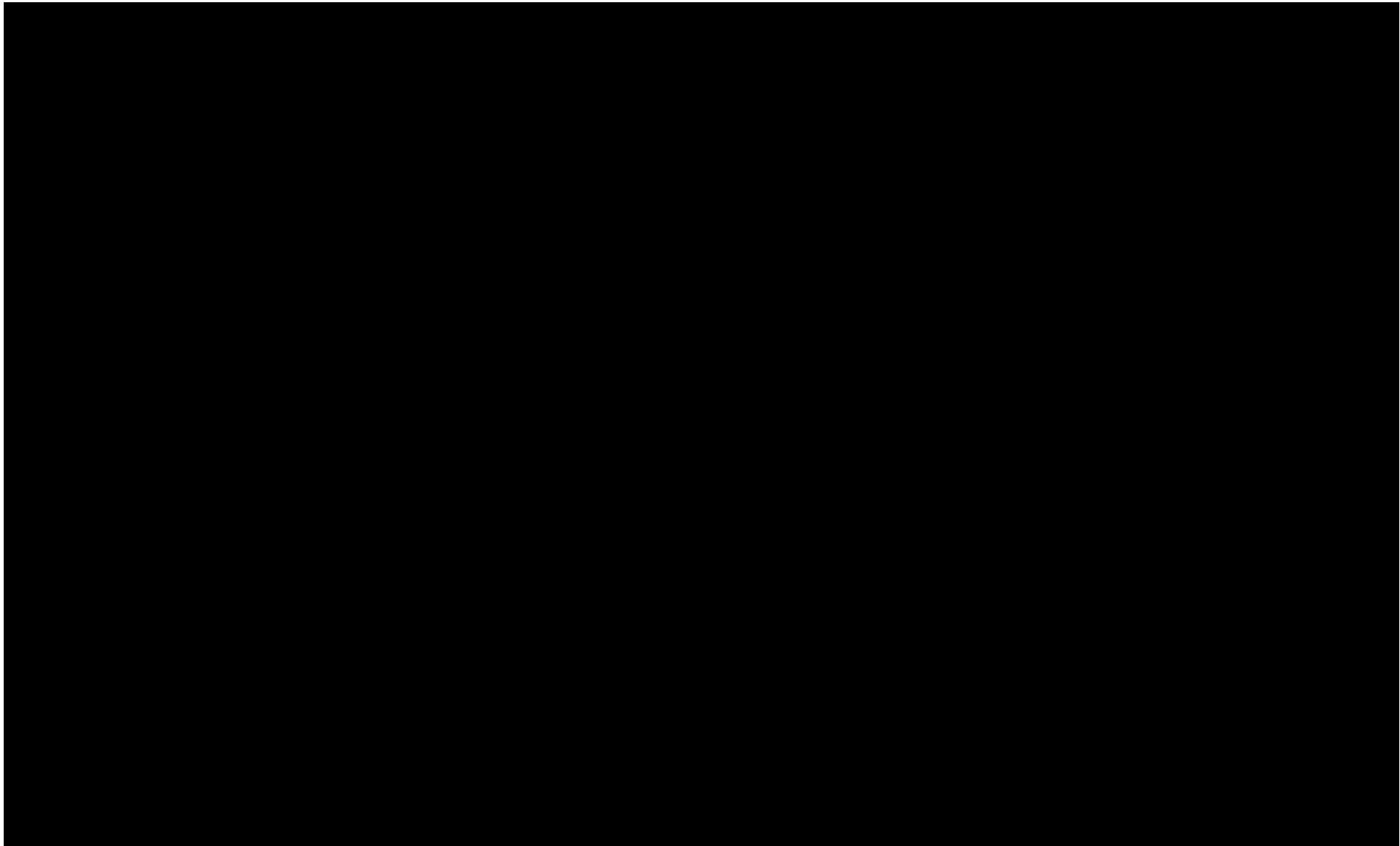


Tabela 43.





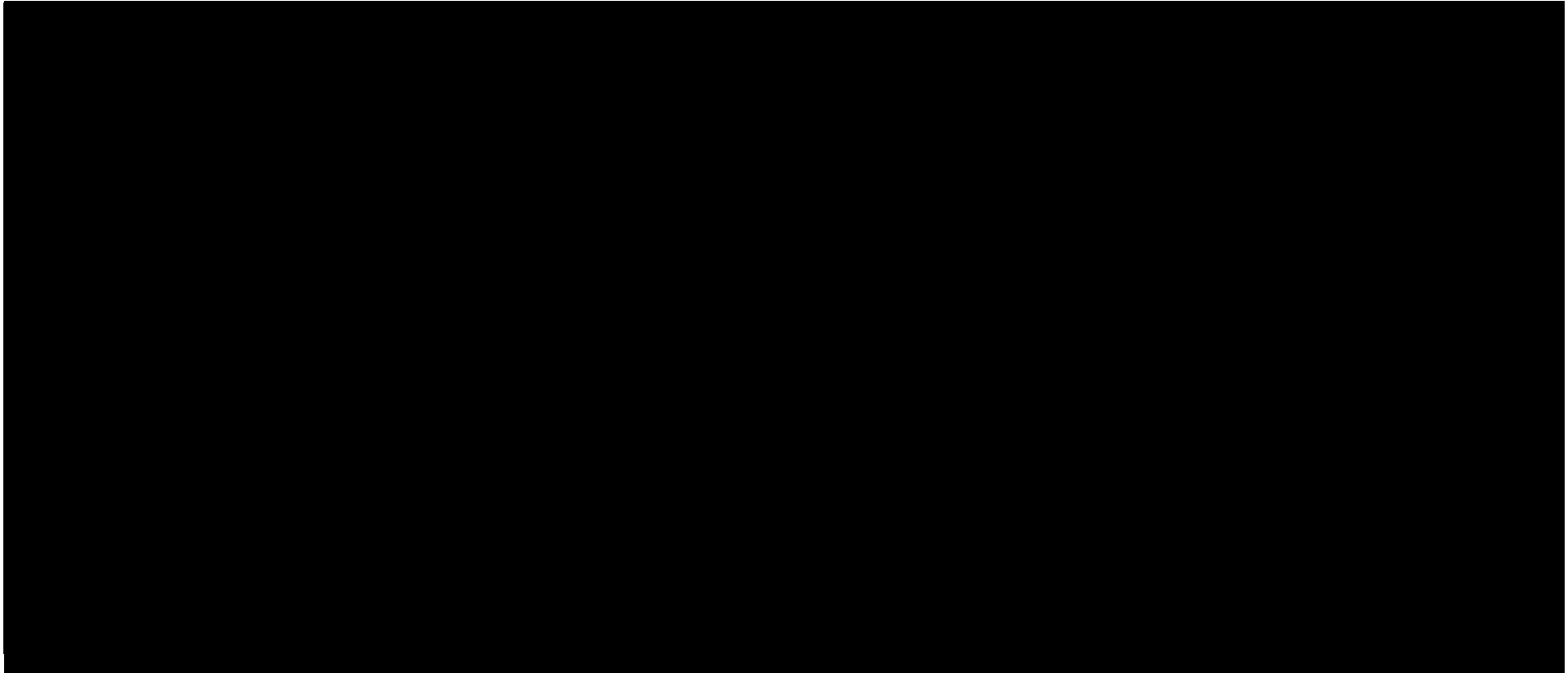
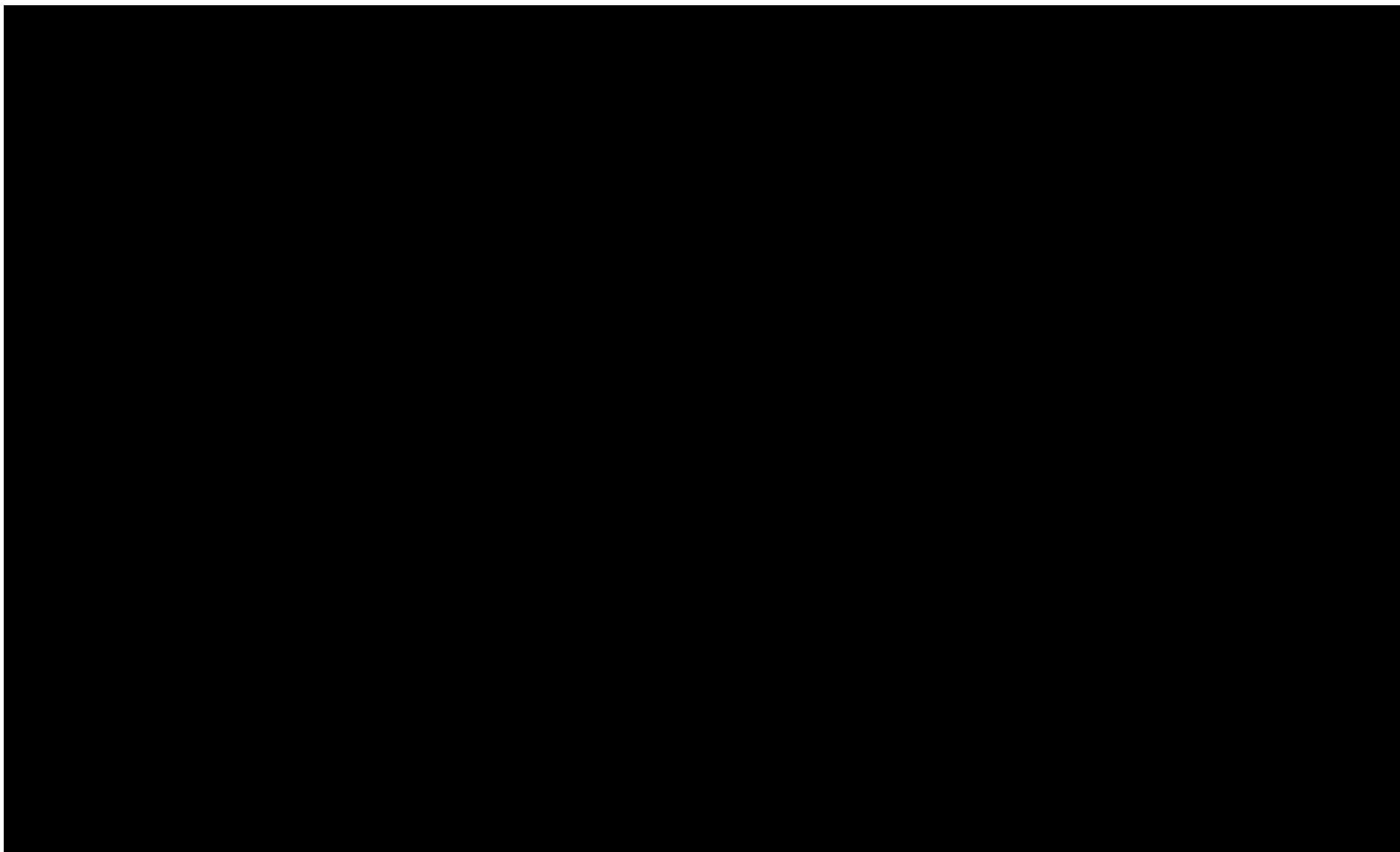


Tabela 44.

The table content is completely redacted with a solid black box.



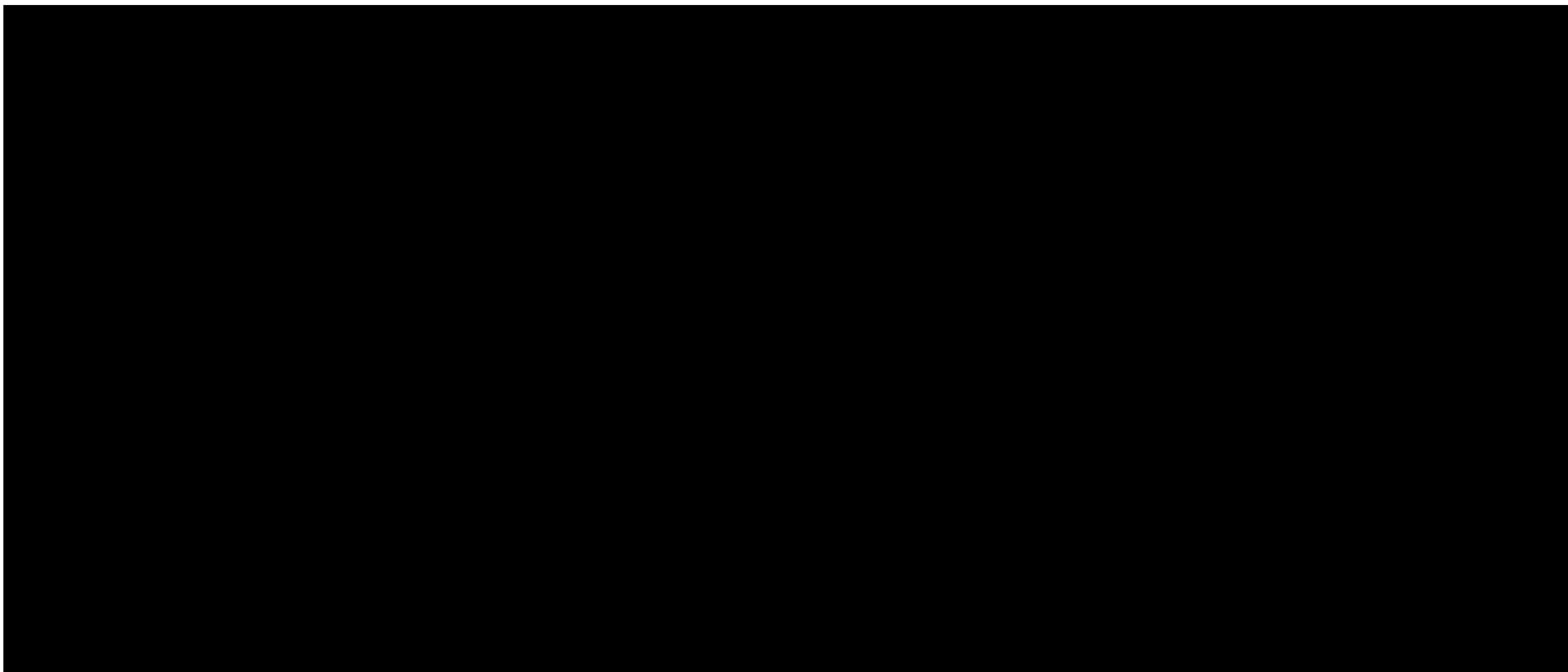
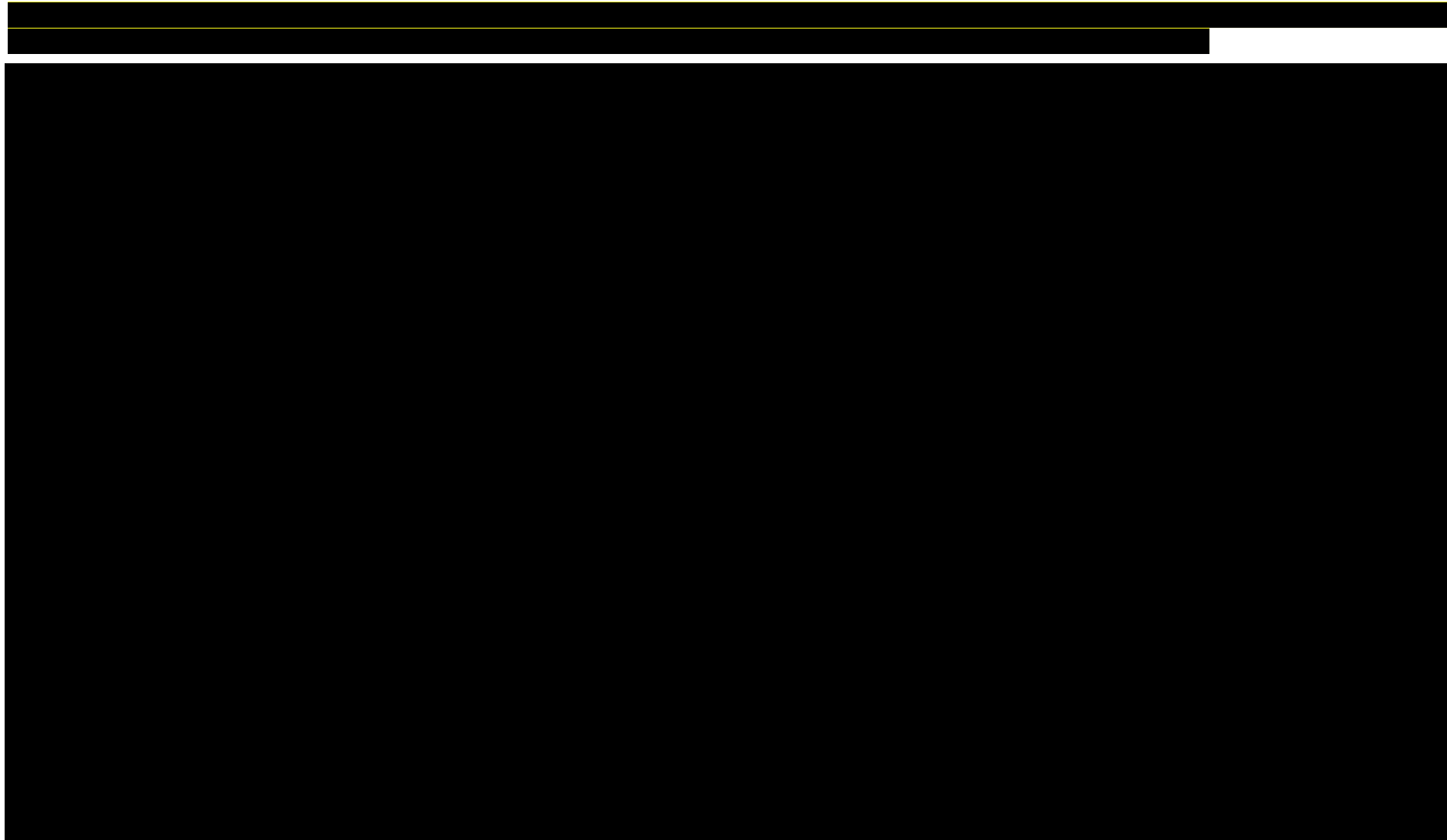
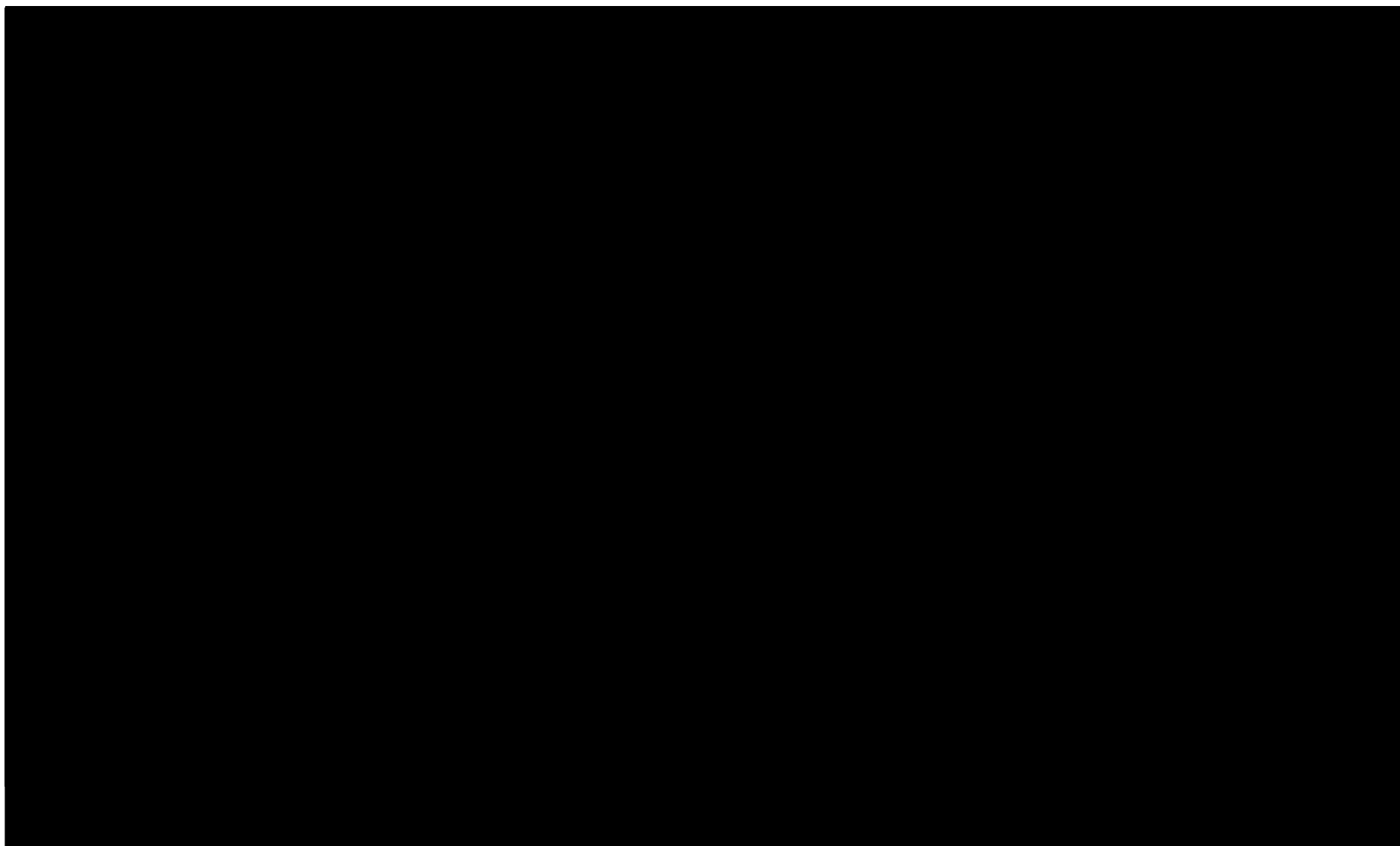


