



**Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu
chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem
piersi z niską ekspresją HER2**



ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, czerwiec 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	12
2. PROBLEM DECYZYJNY	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	14
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	15
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	18
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	20
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	22
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	22
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	23
3.3. HORYZONT CZASOWY	23
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	25
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	27
3.6. OCENA KOSZTÓW	54
3.7. DYSKONTOWANIE	62
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	62
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	65
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	73
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	73
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	76
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	85
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	85
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	85
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ	86
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	88
7. DYSKUSJA	88
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	89
9. BIBLIOGRAFIA	91
10. SPIS TABEL	97
11. SPIS RYSUNKÓW	98
12. ANEKS	99
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI	99
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	104
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	113
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	118

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Akaike'a
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Bayes'a
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
HER2	ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> ; Receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HER2-	Rak piersi z brakiem ekspresji genów dla HER2 (IHC0)
HER2- (wcześniejsza definicja)	Rak piersi z brakiem ekspresji lub niską ekspresją genów dla HER2 (IHC0, IHC+ lub IHC++/ISH-), tj. HER2- oraz HER2-Low wg aktualnego podziału łącznie
HER2+	Rak piersi HER2-dodatni, tj. wykazujący nadekspresję genów dla receptorów naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2; IHC+++ lub IHC++/ISH+)
HER2-Low	Rak piersi z niską ekspresją genów dla HER2 (IHC+ lub IHC++/ISH-)
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HR- / HR+	ang. <i>Hormone receptor-negative/Hormone receptor-positive</i> ; Negatywny/pozytywny status receptorów hormonalnych
i.v.	łac. <i>intra vene</i> , ang. <i>intravenosus</i> ; Dożylnie
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
IHC	ang. <i>Immunohistochemistry</i> ; Immunohistochemia
ISH	ang. <i>In situ hybridization</i> ; Hybrydyzacja <i>in situ</i>
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> ; Doustnie
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PFS	ang. <i>Progression-free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
TNBC	ang. Triple-negative Breast Cancer; Potrójnie ujemny rak piersi (tj. HER2-/HR-)
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*; receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu), [redacted] w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (tj. HER2-Low) [redacted] zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P). Z uwagi na status receptorów hormonalnych wpływający na wybór komparatora populację docelową podzielono na dwie subpopulacje:
 - pacjentów z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych (estrogenowych lub progesteronowych; HR+, ang. *Hormone receptor-positive*) – subpopulacja z HR+ rakiem piersi (HR+/HER2-Low) lub
 - pacjentów z negatywnym statusem receptorów hormonalnych (HR-, ang. *Hormone receptor-negative*) – subpopulacja z HR- rakiem piersi (HR-/HER2-Low);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) do momentu progresji choroby, zgonu przed progresją lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn, zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [57]. W opracowaniu uwzględniono oczekiwaną w praktyce klinicznej i obserwowaną w badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 [120] redukcję podawanej dawki leku (tj. [redacted] oraz opóźnienia w podawaniu kolejnych dawek (wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi podaniami leku) z przyczyn wystąpienia zdarzeń niepożądanych (I);
- wnioskowaną technologię porównano z chemioterapią jednoskładnikową (subpopulacje HR+ oraz HR-) oraz ze stosowaniem sacytuzumabu gowitekanu (Trodely®) wśród pacjentów z subpopulacji HR- raka piersi (C). W opracowaniu przyjęto analogiczne założenia dotyczące dawkowania, opóźnienia w przyjmowaniu kolejnych dawek i długości okresu stosowania chemioterapii jak w przypadku wnioskowanej technologii (uwzględniono informacje z badania DESTINY-Breast04); ze względu na brak dostępnych informacji na temat dawkowania w praktyce klinicznej uwzględniono zalecane dawkowanie sacytuzumabu gowitekanu [124] z redukcją podawanej dawki, opóźnieniami w podawaniu kolejnych dawek oraz długością stosowania na takim samym poziomie jak w przypadku wnioskowanej technologii;
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a chemioterapią w zakresie: długości życia bez niekorzystnych zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (tj. przeżycia wolnego od progresji choroby; ang. *Progression-Free Survival*; PFS), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. W związku z [redacted] (O);

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach grupy limitowej, w której wnioskowana technologia jest refundowana od 1 listopada 2023 roku w leczeniu HER2+ raka piersi (grupa „1082.2, Trastuzumab derukstekan”). W chwili obecnej (czerwiec 2024) żadna z refundowanych opcji terapeutycznych, finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego nie stanowi alternatywy dla wnioskowanej technologii w leczeniu HER2-Low raka piersi [37]. Aspekt ten potwierdza wpisanie wnioskowanej technologii do grupy limitowej, w której Enhertu® jest refundowany oraz do osobnej grupy limitowej względem opcji refundowanych w programie lekowym B.9.FM do października 2023 roku, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Koszt pozostałych leków określono na poziomie: średniego kosztu refundowanych leków w Polsce w marcu 2024 roku [86] (dane dostępne w czerwcu 2024 roku), średniego kosztu refundowanych leków w 2023 roku [42], [43] (tylko w przypadku leków zawierających nab-paklitaksel lub sacytuzumab gowitekan), limitu finansowania tamoksifenu [37] lub kosztu erybuliny na rynku prywatnym (przeгляд zasobów internetowych [63]; tylko analiza wrażliwości).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów z rakiem piersi HER2-Low nie ma możliwości stosowania trastuzumabu derukstekanu. Tym samym w ramach analizy uwzględniono chemioterapię jednoskładnikową (główny komparator w subpopulacji HR+ oraz dodatkowy komparator w subpopulacji HR-) oraz stosowanie sacytuzumabu gowitekanu (w subpopulacji HR-) jako komparatory dla wnioskowanej technologii.

W badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 komparator stanowiła chemioterapia jednolekowa z wyboru lekarza – w grupie kontrolnej stosowano kapecytabinę, erybulinę, gemcytabinę, paklitaksel lub nab-paklitaksel [120]. Erybulina i nab-paklitaksel nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu [37]. Tym samym przy ocenie kosztu komparatora w analizie rozpatrywano: pominięcie erybuliny i nab-paklitakselu; uwzględnienie winorelbiny w miejsce erybuliny i nab-paklitakselu; uwzględnienie erybuliny i nab-paklitakselu z założeniem ich refundacji we wnioskowanym wskazaniu. W analizie podstawowej uwzględniono wariant drugi (winorelbina w miejsce erybuliny i nab-paklitakselu) za względu na fakt, iż schemat ten może być wykorzystywany w Polsce i jest zgodny z wytycznymi klinicznymi [40]. Co więcej, analogiczne podejście zostało zatwierdzone przez kanadyjską agencję oceny technologii medycznych (winorelbina w miejsce niedostępnych w Kanadzie opcji terapeutycznych z badania DESTINY-Breast04) [116].

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame; nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych – Analizy klinicznej [41].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Modelowanie przeprowadzono na podstawie danych z badania DESTINY-Breast04 [120]. W ramach badania klinicznego DESTINY-Breast04 porównywano skuteczność kliniczną stosowania trastuzumabu derukstekanu z chemioterapią jednolekową. W przypadku porównania wnioskowanej technologii z sacytuzumabem gowitekenu wykorzystano informacje na temat czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time-to-Treatment Discontinuation*, TTD), PFS i OS w grupie wnioskowanej technologii. Założenie to potwierdzono w Analizie klinicznej [41] wskazując, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę wnioskowanej technologii nad sacytuzumabem gowitekenu, a [REDACTED]

[REDACTED] Tym samym, w przypadku porównania wnioskowanej technologii z sacytuzumabem gowitekenu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z założeniem odnośnie takich samych efektów zdrowotnych obydwu interwencji.

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progami opłacalności wynoszącym 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, tj. 20 lat. Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego więcej niż [REDACTED] pacjentów umiera). Uwzględnione dane dla przeżycia całkowitego nie przewyższały w żadnej grupie chorych długości życia osób z populacji generalnej Polski, określonej na podstawie tablic trwania życia [46]. Mediana oczekiwanego dalszego przeżycia osób z populacji generalnej będących w takim samym wieku i o takiej samej strukturze płci jak uczestnicy badania DESTINY-Breast04 wyniosła [REDACTED] [46]. Co więcej, [REDACTED]

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów, dla których zakres niepewności nie został określony, przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości

analizy podstawowej; takie parametry testowano również w analizie wrażliwości w zakresie $\pm 100\%$ wartości analizy podstawowej (tj. od wartości równej 0 do dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej).

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, nie przeprowadzono analizy probabilistycznej w przypadku analizy minimalizacji kosztów wnioskowanej technologii i sacytuzumabu gowitekanu [1].

WYNIKI I WNIOSKI

Subpopulacja pacjentów z HR- lub HR+ nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi (vs chemioterapia jednolekowa)

W ramach modelowania wyników zdrowotnych opartego na dostępnych wynikach badań klinicznych DESTINY-Breast04 [120] wykazano, że zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w miejsce chemioterapii jednolekowej powoduje (wartości niezdyktowane):

- przedłużenie średniej długości życia bez progresji choroby o 0,7 roku (tj. o 92% długości życia pacjentów w grupie komparatora – prawie dwukrotnie) oraz;
- przedłużenie średniej długości życia chorych o 0,8 roku (tj. o 36% długości życia pacjentów w grupie komparatora – o około jedną trzecią).

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-Low rakiem piersi w horyzoncie trwania życia (20 lat) jest:

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez progresji choroby względem chemioterapii jednolekowej o 0,63 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem chemioterapii jednolekowej o 0,71 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem chemioterapii jednolekowej o 0,67 roku;

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

[redacted] progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

[REDACTED]

Subpopulacja pacjentów z HR- nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi (vs sacytuzumab gowitekan)

W ramach analizy minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest:

- związane z takimi samymi efektami klinicznymi, [REDACTED]

Inkrementalna zmiana całkowitych kosztów stosowania porównywanych technologii w horyzoncie trwania życia (20 lat) wyniosła:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zaobserwowano wysoką stabilność wniosków w analizie wrażliwości. [REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie

Dostępne dowody naukowe wskazują na istotną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w wyniku leczenia trastuzumabem derukstekanem [41]. Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych z analizowanej populacji obserwowana była zarówno w randomizowanym badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 (np. istotne przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego względem chemioterapii jednolekowej [41]), jak i w zidentyfikowanych źródłach o niższej wiarygodności [41].

Pomimo tego, że leczenie trastuzumabem derukstekanem [REDACTED] Modelowanie przeprowadzone na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04 pozwoliło określić, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu w miejsce chemioterapii jednolekowej pozwala prawie dwukrotnie przedłużyć średnie dalsze przeżycie pacjenta bez progresji choroby oraz o około 1/3 przedłużyć średnie dalsze przeżycie całkowite pacjenta z analizowanej populacji.