Tabela 45.





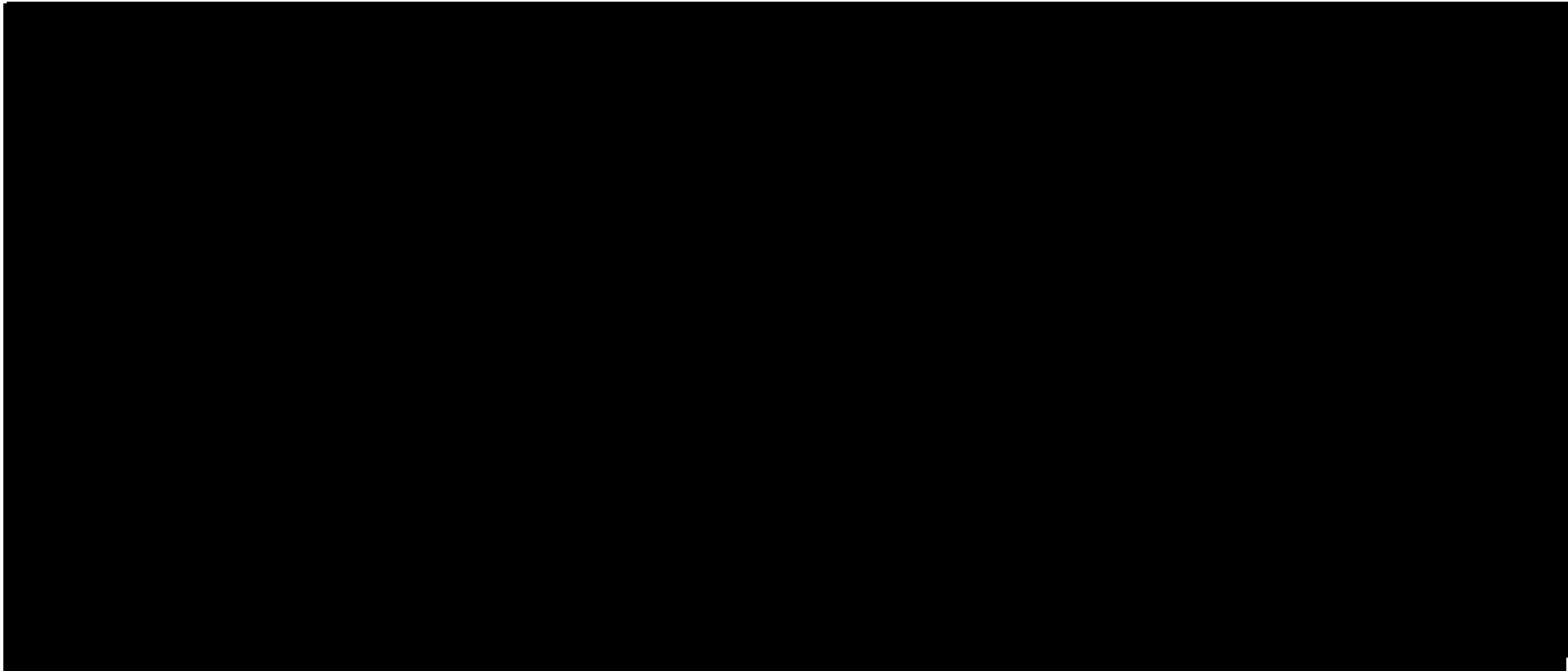
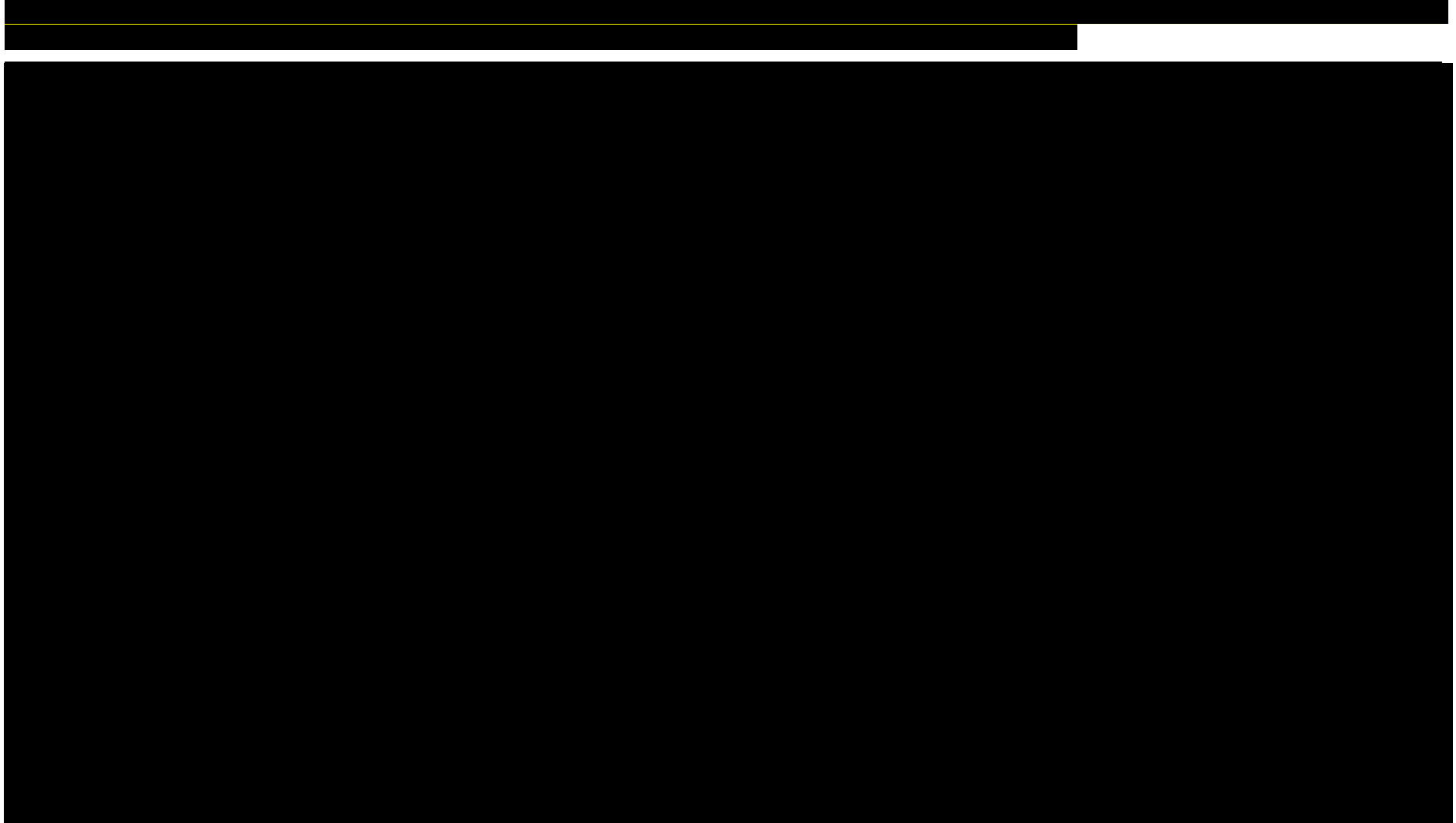
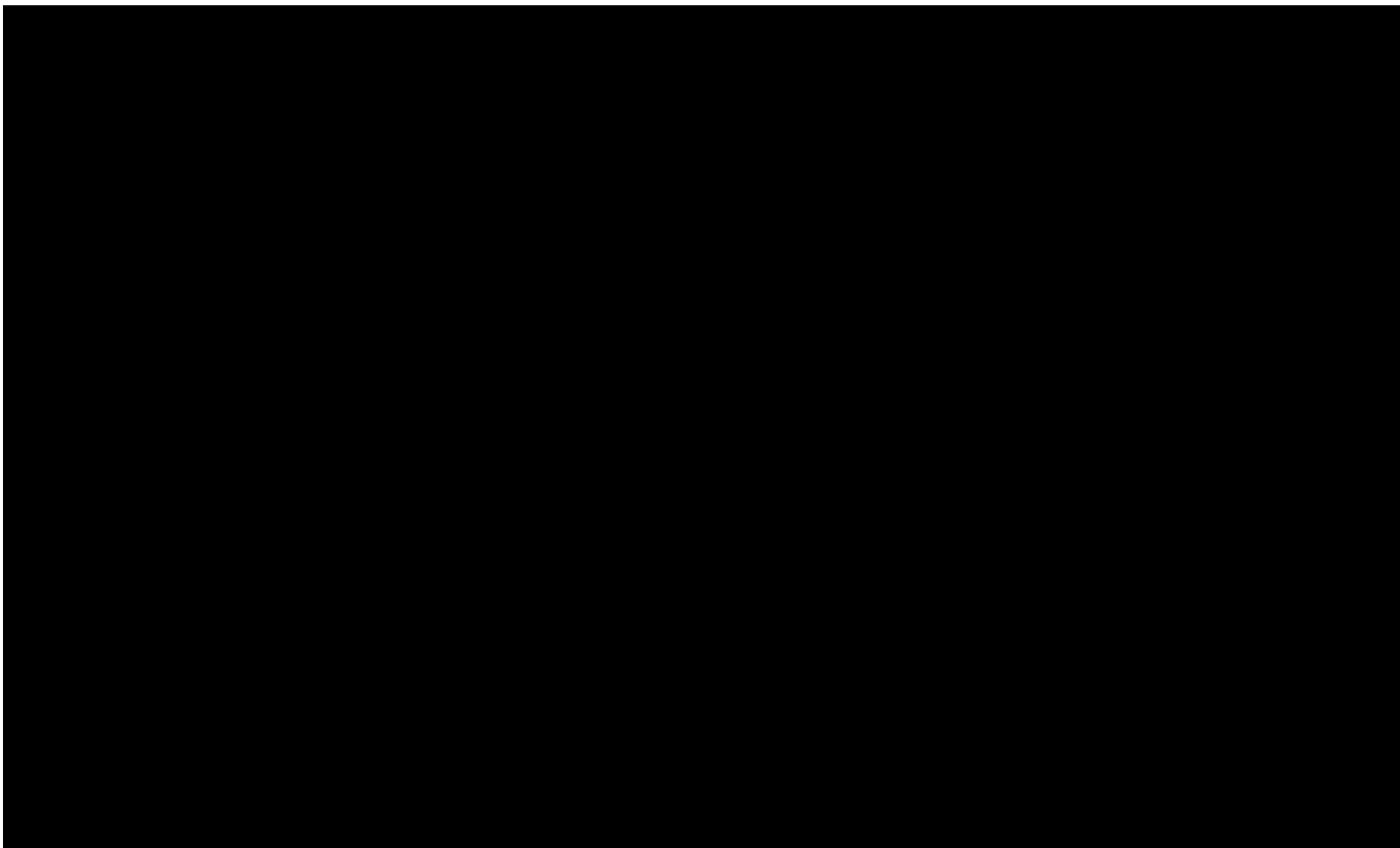


Tabela 46.





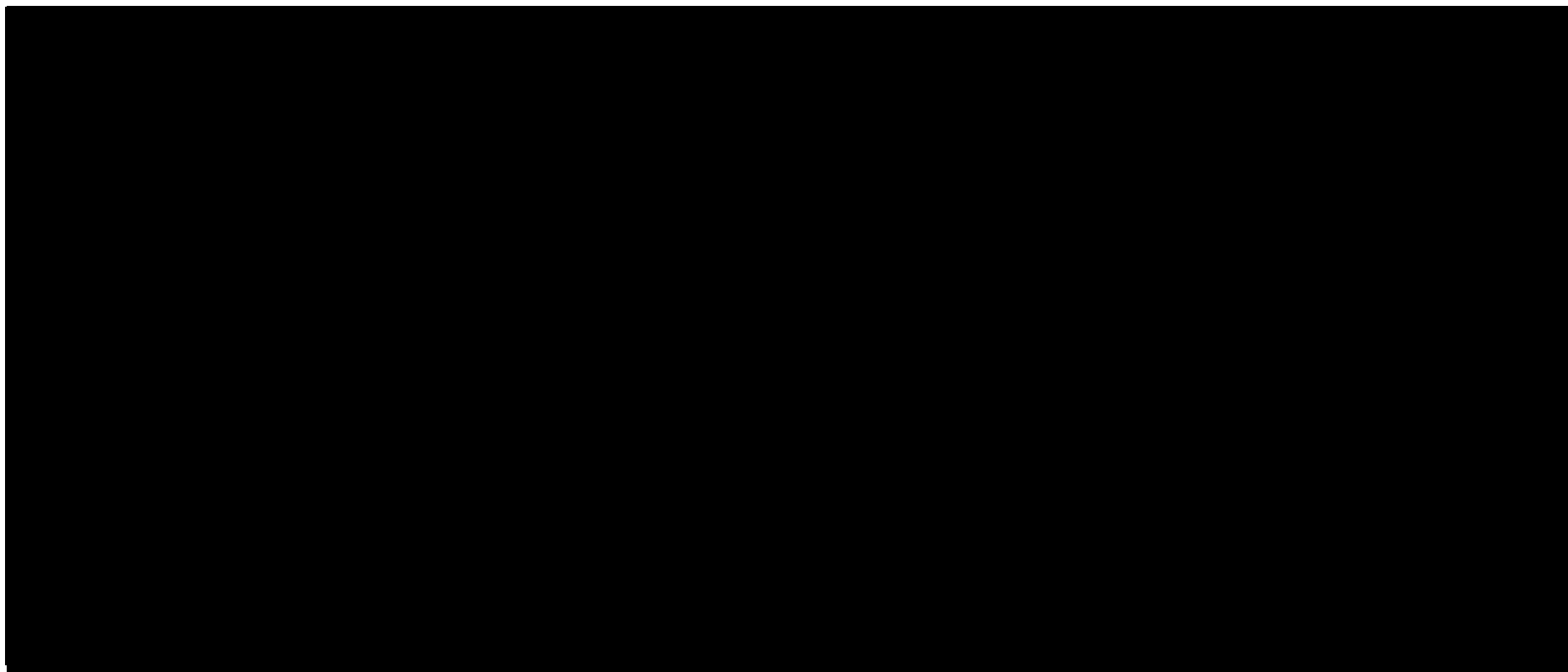
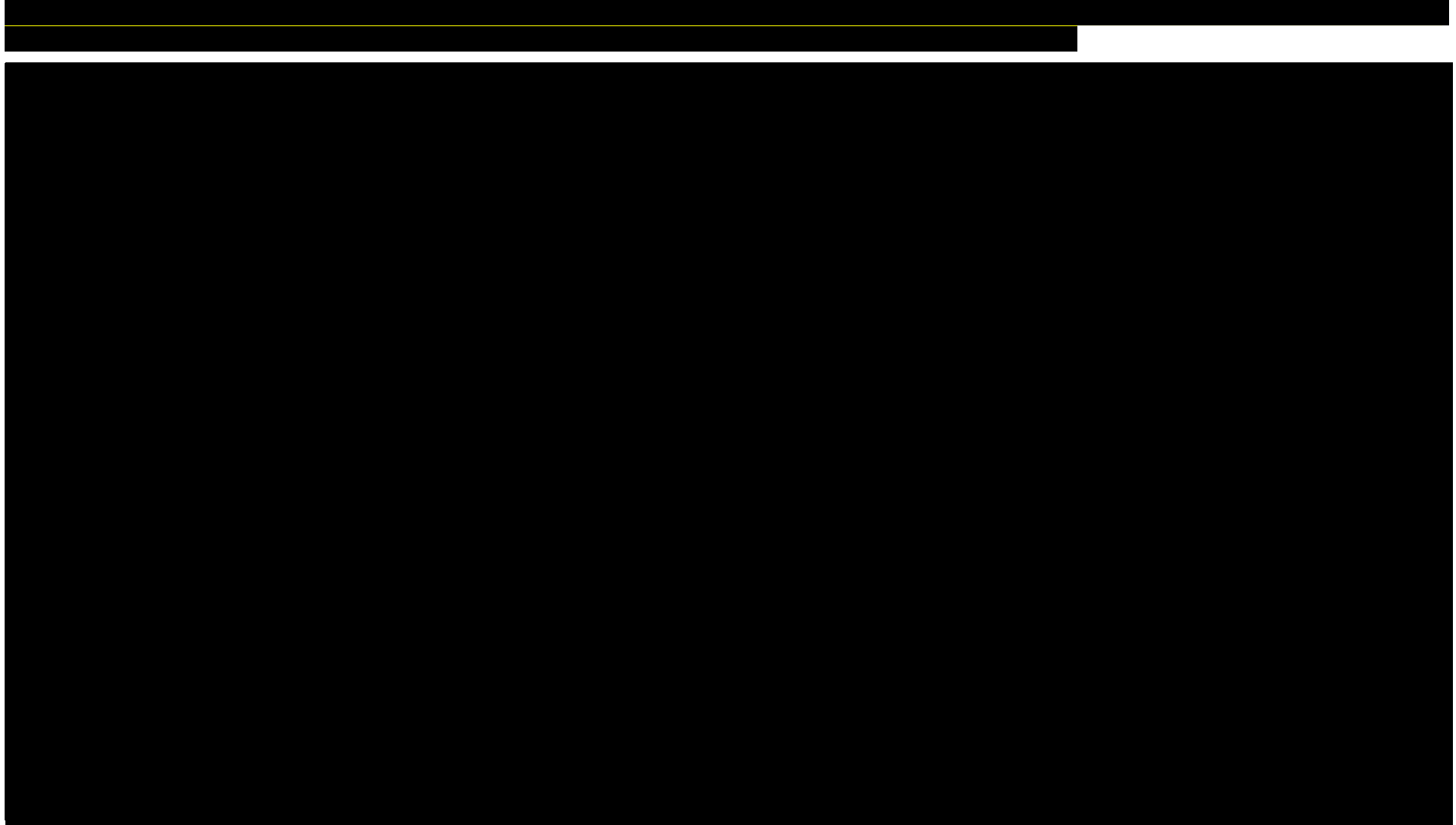


Tabela 47.





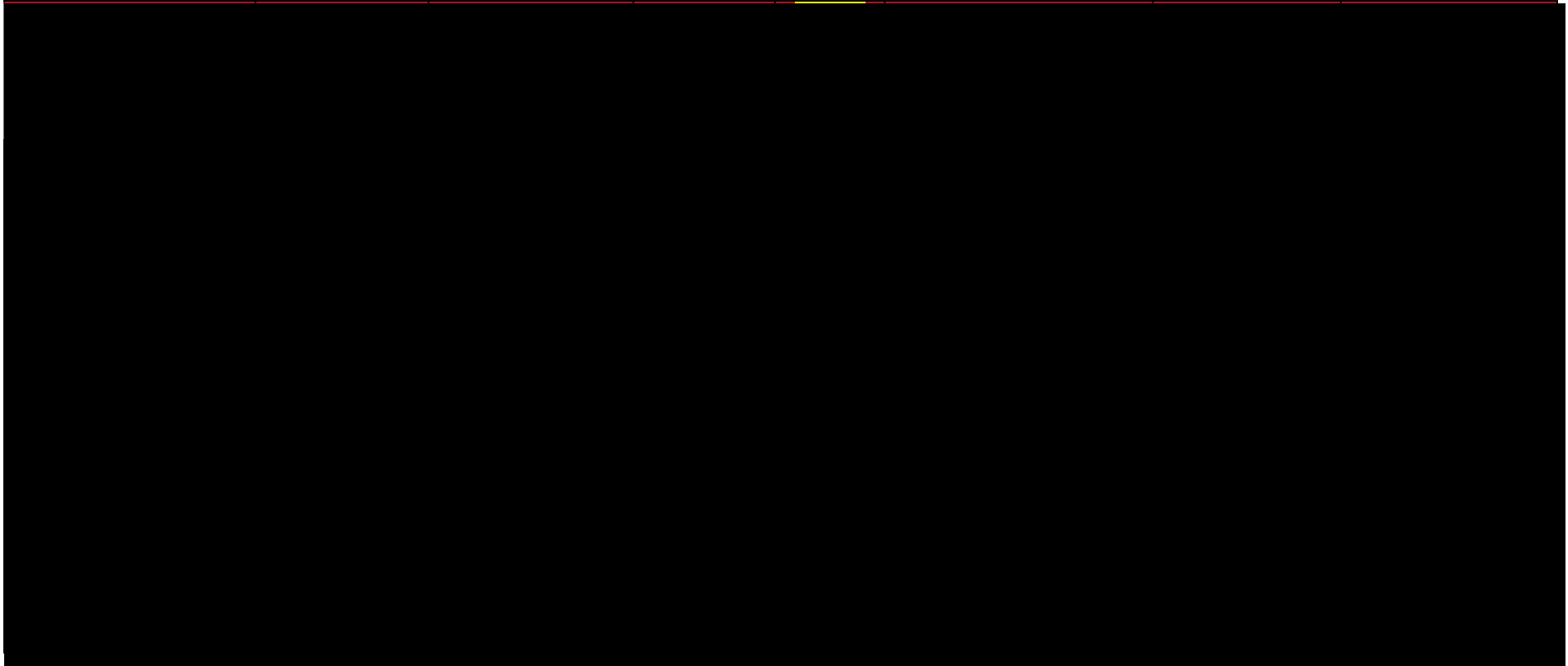
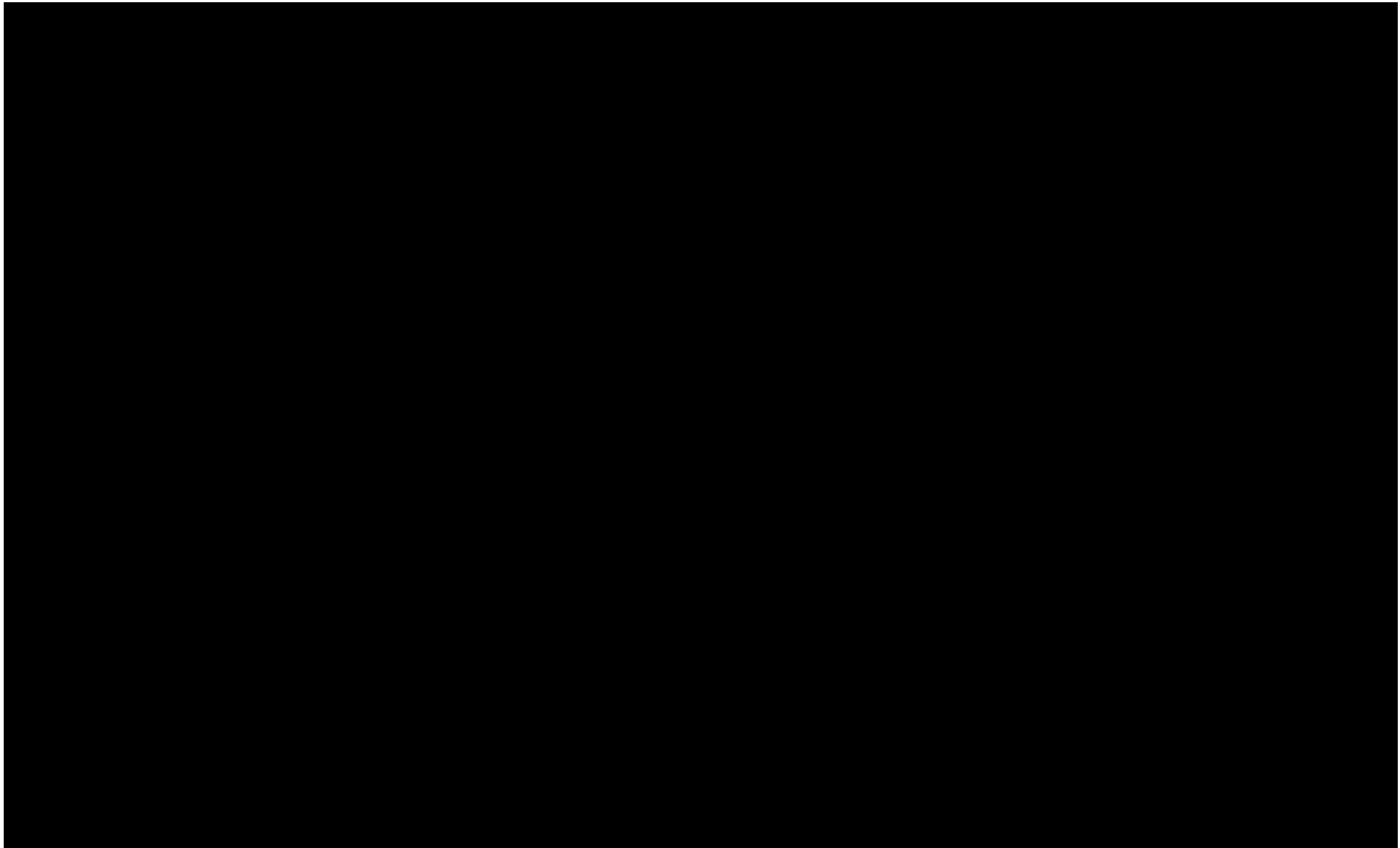


Tabela 48.



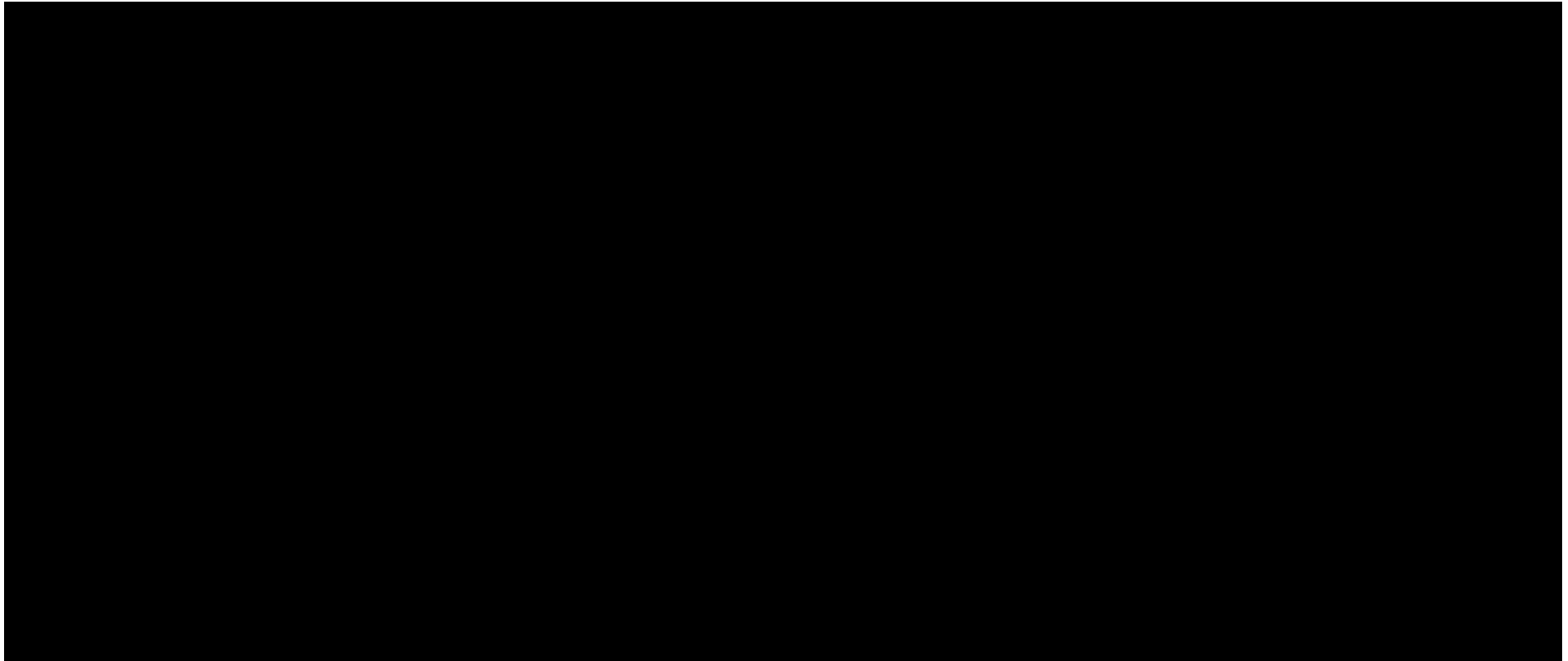
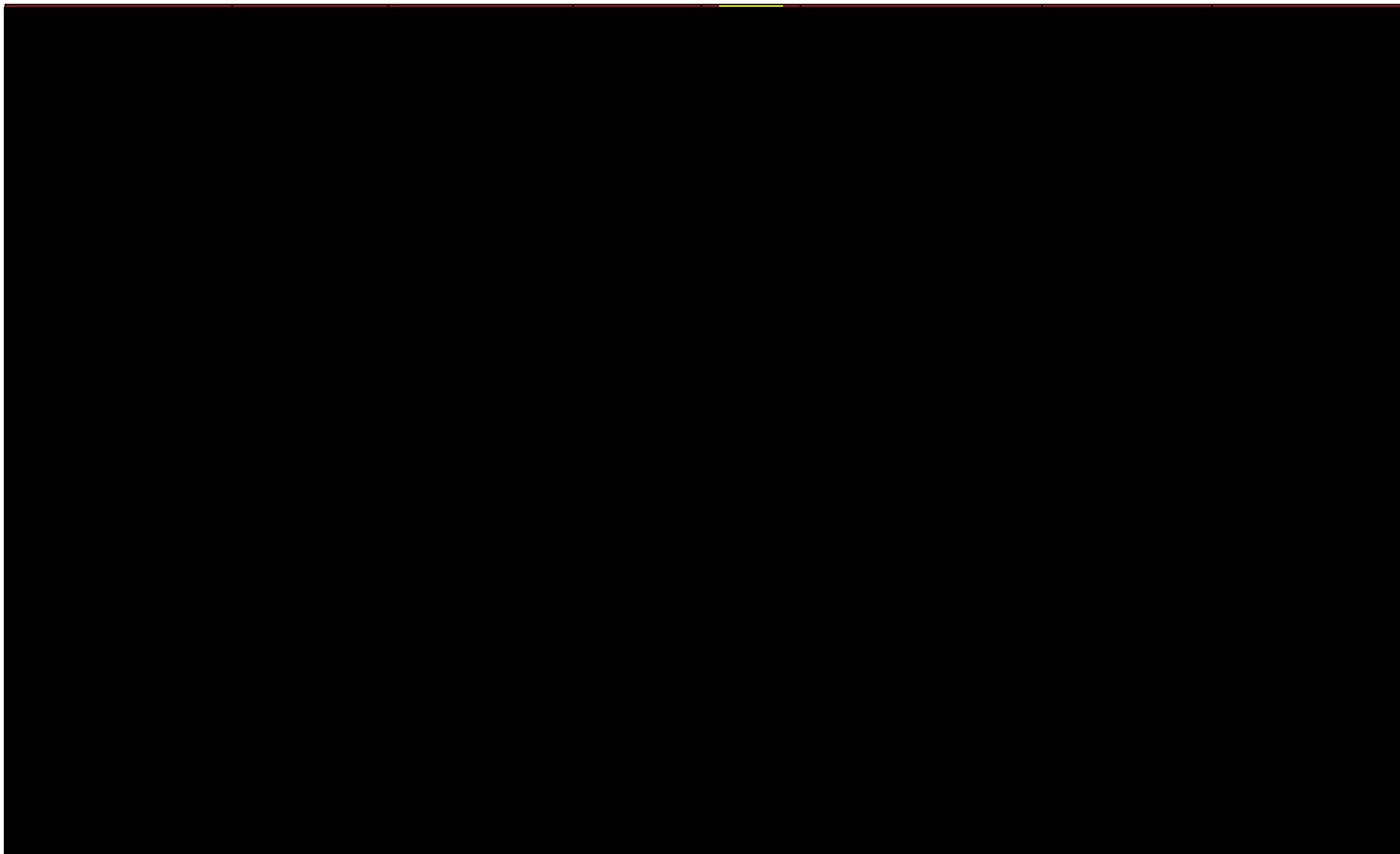
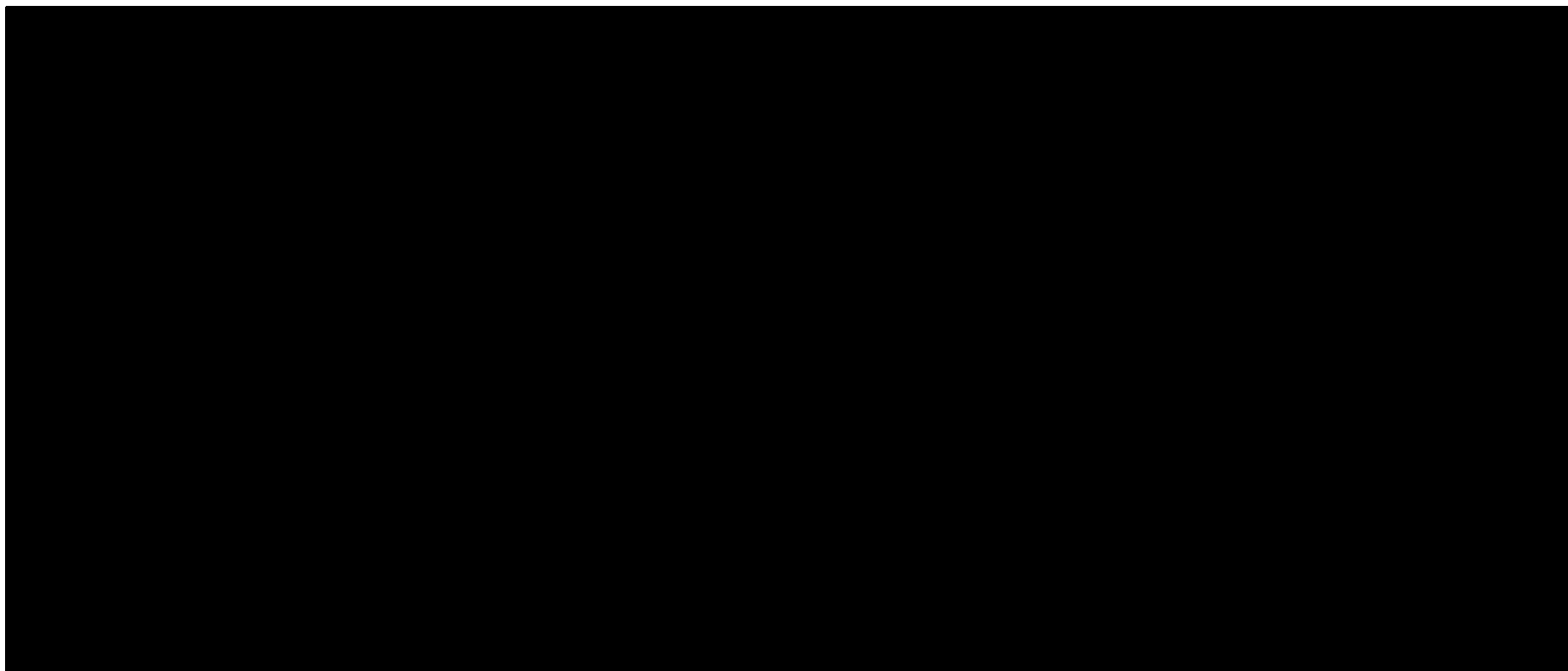