Co istotne, pomimo takiej samej skuteczności klinicznej stosowania trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekanu wśród pacjentów z subpopulacją HR-, przyjętej na podstawie [REDACTED] wyniki niniejszej analizy wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie [REDACTED]

[REDACTED]

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność trastuzumabu derukstekanu wśród pacjentów z niską ekspresją genu kodującego HER2, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej względem chemioterapii przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych lub pozwoli [REDACTED]

[REDACTED]

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*; receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu), [REDACTED] w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)“.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (tj. HER2-Low) [REDACTED] [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P). Z uwagi na status receptorów hormonalnych wpływający na wybór komparatora populację docelową podzielono na dwie subpopulacje:
 - pacjentów z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych (estrogenowych lub progesteronowych; HR+, ang. *Hormone receptor-positive*) – subpopulacja z HR+ rakiem piersi (tj. HR+/HER2-Low) lub
 - pacjentów z negatywnym statusem receptorów hormonalnych (HR-, ang. *Hormone receptor-negative*) – subpopulacja z HR- rakiem piersi (, tj. HR-/HER2-Low);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) do momentu progresji choroby, zgonu przed progresją lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn, zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [57]. W opracowaniu uwzględniono oczekiwaną w praktyce klinicznej i obserwowaną w badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 [120] redukcję podawanej dawki leku ([REDACTED]) oraz opóźnienia w podawaniu kolejnych dawek (wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami leku) z przyczyn wystąpienia zdarzeń niepożądanych (I);

- wnioskowaną technologię porównano z chemioterapią jednoskładnikową (subpopulacje HR+ oraz HR-) oraz ze stosowaniem sacytuzumabu gowitekanu (Trodelvy®) wśród pacjentów z subpopulacji HR- raka piersi (C). W opracowaniu przyjęto analogiczne założenia dotyczące dawkowania, opóźnienia w przyjmowaniu kolejnych dawek i długości okresu stosowania chemioterapii jak w przypadku wnioskowanej technologii (uwzględniono informacje z badania DESTINY-Breast04); ze względu na brak dostępnych informacji na temat dawkowania w praktyce klinicznej uwzględniono zalecane dawkowanie sacytuzumabu gowitekanu [124] z redukcją podawanej dawki, opóźnieniami w podawaniu kolejnych dawek oraz długością okresu stosowania na takim samym poziomie jak w przypadku wnioskowanej technologii;
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a chemioterapią w zakresie: długości życia bez niekorzystnych zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (tj. przeżycia wolnego od progresji choroby; ang. *Progression-Free Survival*; PFS), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41].
W związku z [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (0);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

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

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Enhertu® pod postacią proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (100 mg trastuzumabu derukstekanu w fiolce) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiając stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (tj. HER2-Low) [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37]. Od 1 listopada wnioskowana technologia jest refundowana w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” wśród pacjentów z HER2+ rakiem piersi.

Analizowany problem decyzyjny dotyczy więc rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia będzie objęta refundacją. Tym samym, w opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach grupy limitowej, w której jest refundowana w leczeniu HER2+ raka piersi (grupa „1082.2, Trastuzumab derukstekan”).

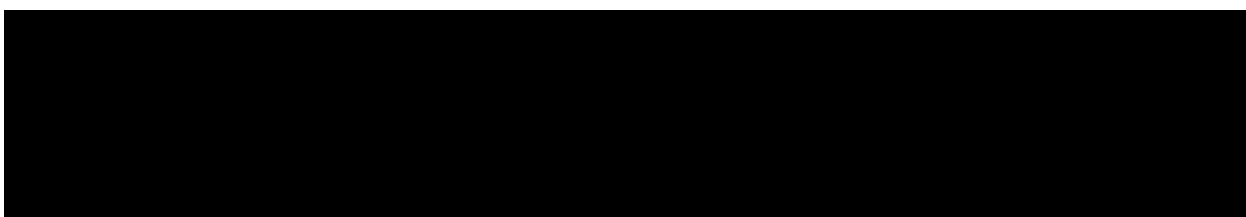
Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie dla leku Enhertu® stosowanej w leczeniu HER2+ raka piersi nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej; różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

Niemniej jednak, nazwa grupy limitowej nie odnosi się do konkretnej nazwy schorzenia. Należy zatem przyjąć, że istnieje możliwość umieszczenia leku Enhertu® we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w tej samej grupie limitowej, w której lek ten będzie objęty refundacją od 1 listopada br.

W odniesieniu do obecnej sytuacji przed listopadem 2023 roku należy uznać, że w części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) nie były dostępne opcje terapeutyczne będące bezpośrednimi alternatywami dla wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji. Jedyne leki, które można wykorzystać w leczeniu niektórych pacjentów z populacji docelowej (tylko pacjenci z subpopulacji HR-), jest objęty refundacją w ramach wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) Funduszu Medycznego. Niemniej jednak, wnioskowana technologia stanowi nowatorski lek o wskazaniach obejmujących ściśle sprecyzowaną populację chorych; wnioskowana technologia nie jest refundowana w ramach innych mechanizmów niż program lekowy i na tej podstawie kwalifikuje się do odrębnej grupy limitowej niż aktualnie refundowane opcje terapeutyczne raka piersi.

Na tej podstawie uznano, że refundacja w osobnej grupie limitowej względem schematów leczenia refundowanych do listopada 2024 roku, ale tej samej, w której wnioskowana technologia jest refundowana w leczeniu HER2+ raka piersi od 1 listopada 2023 roku zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [136].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Enhertu® w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (tj. HER2-Low) ■■■■■ [40].