Tabela 49.







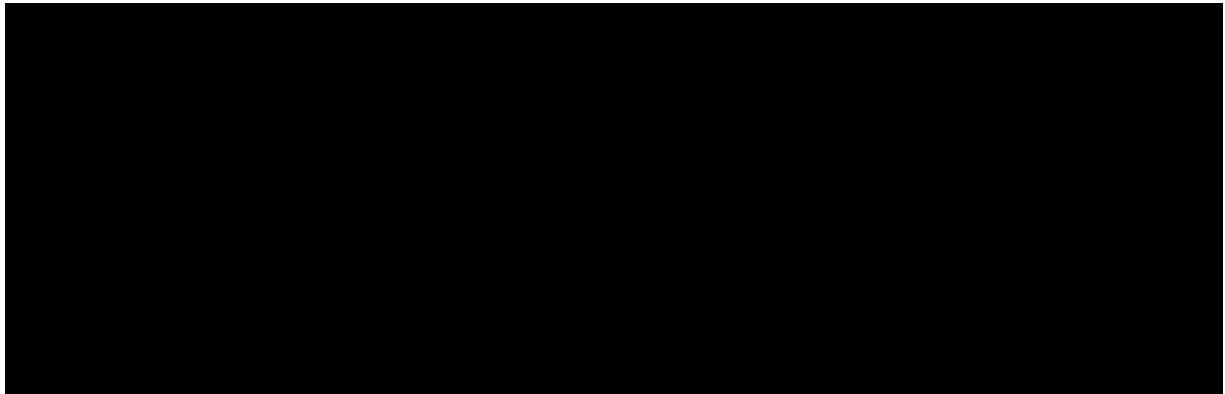
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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 poniższej tabeli.

Tabela 50.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla komparatorów



Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładów normalny oraz beta. O wyborze rozkładu zdecydowała charakterystyka testowanych zmiennych.

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 51.

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

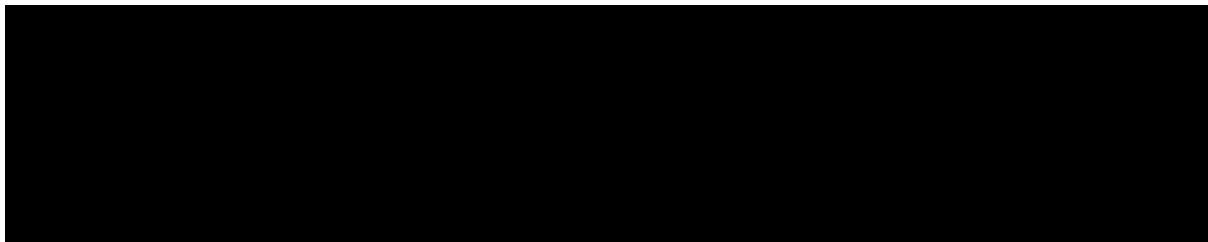


Tabela 52.

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

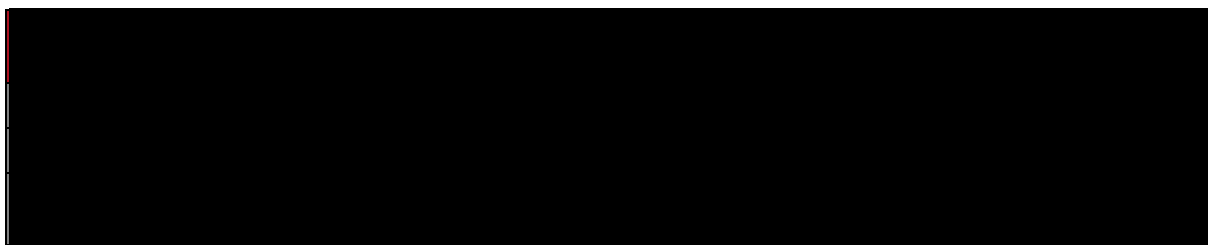


Tabela 53.

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

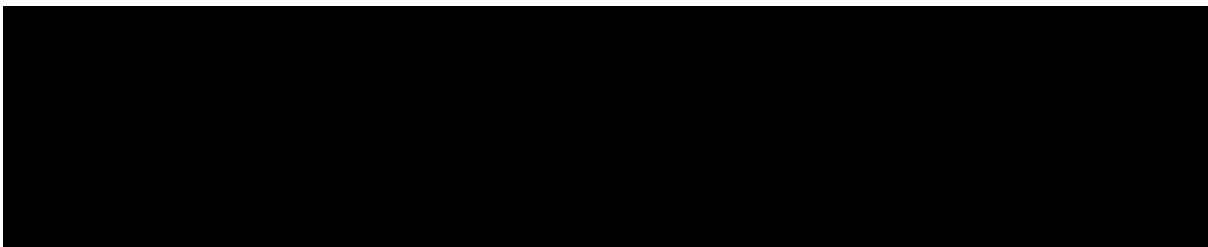
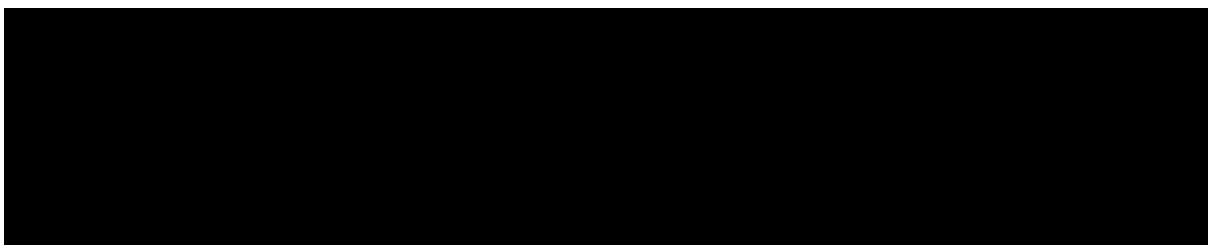


Tabela 54.

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




Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli 



Tabela 55.



Tabela 56.

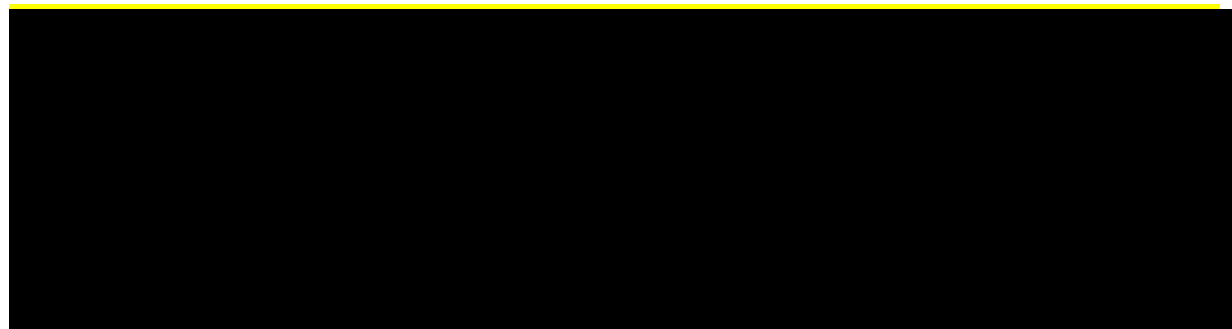
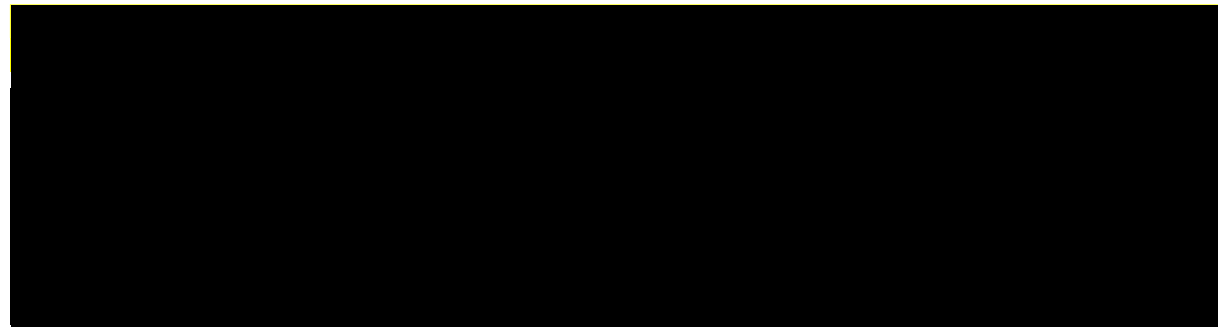


Tabela 57.



Tabela 588.