■ oraz opóźnienia w podawaniu kolejnych dawek (wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami leku) z przyczyn wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

■
■
■
■
■
■
■
■
■




Niemniej jednak w badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 zaplanowano ograniczenia w opóźnieniu podawania kolejnych dawek leków – okres od ostatniego podania nie mógł być dłuższy niż dodatkowe 28 dni. Zgodnie z informacjami uzyskanym od wnioskodawcy w praktyce klinicznej, stosowanie trastuzumabu derukstekanu związane jest często z dłuższymi opóźnieniami w przyjęciu kolejnej dawki leku i/lub częstszą redukcją dawki leku. Doświadczenia wnioskodawcy wskazują, że ■

■
■
■
■

W opracowaniu przyjęto analogiczne założenia dotyczące dawkowania, opóźnienia w przyjmowaniu kolejnych dawek i długości okresu stosowania chemioterapii jak w przypadku wnioskowanej technologii. Uwzględniono standardowe schematy dawkowania chemioterapii, najczęściej obserwowane w badaniu klinicznym DESTINY-Breast04. Czas do dyskontynuacji leczenia oraz RDI uwzględniającą redukcję dawki i opóźnienia w jej przyjęciu określono na podstawie wyników tego badania.

Ze względu na brak dostępnych informacji na temat dawkowania w praktyce klinicznej, uwzględniono zalecane dawkowanie sacytuzumabu gowitekanu [124] z redukcją podawanej dawki, opóźnieniami w podawaniu kolejnych dawek oraz długością stosowania na takim samym poziomie jak w przypadku wnioskowanej technologii.

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat dawkowania i długości leczenia porównywanych opcji terapeutycznych.

	% w grupie chemioterapii	Planowane dawkowanie (RDI=100%)	RDI (redukcja dawki, opóźnienia)	Długość okresu leczenia
Trastuzumab derukstekan (Enhertu®)	-			
Sacytuzumab gowitekenu	-	10 mg/kg m.c. i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego		
Kapecytabina	20,1%	1 250 mg/m ² pow. ciała p.o. x2 na dobę w dniach 1-14 cyklu 21-dniowego		
Erybulina	51,1%	1,4 mg mesylanu erybuliny (1,23 mg erybuliny) na m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego		
Gemcytabina	10,3%	1 200 mg/m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego		
Paklitaksel	8,2%	80 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień		
Nab-paklitaksel	10,3%	260 mg/m ² pow. ciała i.v. co 21 dni		
Winorelbina*	W miejsce erybuliny i nab-paklitakselu (61,4%)	60 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień		

* w miejsce nier refundowanych w Polsce opcji chemioterapii, zgodnie z podejściem zaakceptowanym przez CADTH [116]

Na uwagę zasługuje fakt, że w opracowaniu uwzględniono średnie dawkowanie komparatorów obserwowane w badaniu (planowane dawkowanie x RDI przez okres równy TTD).

Dodatkowe informacje na temat długości stosowania porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5.1. niniejszego opracowania.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Enhertu® obejmują:

- leczenie dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2 (wskazanie numer 1 – nieobjęte wnioskiem, objęte refundacją od 1 listopada 2023 roku);

- leczenie dorosłych pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię we wskazaniu przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia (**wskazanie numer 2 – objęte niniejszą analizą**);
- leczenie dorosłych pacjentów z HER2- dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction*, GEJ), którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie (wskazanie numer 3 – nieobjęte wnioskiem, nierefundowane) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w leczeniu raka piersi HER2-Low (wskazanie 2. z listy powyżej), dlatego nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do pozostałych wskazań.

Tym samym populację niniejszej analizy stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 [redacted] [redacted] zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego.

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego o akronimie DESTINY-Breast04, uwzględniającego populację docelową dla wnioskowanej technologii [40], [41].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badań można uznać, że dane z tych badań odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z badania DESTINY-Breast04).

	Wartość
Wejściowy wiek (zakres), lata	[redacted]
Średnia masa ciała (zakres), kg	[redacted]
Średnia powierzchnia ciała (zakres), m²	[redacted]
Odsetek kobiet	[redacted]

Niniejsza analiza opiera się na modelu partycjonowanego przeżycia (por. rozdział 3.5.). Dostępne dane przeżycia nie umożliwiły korelacji wejściowych charakterystyk pacjentów i wyników zdrowotnych (np. wiek z PFS lub OS). Tym samym ww. charakterystyki mają wyłączny wpływ na zużycie zasobów medycznych (np. leków, których dawka zależy od masy lub powierzchni ciała) oraz wysokości bazowego

prawdopodobieństwa zgonu (wiek i struktura płci). Niemniej jednak proces kwalifikacji pacjentów do badania DESTINY-Breast04 (konsekwentne włączenia kolejnych pacjentów spełniających predefiniowane kryteria włączenia) zapewniał reprezentatywność uczestników badania.

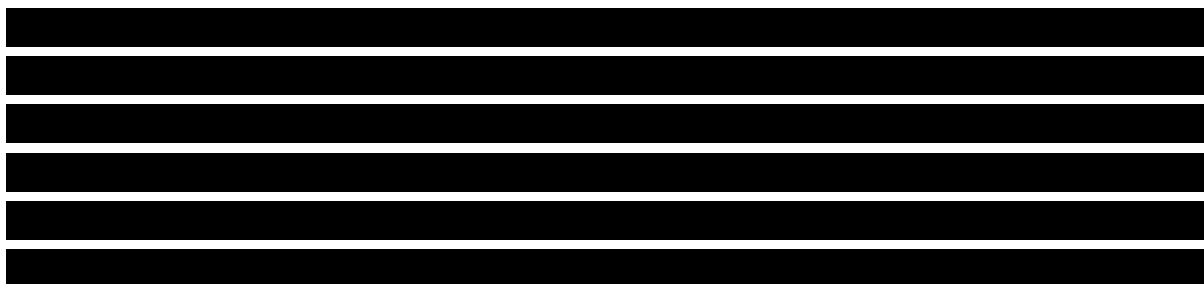
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu wiąże się ze wzrostem prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji (lub zgonu przed progresją, PFS) i przeżycia całkowitego (OS) względem chemioterapii jednoskładnikowej.