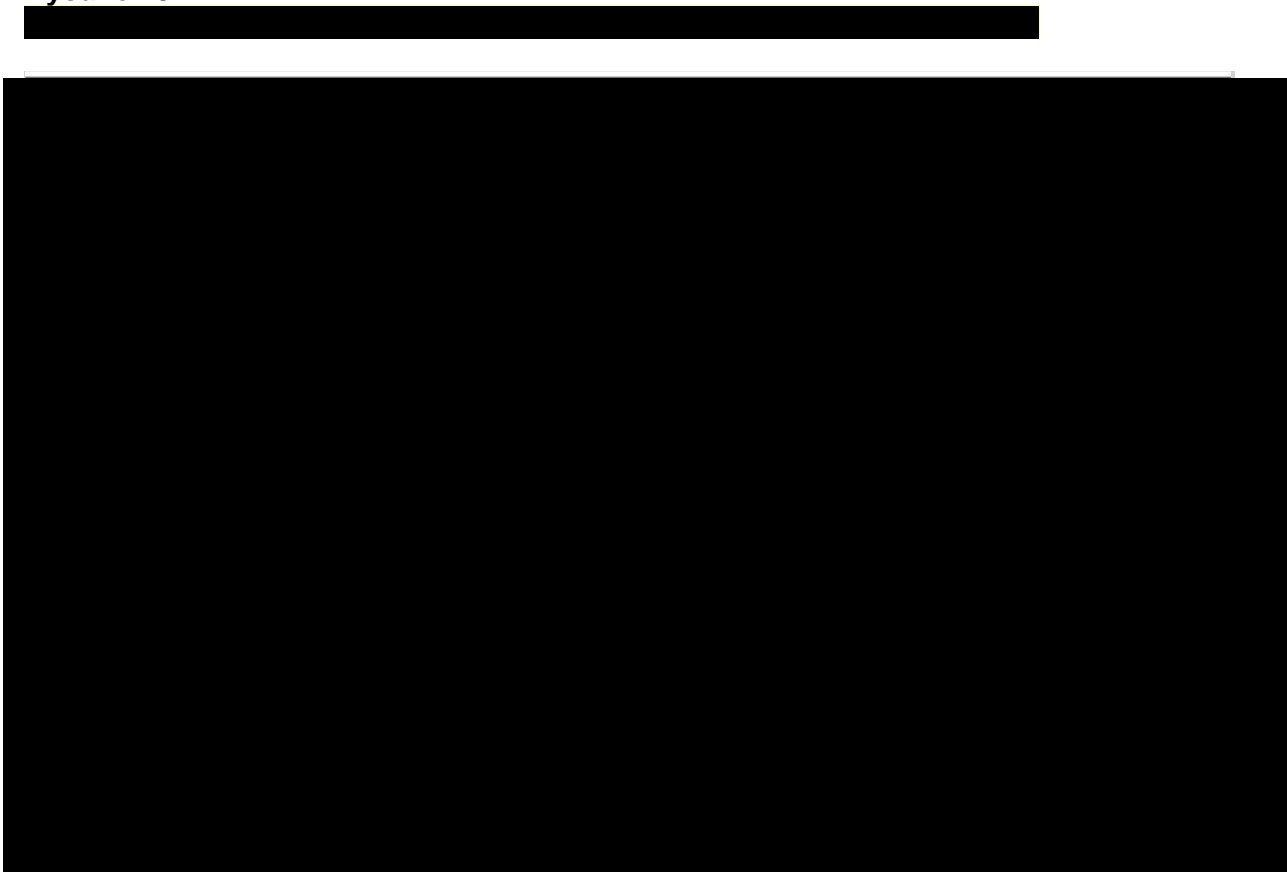


11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

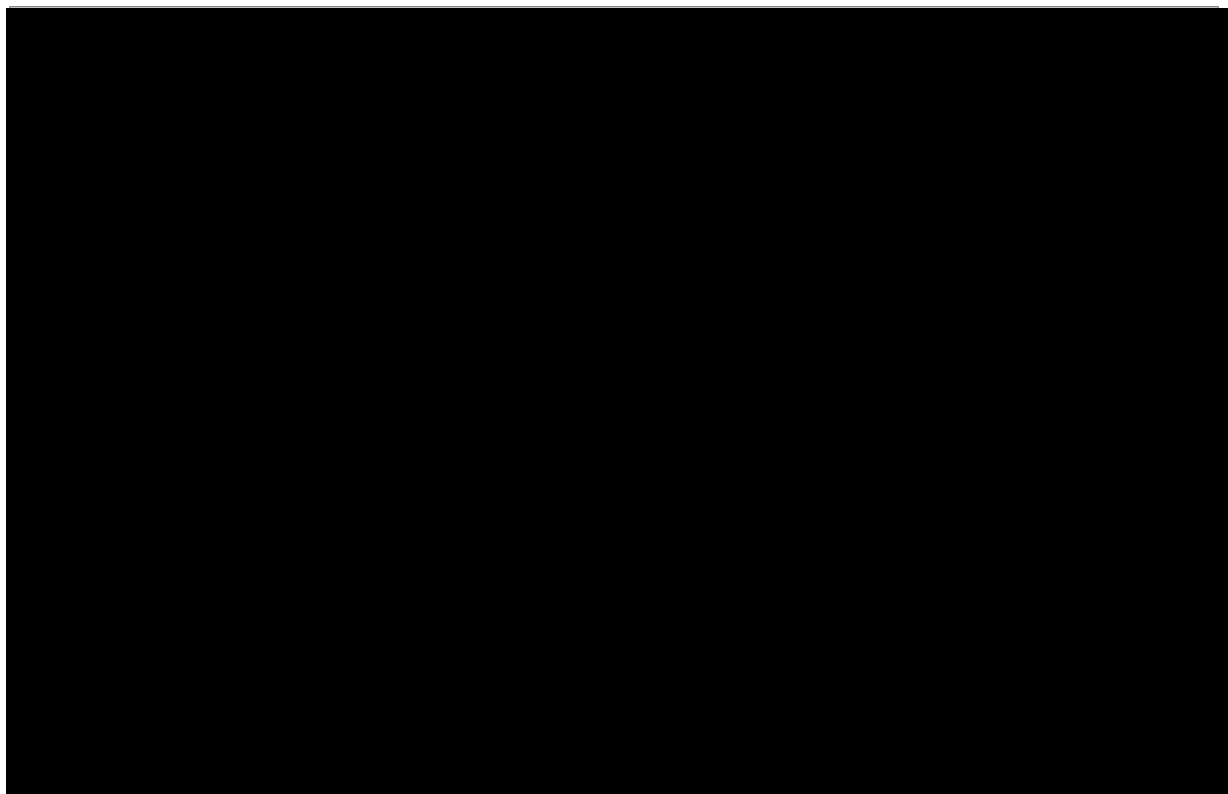
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

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. Na poniższym wykresie widać, że terapia substancja przy wyższych kosztach pozwala na osiągnięcie lepszych efektów zdrowotnych, jak terapia komparatorem.

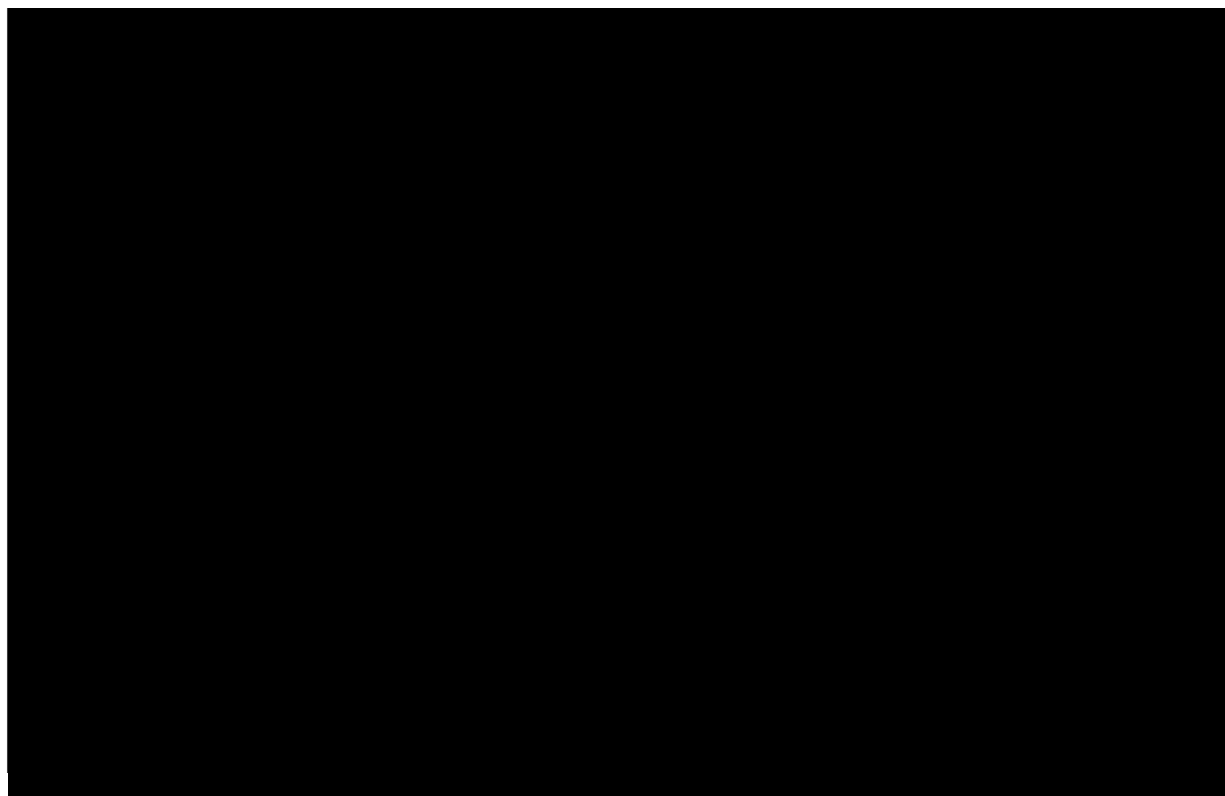
Rysunek 5.



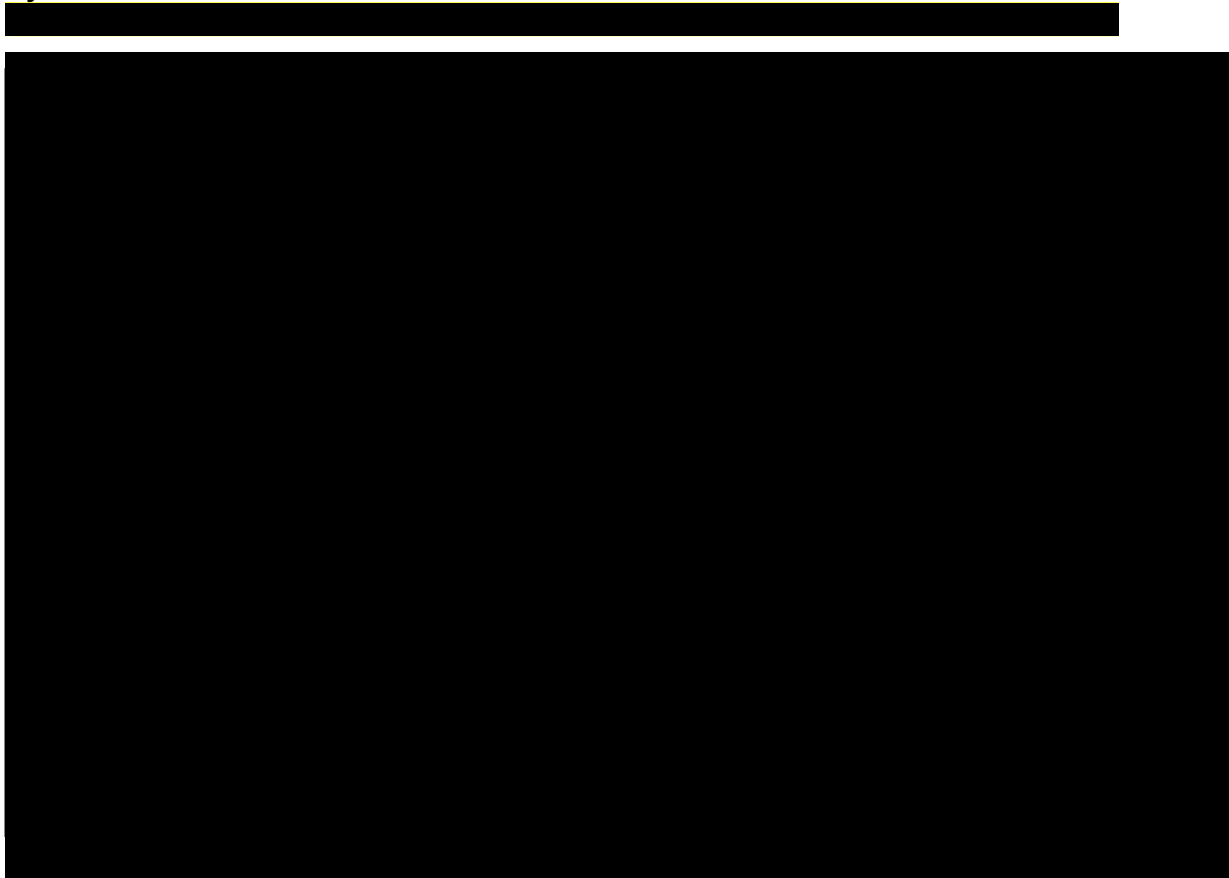
Rysunek 6.



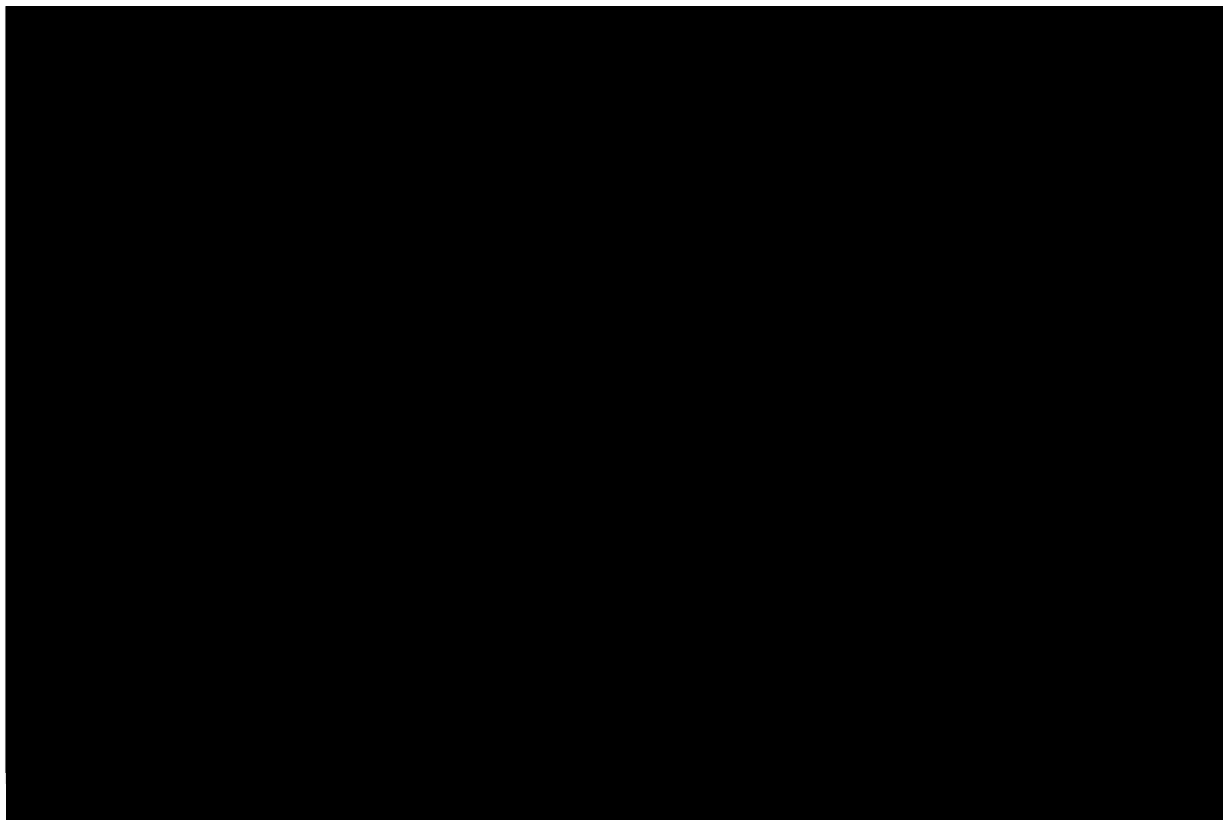
Rysunek 7.



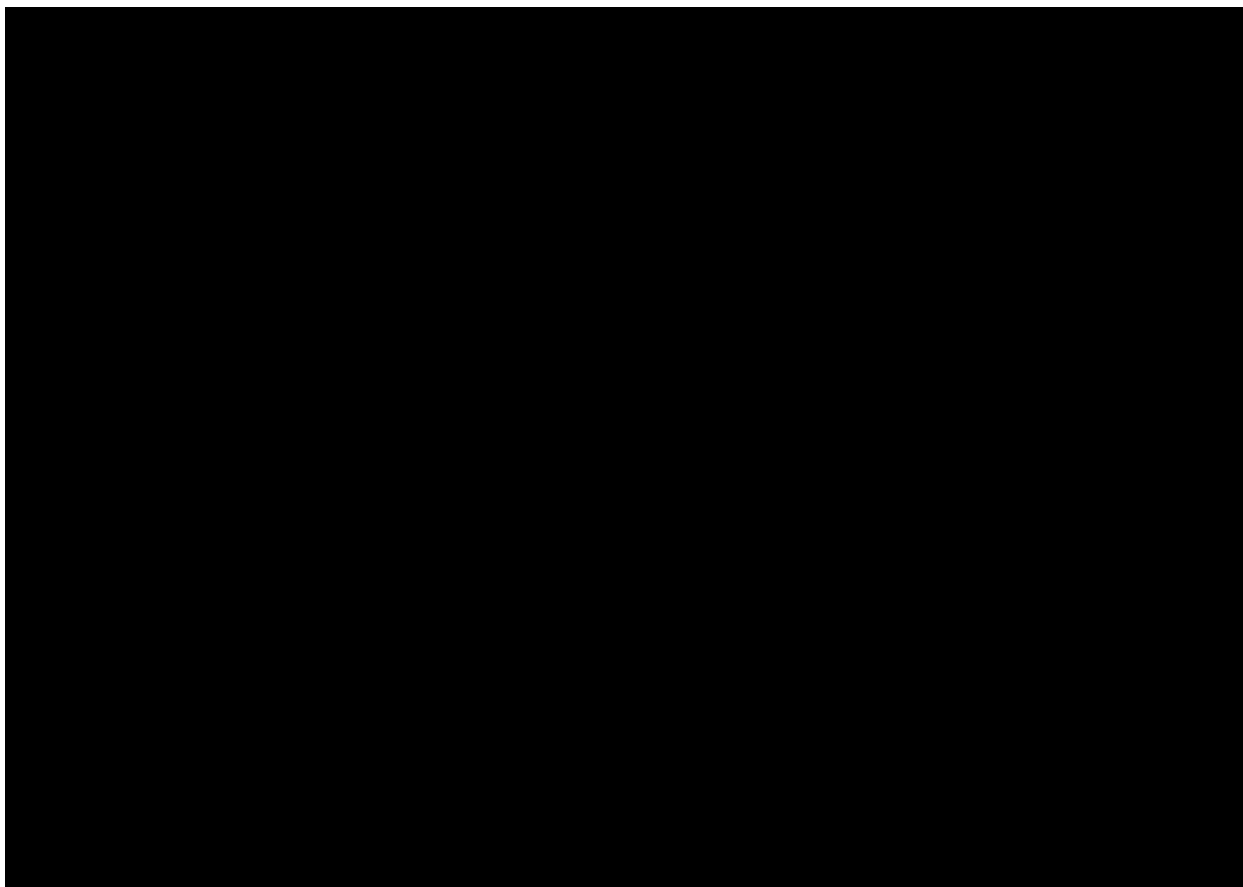
Rysunek 8.