Głównym źródłem informacji na temat skuteczności wnioskowanej technologii było badanie kliniczne o akronimie DESTINY-Breast04 [41]; badanie wykazało przewagę wnioskowanej technologii nad chemioterapią jednolekową w zakresie pierwszorzędownego i większości najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych [120]. Mając na uwadze testowany związek przyczynowy oraz najwyższą wiarygodność wyników badania (badanie randomizowane III fazy z grupą kontrolną uwzględniającą aktywne leczenie stanowiące standard postępowania w polskiej praktyce klinicznej) w ramach niniejszego opracowania do oceny wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oraz pacjentów poddawanych chemioterapię jednolekową uwzględniono wyniki tego badania klinicznego [120].

Zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym źródła danych klinicznych o niższej wiarygodności potwierdziły skuteczność i zadowalający profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41].

W niniejszej analizie uwzględniono punkty końcowe badania DESTINY-Breast04 wpływające na: schemat dalszego postępowania z pacjentem (PFS), długości okresu stosowania porównywanych interwencji (TTD), jakość życia pacjenta skorelowaną ze zdrowiem (PFS, OS) oraz z długością życia chorego (OS).





W analizie uwzględniono również możliwość występowania zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które występowały w badaniu DESTINY-Breast04 z częstotliwością wynoszącą co najmniej 2% w którymkolwiek ramieniu badania oraz takie które są uznane za związane ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu lub wiązały się z istotnym kosztem lub wpływem na jakość życia chorego. Włączono również zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania bez względu na stopień zaawansowania (śródmiaższowa choroba płuc, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory). W grupie wnioskowanej technologii oraz w grupie chemioterapii uwzględniono dane z badania DESTINY-Breast04; w grupie sacytuzumabu gowitekanu uwzględniono dostępne dane z badania ASCENT [41].

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały dokładnie zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie raka piersi w Polsce w zależności od stanów klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie).

Z uwagi na identyczne wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub zgonu (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia raka piersi. Tym samym, horyzont adekwatny do porównania trastuzumabu derukstekanu z chemioterapią jednolekową obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii.

Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia całkowitego i zwiększenia jakości życia, biorąc pod uwagę bezprecedensowe przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (por. rozdział 2.4.).

Horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji. W analizie podstawowej uwzględniono 20-letni horyzont czasowy. Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego [redacted] pacjentów umiera).

Uwzględnione dane dla przeżycia całkowitego nie przewyższały w żadnej grupie chorych długości życia osób z populacji generalnej Polski, określonej na podstawie tablic trwania życia [46]. Mediana oczekiwanego dalszego przeżycia osób z populacji generalnej będących w takim samym wieku i o takiej samej strukturze płci jak uczestnicy badania DESTINY-Breast04, określona na podstawie danych z tablic trwania życia [46], wyniosła [redacted]. Co więcej, [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy wynoszący od 10 lat (horyzont czasowy sugerowany przez CADTH [116], ale dotyczący okresu, w którym więcej niż ■■■ pacjentów przeżywa) do 30 lat (horyzont czasowy komplementarny do testowanej wartości minimalnej).

Uznano, że uwzględnienie krótszego horyzontu czasowego niż horyzont dożywotni będzie związane z pominięciem znacznej części dodatkowego efektu klinicznego trastuzumabu derukstekanu w leczeniu raka piersi (tj. uwzględnienie pełnego kosztu tego leku, ale pominięcie przedłużenia przeżycia całkowitego wynikającego z jego stosowania, o czym świadczą dostępne dowody kliniczne – por. rozdział 2.4.).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W przypadku porównania trastuzumabu derukstekanu z sacytuzumabem gowitekanem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w okresie stosowania tych technologii lekowych. Przyjęto taki sam horyzont czasowy jak w analizie kosztów-użyteczności (dożywotni, 20 lat), przy czym na uwagę zasługuje fakt, że różnice w trakcie tego horyzontu obejmowały wyłącznie okres stosowania obydwu tych leków (tj. w okresie definiowanym przez TTD występowały różnice w koszcie leczenia oraz ryzyku zdarzeń niepożądanych; zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41] w analizie przyjęto taki sam TTD dla obydwu porównywanych interwencji, por. rozdział 2.4.).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i chemioterapii jednolekowej. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wydłużenie okresu bez pogorszenia choroby i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych, jak i przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY. Próg opłacalności ustalono na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021) [30], [36].

Nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych (średnich) współczynników kosztów-użyteczności (tj. nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]), ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne DESTINY-Breast04, wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem. Na podstawie ww. aspektów uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30].

W przypadku porównania wnioskowanej technologii z sacytuzumabem gowitekanem zastosowano analizę minimalizacji kosztów (por. rozdział 2.4.).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_CUA”, „SA_CUA_plot” i „PSA” modelu analizy ekonomicznej oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji; dotyczy tylko porównania z chemioterapią; nie przeprowadzono analizy probabilistycznej dla analizy minimalizacji kosztów [1]) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*; IQR);
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, wyników użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie trwania życia pacjenta – uwzględniono obserwację pacjentów od włączenia do analizy (rozpoczęcia leczenia) do zgonu (lub zakończenia horyzontu czasowego analizy w przypadku krótszych horyzontów czasowych).

[REDACTED]

[REDACTED]

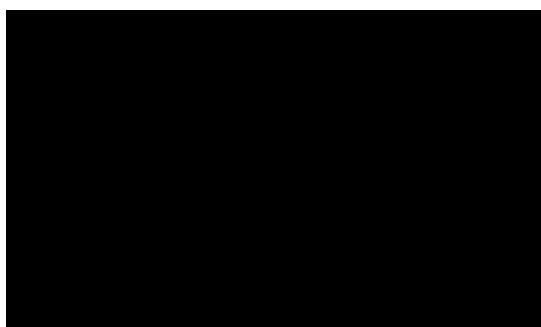
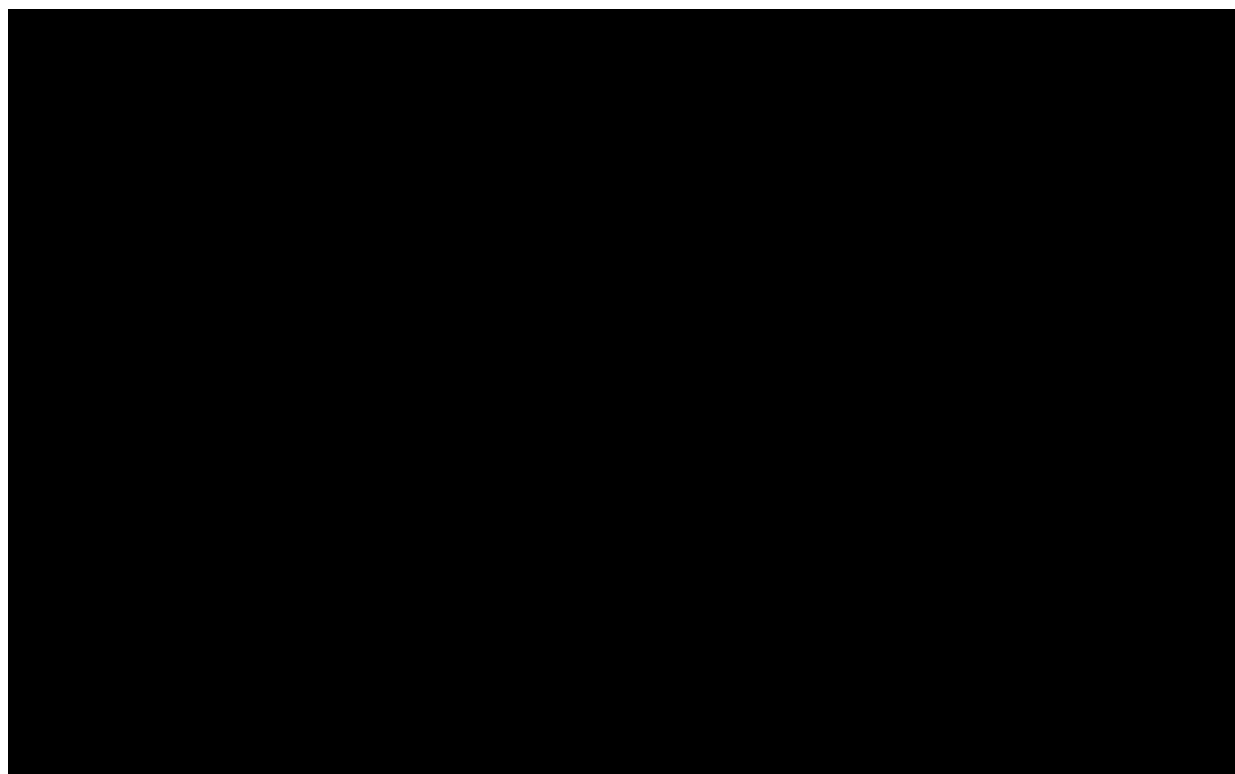
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Schemat modelu i przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na rysunkach poniżej.



Do zalet wykorzystania takiej struktury modelu należą:

- modele tego typu są powszechnie stosowane w ramach analizy ekonomicznej leków onkologicznych i zostały zaakceptowane przez agencje HTA, w tym również AOTMiT [99], [100];
- modele tego typu nie wymagają określania prawdopodobieństwa przejścia, ale zamiast tego opierają się na danych PFS i OS w każdym punkcie czasowym; PFS i OS są wymaganymi punktami końcowymi do zatwierdzenia przez organy regulacyjne i dlatego są często raportowane w badaniach klinicznych i mają szerokie zastosowanie.

Ograniczenia zastosowanego modelowania wynikają przede wszystkim z ograniczeń dostępnych danych klinicznych (np. niepełne dane OS, zjawisko *cross-over* przy danych dotyczących przeżycia całkowitego).

Dodatkowym ograniczeniem jest brak możliwości precyzyjnej oceny wyników zdrowotnych i koszt leczenia kolejnych linii wśród pacjentów w obrębie stanu „Progresja”.