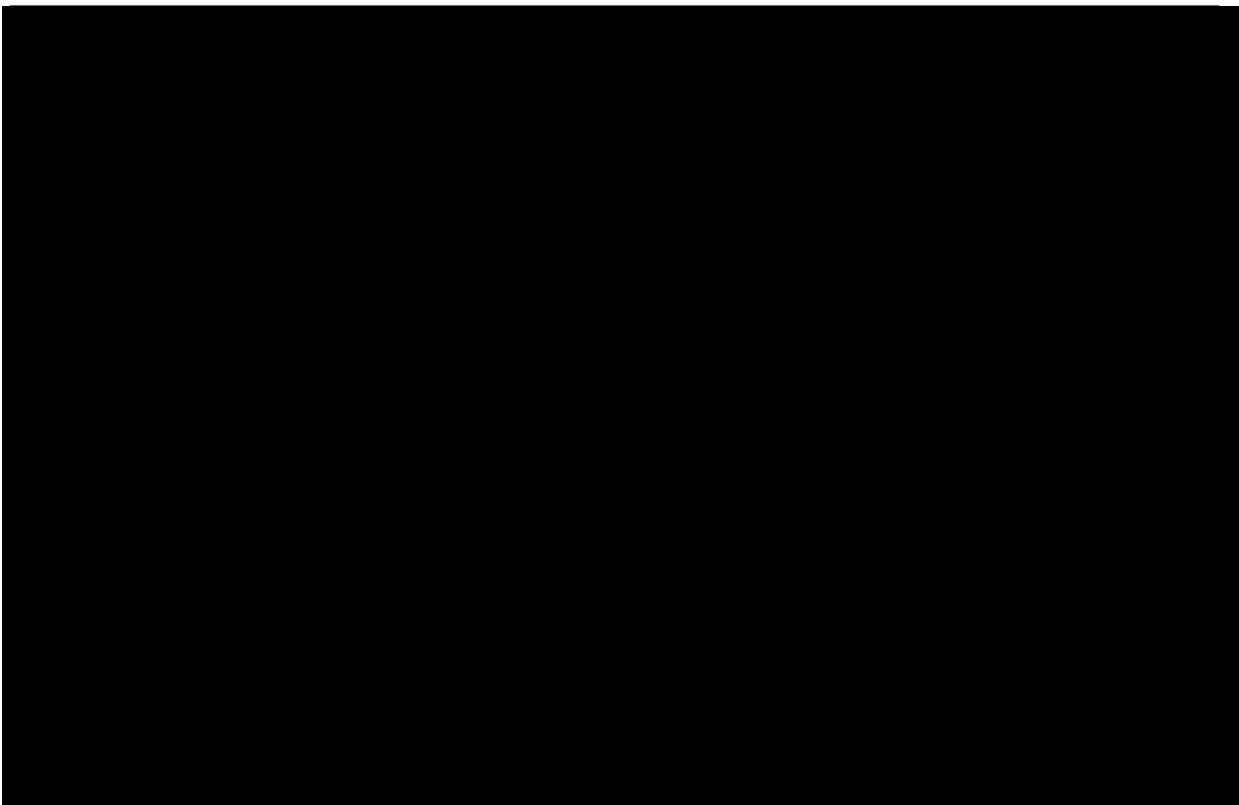
Rysunek 9.



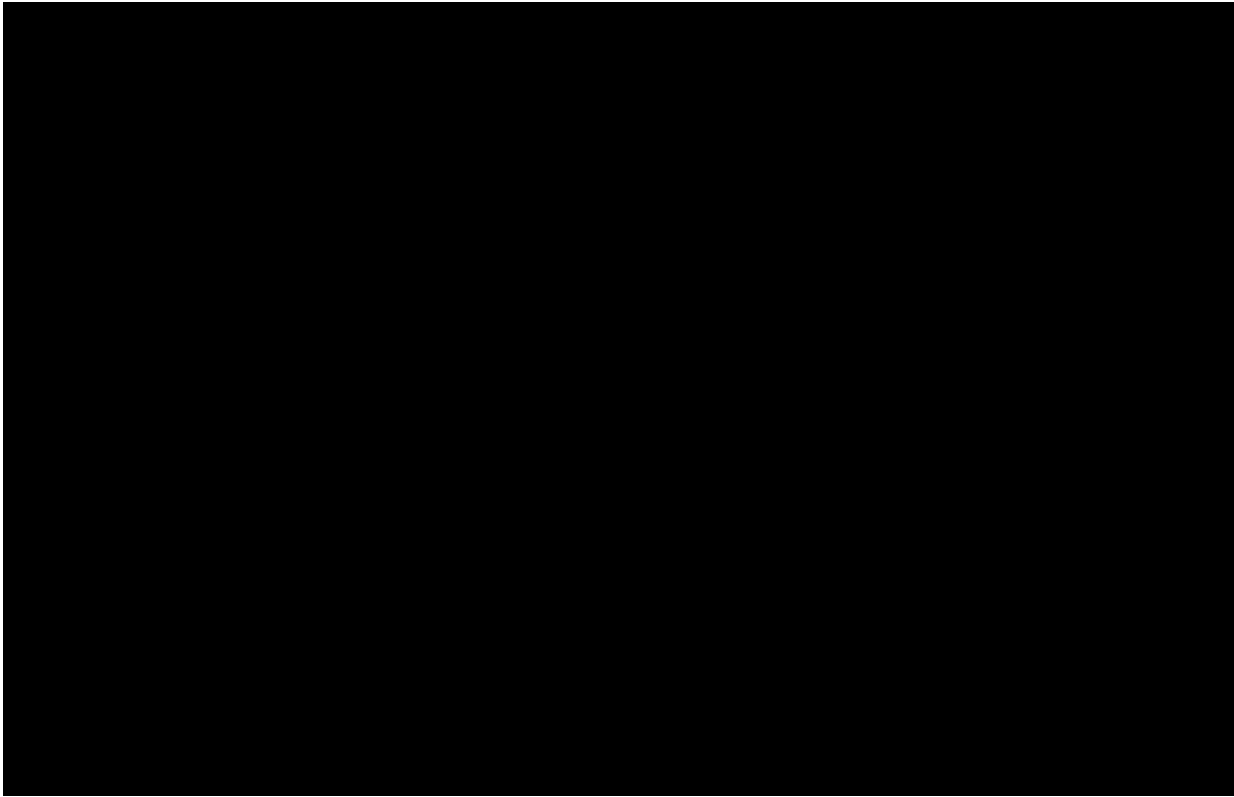
Rysunek 10.



Rysunek 11.

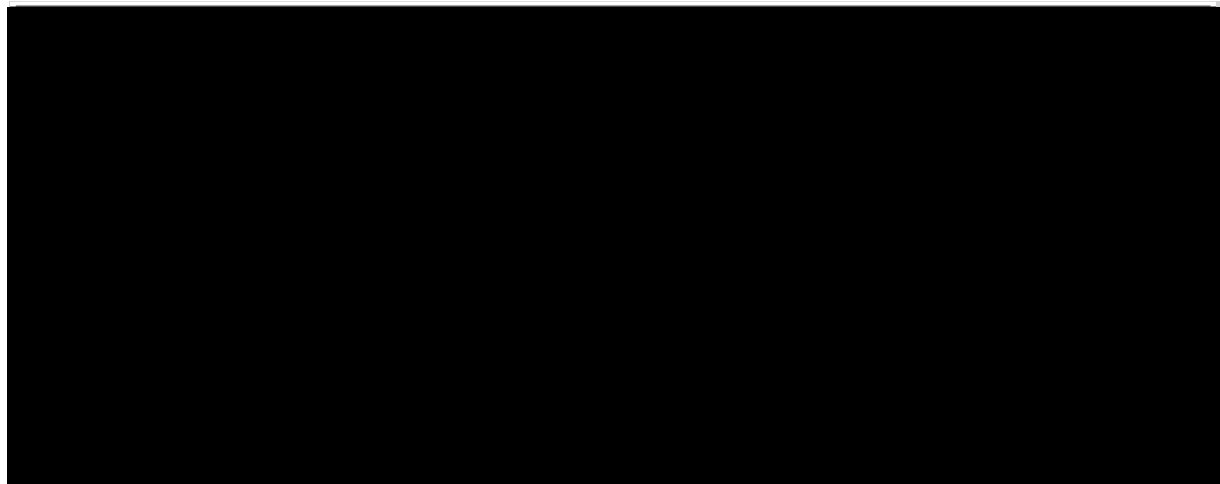


Rysunek 12.

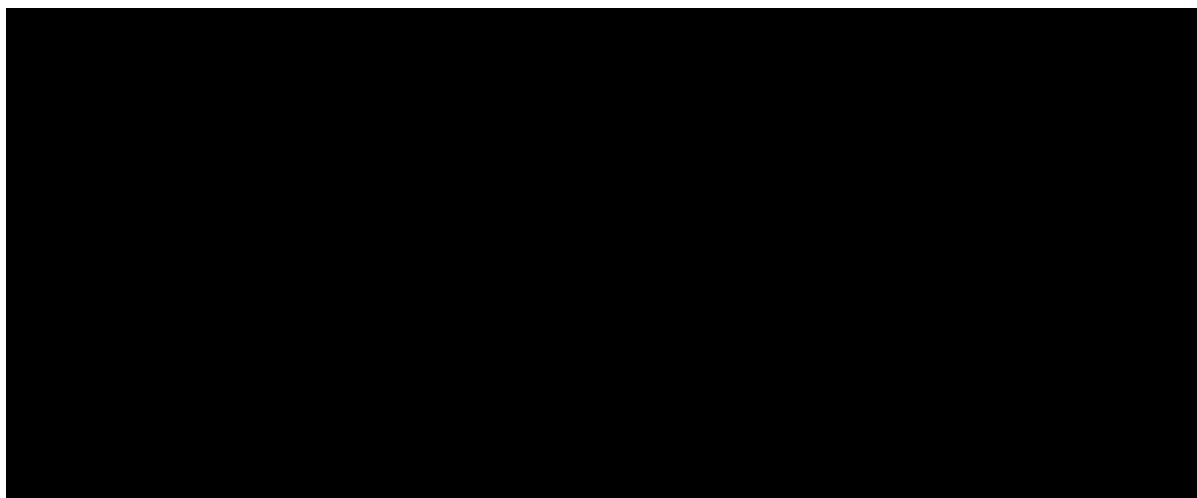


Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 166 758 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi ok. 0,0%.

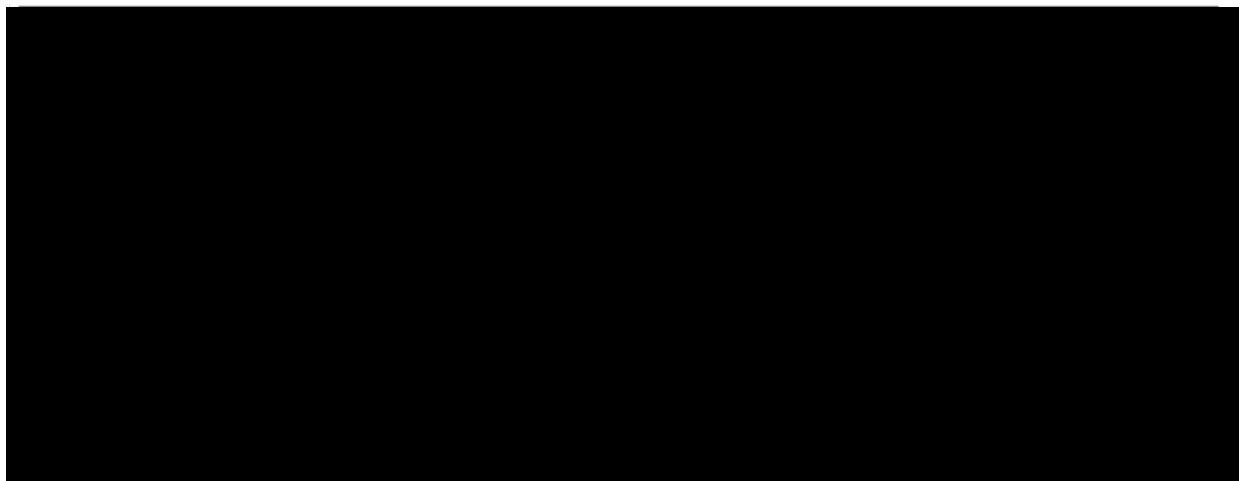
Rysunek 13.



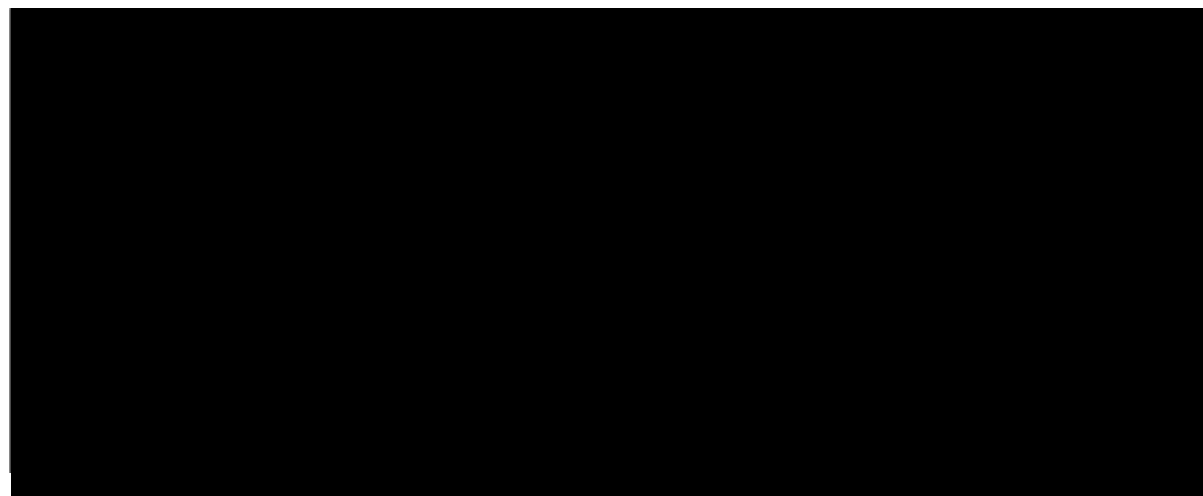
Rysunek 14.



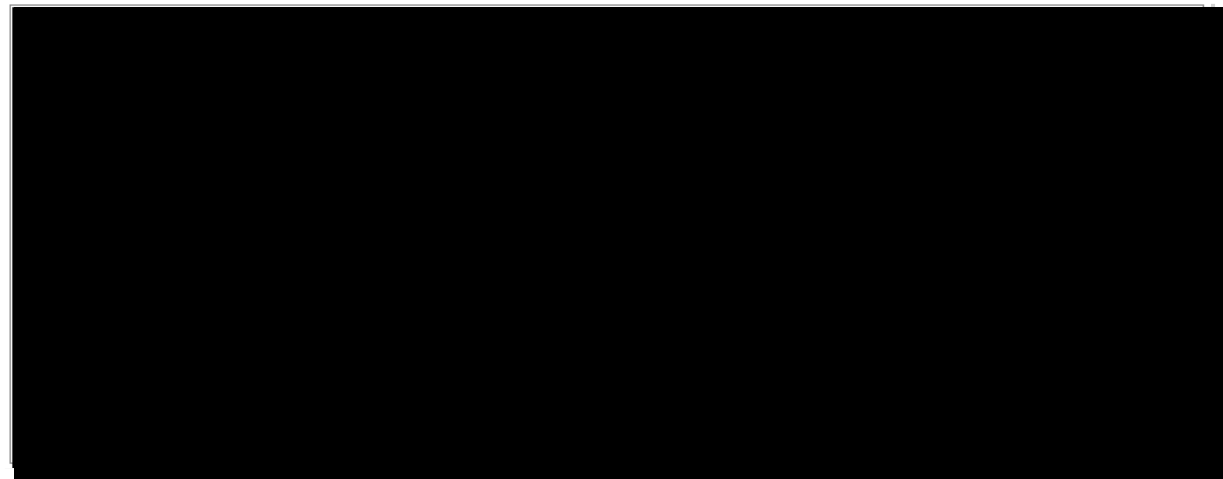
Rysunek 15.



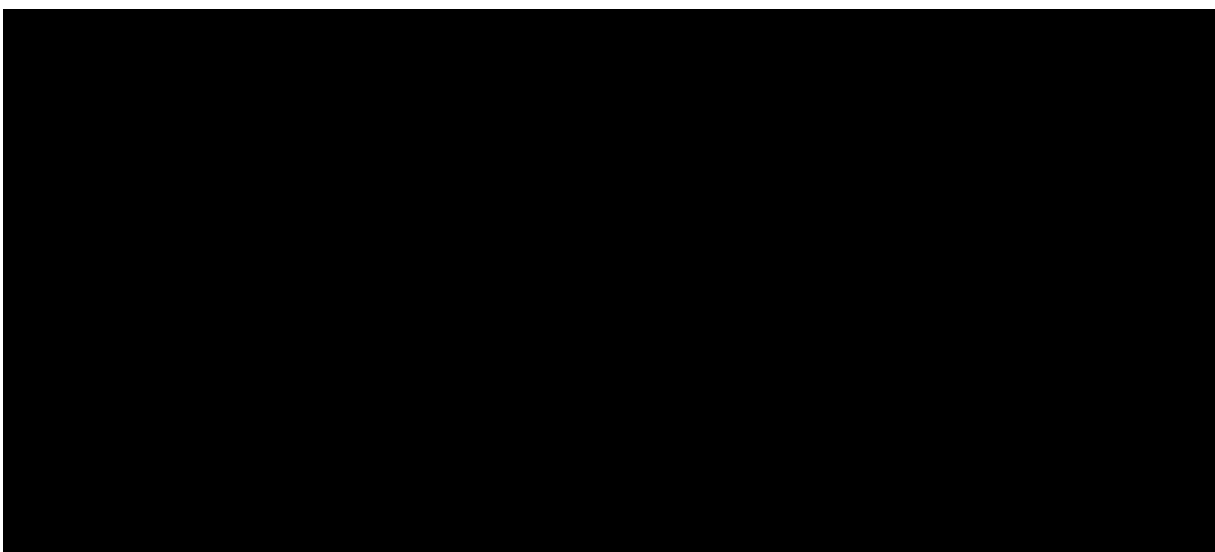
Rysunek 16.



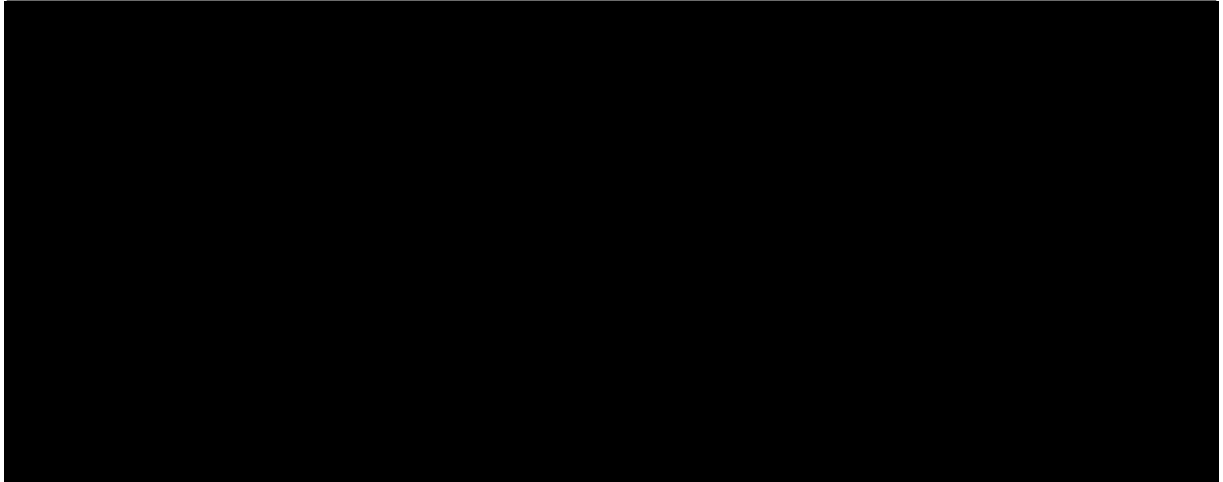
Rysunek 17.



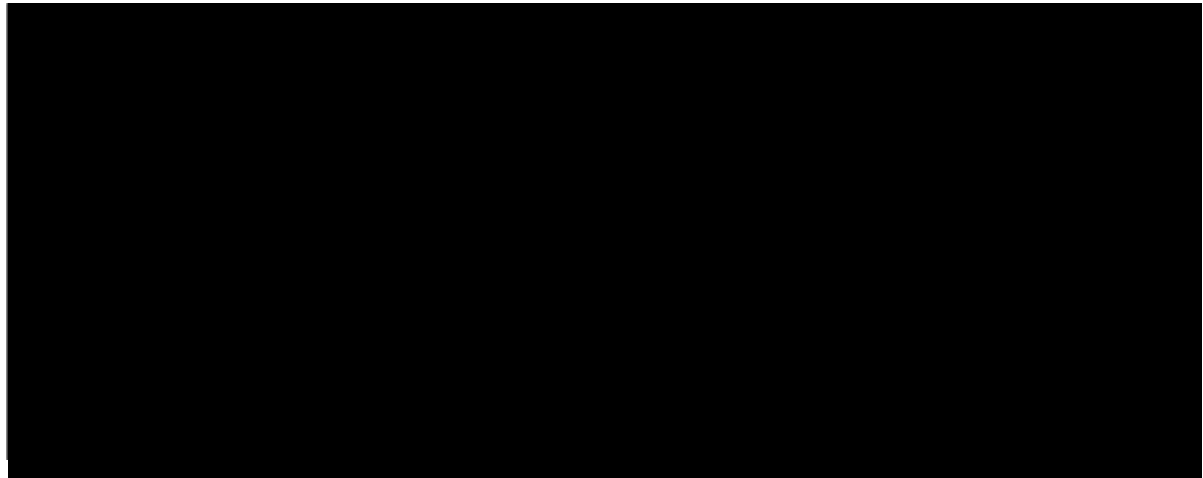
Rysunek 18.



Rysunek 19.



Rysunek 20.



12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.3.

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. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 59.
Wyniki walidacji wewnętrznej dla TRA EMT

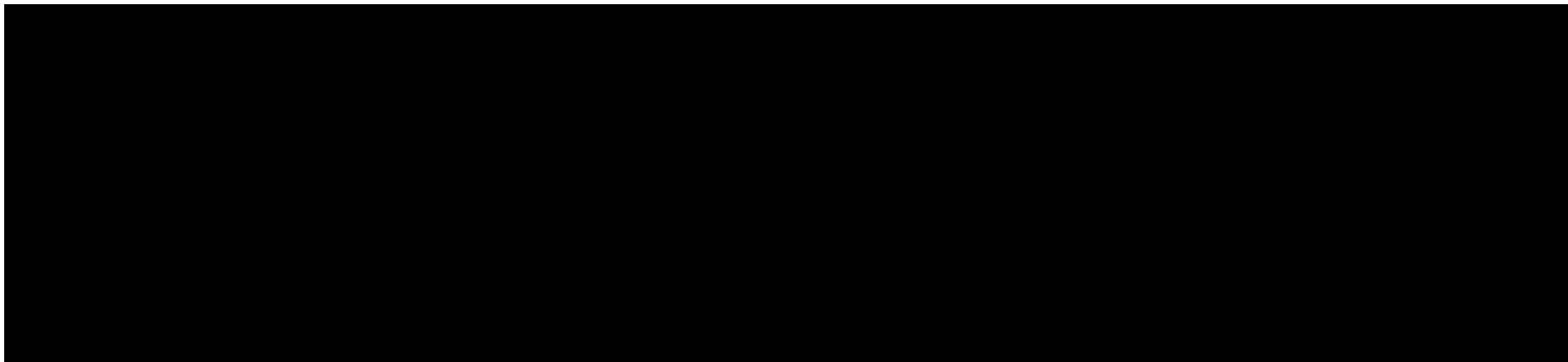
A large black rectangular area covering the entire content of Table 59, indicating that the data has been redacted.

Tabela 60.
Wyniki walidacji wewnętrznej dla LAP + KAP

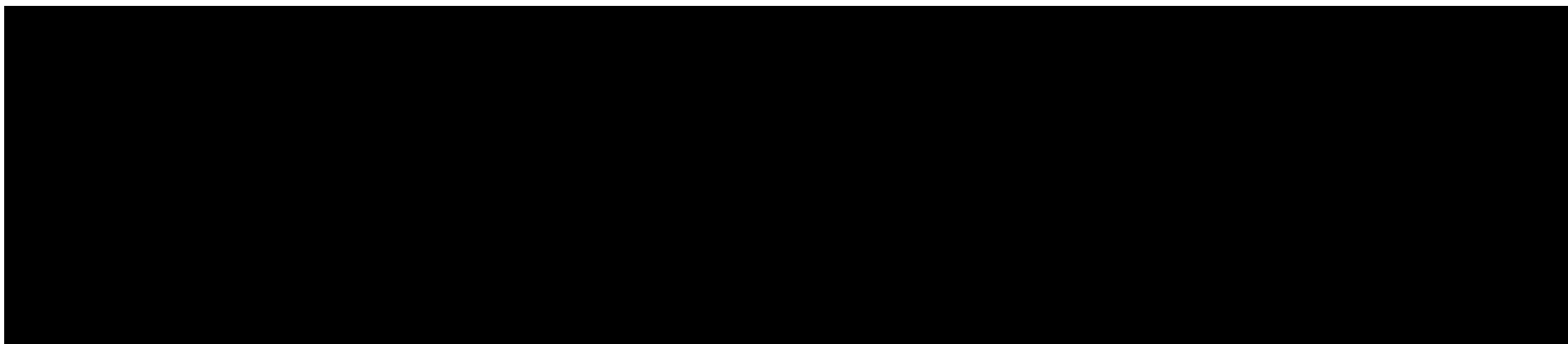
A large black rectangular area covering the entire content of Table 60, indicating that the data has been redacted.

Tabela 61.
Wyniki walidacji wewnętrznej dla WIN

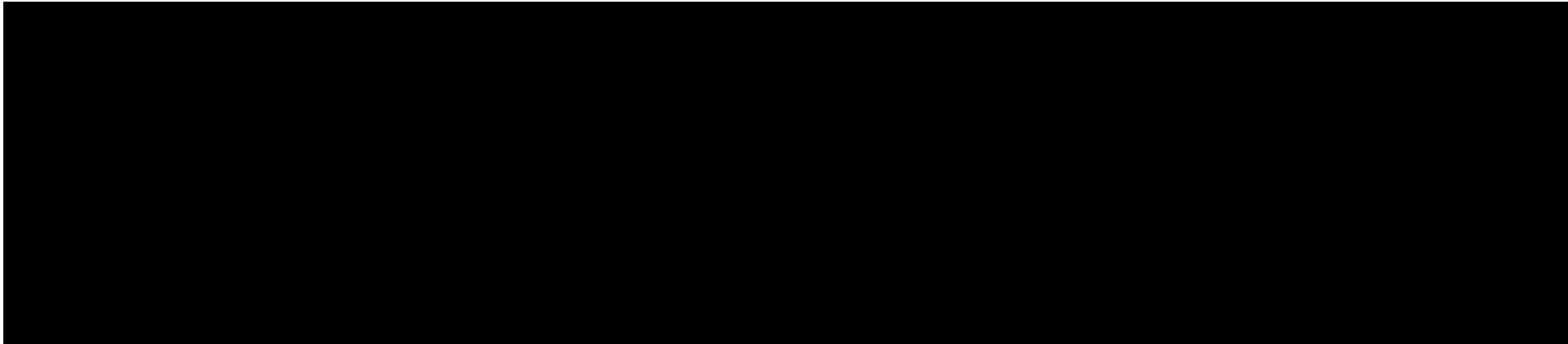
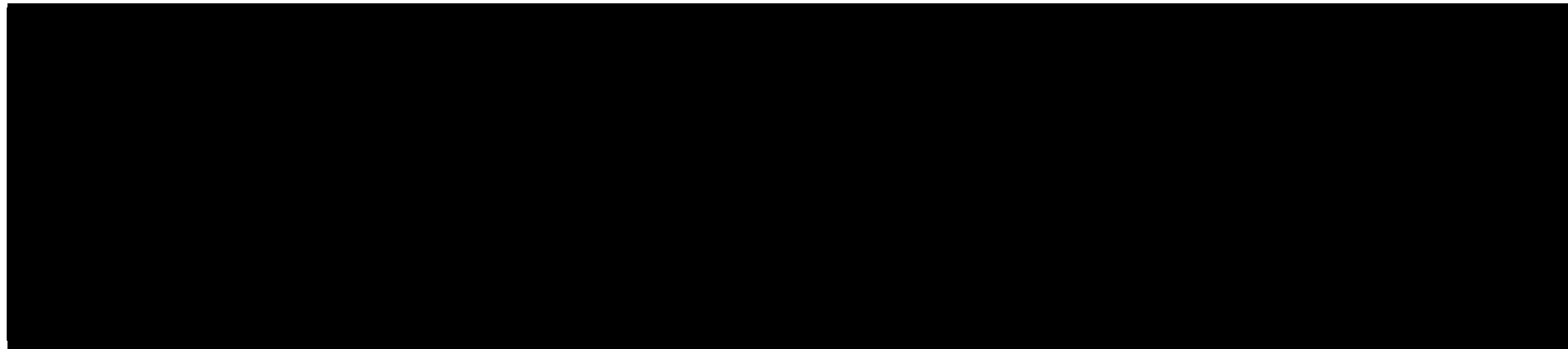
A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 61.

Tabela 62.
Wyniki walidacji wewnętrznej dla KAP

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 62.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

W przypadku chorych we wszystkich ramionach:

- odsetek chorych w stanie PFS + odsetek chorych w stanie PD + odsetek zgonów = 1;

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM.

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 dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Tukysa®. Szczegółowy opis odnalezionych publikacji znajduje się w rozdziale 16.2.5.

Odnaleziona analiza nie przedstawiała wyników dla populacji polskiej oraz ze względu na różnicę w kosztach (model w publikacji NICE uwzględniał koszty specyficzne dla brytyjskiego systemu zdrowia) trudno odnieść wyniki do niniejszej analizy.

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia badań pozwalających na dokonanie oceny zgodności sposobu modelowania. W ramach walidacji porównano wyniki z badania *Kaufman 2015*, co dokładniej opisano w rozdziale 6.1.3

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością, a mogą mieć duży wpływ na wyniki analizy. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która badała wpływ przyjęcia przez te parametry wartości skrajnych na wyniki końcowe – określając przedział ich wartości. Wykorzystane w modelu parametry oraz uzasadnienie zakresu ich zmienności przedstawiono w rozdziale 8.

Analizie wrażliwości poddano wyniki analizy kosztów-konsekwencji oraz analizy CUA. Wyniki przedstawiono w podziale na perspektywy: płatnika publicznego oraz wspólną.

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.

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z lapatynibem+kapecytabina, trastuzumabem emtanzyną oraz chemioterapią na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

W całym dokumencie w przypadku przedstawiana cen progowych oraz tych wynikających z zapisów z art. 13. dla uproszczenia tabel odnoszono się do ceny opakowania Tukysa® 150 mg. W dołączonym arkuszu kalkulacyjnym w zakładce „AW_AE” znajdują się również wyliczenia dla prezentacji 50 mg.

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

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem 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 tukatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem 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* prezentuje porównanie pomiędzy tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną a kapecytabiną, winorelbiną oraz erybuliną stosowanymi w raku piersi z perspektywy brytyjskiego płatnika publicznego. Dowody kliniczne oparto na badaniu HER2CLIMB, w populacji chorych z HER2-dodatnim nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wcześniej leczonych trastuzumabem, pertuzumabem i TRA EMT, w tym pacjentów z postępującymi przerzutami do mózgu. Głównym celem HER2CLIMB było porównanie PFS między dwoma ramionami leczenia (tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną) dla pierwszorzędných punktów końcowych w populacji 480 randomizowanych pacjentów. W momencie odcięcia danych 4 września 2019 r. wystąpiło 275 zdarzeń PFS dla pierwszorzędných punktów końcowych oraz 215 zgonów i 157 zdarzeń PFS u pacjentów z przerzutami do mózgu. Należy zauważyć, że raport przedstawiony w publikacji *NICE 2021* różni się od niniejszej analizy w zakresie wybranych komparatorów, natomiast budowa modelu jest zbliżona.

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:

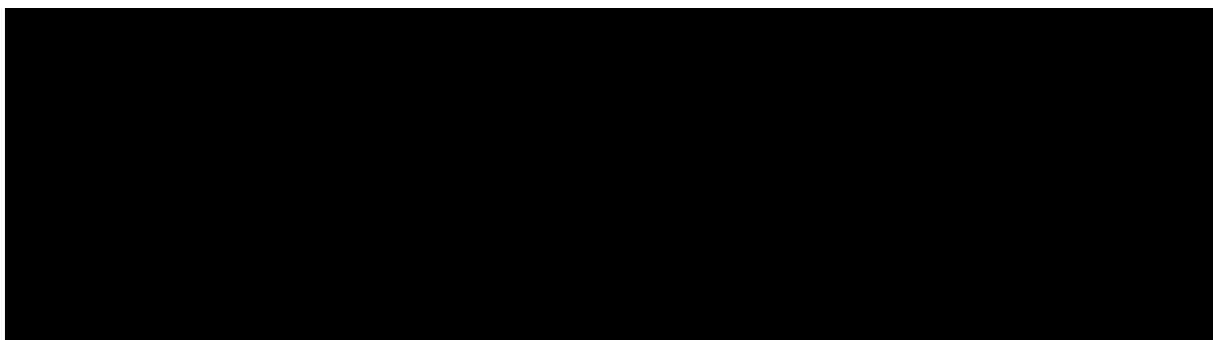
- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

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: 24.07.2022

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*.