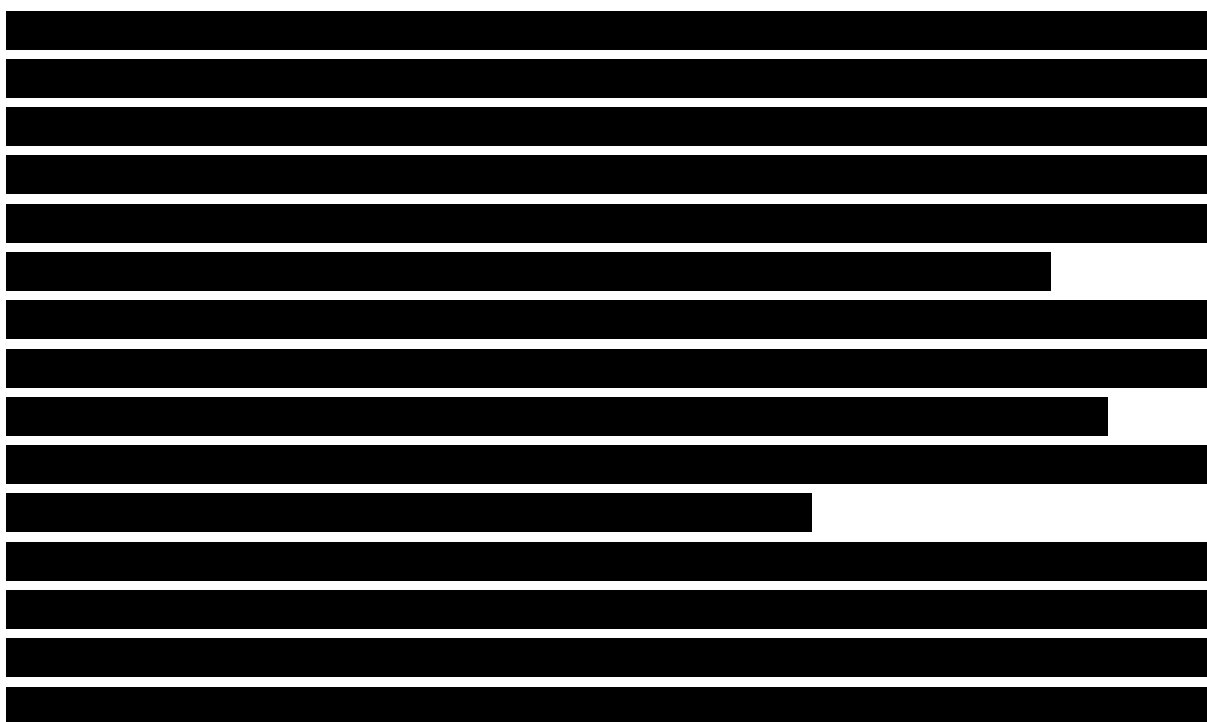
W modelu uwzględniono 21-dniowy cykl, co odpowiada długości cyklu leczenia większości uwzględnionych schematów.

Korekta połowy cyklu została uwzględniona w ramach podejścia opartego na tablicy trwania życia. Korekta ta była wykorzystywana do obliczania większości wyników zdrowotnych i kosztów w modelu.

Wszyscy pacjenci byli włączani do modelu poprzez stan „PFS” i w kolejnych cyklach byli narażeni na wystąpienie pierwszej progresji choroby lub zgonu. Pacjenci, u których wystąpiła już progresja, narażeni byli na wystąpienie zgonu. W opracowaniu modelowano postęp choroby jako nieodwracalny proces z absorpcyjnym stanem „Zgon”. Wszystkie stany wykluczały się wzajemnie; pacjenci mogli zajmować tylko jeden ze stanów w danym momencie.

W każdym cyklu określano koszty i QALY na podstawie dystrybucji pacjentów w stanach klinicznych modelu. Dane te następnie zostały skumulowane w horyzoncie czasowym modelu w celu obliczenia wyników końcowych modelowania.

Wejściową charakterystykę chorych omówiono w rozdziale 2.3. niniejszego opracowania.



[REDACTED]

Długoterminowe prognozy przeżycia (tj. poza okres obserwacji badania DESTINY-Breast04) oceniono pod kątem wiarygodności klinicznej.

3.5.1. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

W analizie uwzględniono dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) pochodzące z badania DESTINY-Breast04 w celu określenia średniej długości stosowania trastuzumabu derukstekanu w grupie badanej oraz chemioterapii w grupie kontrolnej. Aspekt ten zapewnia korelację między zużyciem leku i efektami jego zastosowania – umożliwia odzwierciedlenie zużycia wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych, uwzględniając również pacjentów, którzy wcześniej przerywali leczenie z powodu nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych występujących przed progresją.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena proporcjonalności hazardów została przedstawiona poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