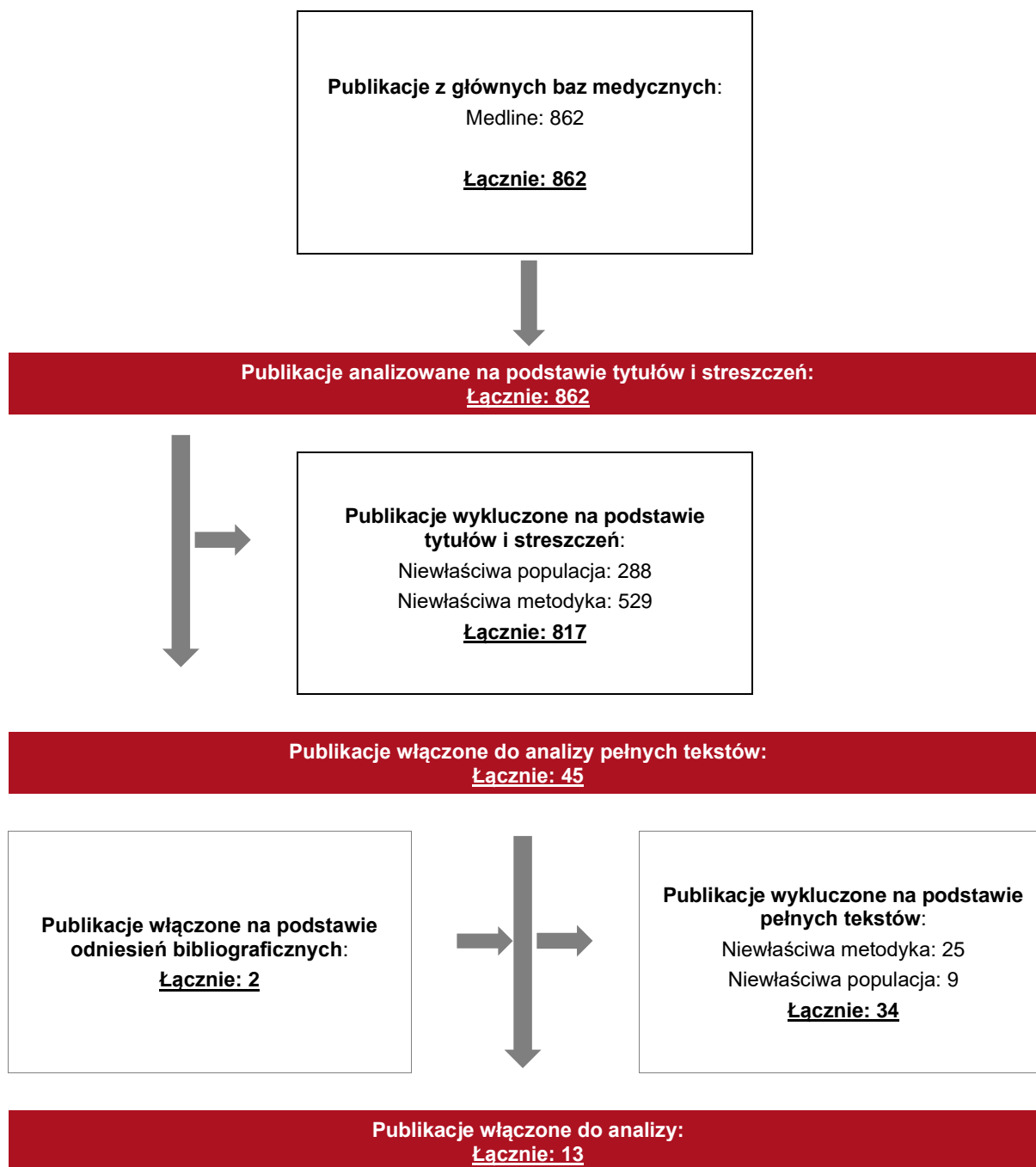
16.1.3. Selekcja badań

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 21.

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 862 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 862 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 45 publikacji. 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 publikacje 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:

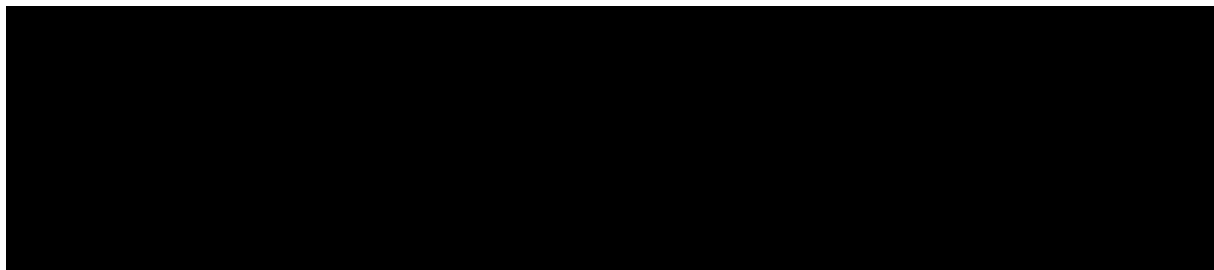
- **populacja:** Dorośli z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi
- **interwencja:** Tukysa (tukatynib)
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.
- **Kryteria wykluczenia badań:**
 - **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, 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: 14.07.2022

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: 24.07.2022

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.

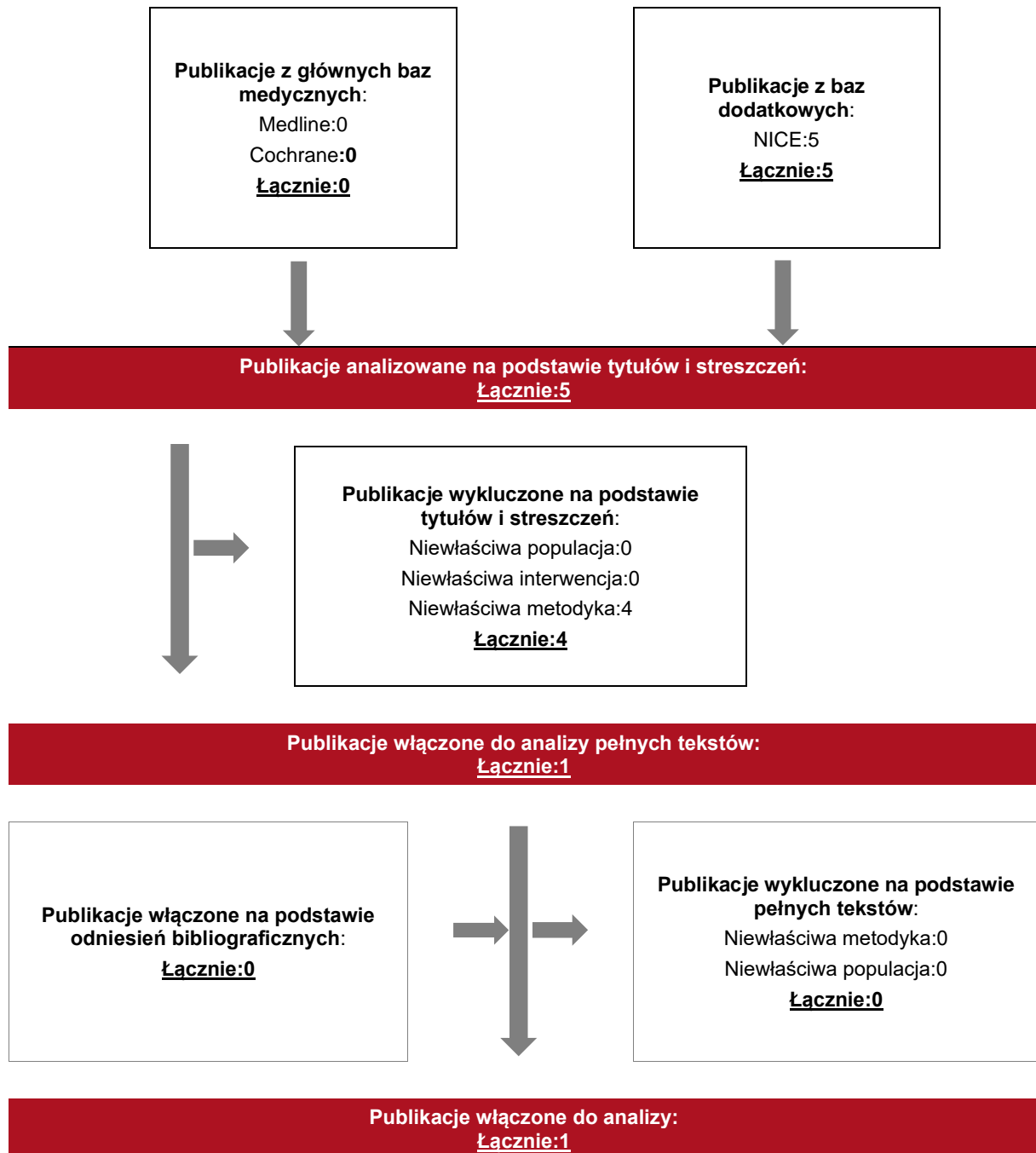
16.2.3. Selekcja badań

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 22.

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 5 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline nie odnaleziono publikacji;
- w bazie Cochrane nie odnaleziono publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 5 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 nie odnaleziono innych analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania tukatynibu u dorosłych chorych z HER2 dodatnim rakiem piersi.

16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Tukysa® 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 tukatynibu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Tukysa® 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*.

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

Tabela 67.
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 9.3- 11. |
| 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. | dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią | TAK, rozdział 9.1 |
| 5.2. | dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatniego roku życia skorygowanego o jakość) | n/d |
| 6. | Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatniego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatniego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności | TAK, rozdział 9.1 |
| 7. | 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) | n/d |
| 7.1. | Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero | n/d |
| 8. | Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera: | n/d |
| 8.1. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia | n/d |
| 8.2. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; | n/d |
| 8.3. | 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. | n/d |
| 9. | Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 8. |































| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|--|---------------------|
| 10. | Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 13. |
| 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 9.3. |
| 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. | <p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <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. Średnie czasy PFS w miesiącach dla modeli dopasowanych do danych HER2CLIMB..... | 24 |
| Tabela 2. Średnie czasy OS w miesiącach dla modeli dopasowanych do danych HER2CLIMB..... | 25 |
| Tabela 3. Średnie czasy TTD w miesiącach..... | 26 |
| Tabela 4. Wartości użyteczności EQ-5D-5L stanu zdrowia..... | 28 |
| Tabela 5. Wartości użyteczności EQ-5D-3L stanu zdrowia..... | 28 |
| Tabela 6. Wartości użyteczności stanu zdrowia obliczone na podstawie publikacji <i>Lloyd 2006</i> | 28 |
| Tabela 7. Ceny leków zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych (PLN)</i> | 34 |
| Tabela 8. Koszty za 1 mg substancji uwzględnione w analizie (PLN)..... | 37 |
| Tabela 9. Koszty świadczeń w ramach których rozliczano podanie leków uwzględnione w analizie (PLN)..... | 38 |
| Tabela 10. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorych uwzględnione w analizie (PLN)..... | 38 |
| Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych..... | 39 |
| Tabela 12. Koszt leczenia anemii (PLN)..... | 40 |
| Tabela 13. Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę (PLN)..... | 41 |
| Tabela 14. Wycena grupy JGP S07 (PLN)..... | 41 |
| Tabela 15. Podsumowanie kosztów leczenia neutropenii (PLN)..... | 41 |
| Tabela 16. Koszt leczenia nudności 3.-4. stopnia (PLN)..... | 42 |

| | |
|--|----|
| Tabela 17. Koszt leczenia wymiotów 3.-4. stopnia (PLN) | 42 |
| Tabela 18. Koszt leczenia biegunki 3-4 stopnia (PLN)..... | 43 |
| Tabela 19. Wycena grupy JGP K26 (PLN) | 44 |
| Tabela 20. Koszt leczenia niedobory potasu (PLN) | 44 |
| Tabela 21. Podsumowanie kosztów leczenia hipokalemi (PLN) | 45 |
| Tabela 22. Wartości najważniejszych danych wejściowych do modelu..... | 47 |
| Tabela 23. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów | 50 |
| Tabela 24. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku | 51 |
| Tabela 25.   | 54 |
| Tabela 26.   | 54 |
| Tabela 27.   | 55 |
| Tabela 28.   | 55 |
| Tabela 29.   | 56 |
| Tabela 30.   | 56 |
| Tabela 31.   | 57 |

| | | |
|-------------------------------|--|---------|
| Tabela 32. |  | |
| |  |57 |
| Tabela 33. Wyniki analizy CUR | |58 |
| Tabela 34. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  |61 |
| Tabela 35. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  |64 |
| Tabela 36. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  |67 |
| Tabela 37. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  |70 |
| Tabela 38. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  |73 |
| Tabela 39. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  |76 |
| Tabela 40. |  | |
| |  | |











| | | |
|------------|--|-----|
| |  | |
| |  | 79 |
| Tabela 41. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  | 82 |
| Tabela 42. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  | 85 |
| Tabela 43. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  | 88 |
| Tabela 44. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  | 91 |
| Tabela 45. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  | 94 |
| Tabela 46. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  | 97 |
| Tabela 47. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  | 100 |

| | | |
|-------------|---|----------|
| Tabela 48. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  |103 |
| Tabela 49. |  | |
| |  | |
| |  | |
| |  |106 |
| Tabela 50. | Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla komparatorów | 109 |
| Tabela 51. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla TRA EMT..... | 110 |
| Tabela 52. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla LAP+KAP | 110 |
| Tabela 53. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla Winorelbiny..... | 110 |
| Tabela 54. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla Kapecytabiny..... | 110 |
| Tabela 55. |  | |
| |  |111 |
| Tabela 56. |  | |
| |  |111 |
| Tabela 57. |  | |
| |  |111 |
| Tabela 588. |  | |
| |  |111 |
| Tabela 59. | Wyniki walidacji wewnętrznej dla TRA EMT | 125 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 60. Wyniki walidacji wewnętrznej dla LAP + KAP..... | 125 |
| Tabela 61. Wyniki walidacji wewnętrznej dla WIN | 126 |
| Tabela 62. Wyniki walidacji wewnętrznej dla KAP | 126 |
| 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..... | 133 |
| Tabela 64. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych | 135 |
| 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..... | 138 |
| Tabela 66. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych | 138 |
| Tabela 67. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 141 |

18. Spis rysunków

| | |
|---|-----|
| Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej..... | 19 |
| Rysunek 2. Model podzielonego przeżycia..... | 21 |
| Rysunek 3.  | 22 |
| Rysunek 4.  | 23 |
| Rysunek 5.  | 112 |
| Rysunek 6.   | 113 |
| Rysunek 7.  | 114 |
| Rysunek 8.   | 115 |
| Rysunek 9.  | 116 |
| Rysunek 10.   | 117 |
| Rysunek 11.  | 118 |
| Rysunek 1.   | 119 |
| Rysunek 13.   | 120 |
| Rysunek 14.   | 120 |
| Rysunek 15.   | 121 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Rysunek 16. |  | |
| |  | 121 |
| Rysunek 17. |  | |
| |  | 122 |
| Rysunek 18. |  | |
| |  | 122 |
| Rysunek 19. |  | |
| |  | 123 |
| Rysunek 20. |  | |
| |  | 123 |
| Rysunek 21. | Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych..... | |
| | | 134 |
| Rysunek 22. | Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | |
| | | 139 |

19. Bibliografia

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|-------------------------------------|--|
| Analiza kliniczna | Tukysa® (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2022 |
| Analiza problemu decyzyjnego | Tukysa® (tukatynib) skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2022 |
| ChPL <i>Capecitabine Accord</i> ® | Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Capecitabine Accord</i> ® |
| ChPL <i>Capecitabine Glenmark</i> ® | Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Capecitabine Glenmark</i> ® |
| ChPL <i>Ecansya</i> ® | Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Ecansya</i> ® |
| ChPL <i>Navelbine</i> ® | Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Navelbine</i> ® |
| ChPL <i>Neocítec</i> ® | Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Neocítec</i> ® |
| ChPL <i>Tukysa</i> ® | Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Tukysa</i> ® |
| ChPL <i>Vinorelbine Accord</i> ® | Charakterystyka Produktu Leczniczego <i>Vinorelbine Accord</i> ® |
| Ciałkowska-Rysz 2018 | Ciałkowska-Rysz A., <i>Kto i kiedy powinien być objęty opieką paliatywną?</i> 2018 |
| Cortes2020 | Cortés J, Diéras V, Lorenzen S, i in., Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Plus Capecitabine vs Trastuzumab Emtansine Alone in Patients With Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer: A Phase 1 and Randomized Phase 2 Trial. <i>JAMA Oncol.</i> 2020 Aug 1;6(8):1203-1209. |
| | |
| 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 maja 2022 r. |
| 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) |
| 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. |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|---|--|
| Kaufman 2015 | Kaufman PA, Awada A, Twelves C, i in. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33(6):594-601. |
| 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. Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>Br J Cancer.</i> 2006 Sep 18;95(6):683-90. |
| Ma 2019 | Ma F, Ouyang Q, Li W, i in Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/ or trastuzumab: A randomized, phase II study. <i>J Clin Oncol.</i> 2019;37(29):2610-9 |
| Martin 2013 | Martin M, Bonneterre J, Geyer Jr CE, i in. A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2013;49(18):3763-72. |
| NICE 2016 | NICE, Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens, Technology appraisal guidance [TA423], 2016 |
| NICE 2021 | NICE, Tucatinib with trastuzumab and capecitabine for treating HER2 positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies [ID3828] 2022 |
| 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 |
| Pivot 2015 | Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, i in., CEREBEL (EGF111438): A phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33(14):1564-73. |
| 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 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 r. |
| Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|--|---|
| Saura 2020 | Saura C, Oliveira M, Feng YH, i in., Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Phase III NALA trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2020;38(27):3138-49. |
| Takano 2018 | Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, i in., A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. <i>Breast J.</i> 2018;40:67-75. |
| 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 |
| Verma 2012 | Verma S, Miles D, Gianni Li in., Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2012;367(19):1783-91 |
| 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> <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2020 Nov 2;18(1):353. |
| Von Minckwitz 2009 | von Minckwitz G, Du Bois A, Schmidt M, i i Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(12):1999-2006. |
| 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> <i>N Engl J Med.</i> 2017 Jul 13;377(2):122-131. |
| Wykaz leków refundowanych | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r. |
| Wytyczne AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016 |
| Yuan 2019 | Yuan P, Hu X, Sun T, i in., Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. <i>Eur J Cancer.</i> 2019;112:57-65. |
| Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna | Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 maja 2022 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 44/2022/DGL-tekst ujednoczony Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|--|--|
| Zarządzenie chemioterapia | Zarządzenie Nr 17/2022/DGL-tekst ujednoczony Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia |
| Zarządzenie leczenie szpitalne | Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne |
| Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna | Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna |
| Zarządzenie programy lekowe | Zarządzenie Nr 91/2022/DGL-tekst ujednoczony Prezesa NFZ z dnia 22 lipca 2022 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. |