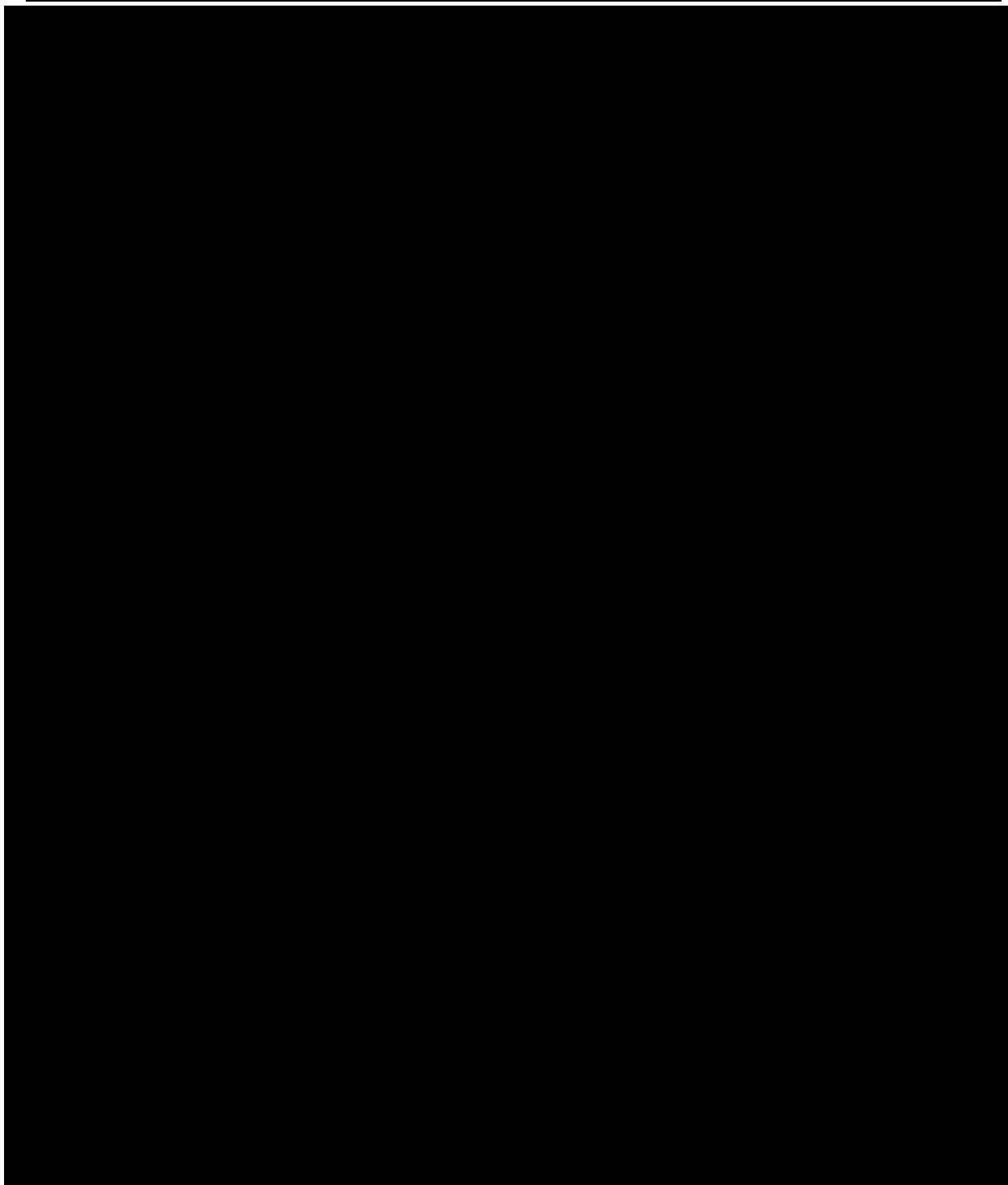
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted line of text]

[Redacted line of text]
[Redacted line of text]
[Redacted line of text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Parametry modelu przedstawiono poniżej.

[Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości testowano pozostałe modele ekstrapolacji TTD.

3.5.2. KOLEJNE LINIE LECZENIA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

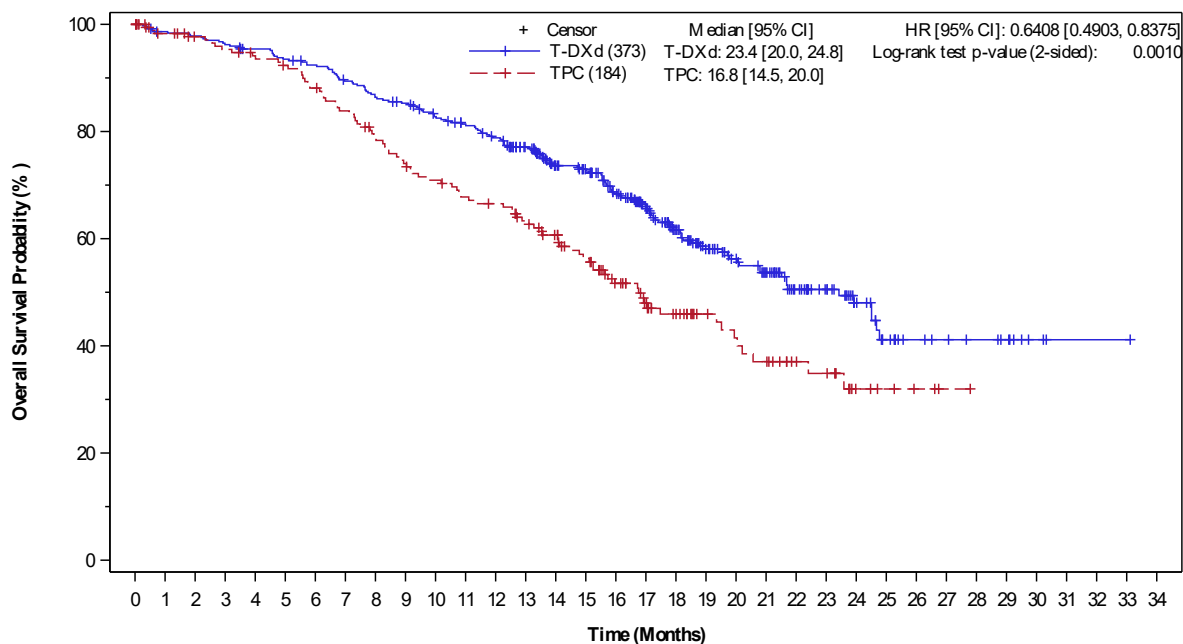
[Large redacted text block]

* wskazano planowane dawkowanie, które po uwzględnieniu RDI określało średnią dawkę w praktyce klinicznej (dla leków nieobecnych w poprzedniej linii uwzględniono RDI kapecytabiny).

3.5.3. RYZYKO ZGONU

3.5.3.1. OS Z BADANIA KLINICZNEGO

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS została przedstawiona poniżej.



Patients still at Risk:

T-DXd (373)	373	366	363	357	351	344	338	326	315	309	296	287	276	254	223	214	188	158	129	104	90	78	59	48	32	20	14	12	10	8	3	1	1	1	0			
TPC (184)	184	171	165	161	157	153	146	138	128	120	114	108	105	97	88	77	61	50	42	32	28	25	18	16	7	5	3	1	0									

Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS.

Dane OS z badania uznano za stosunkowo dojrzałe (38% - 45% zdarzeń w grupach). Mediana OS wyniosła 23,4 miesiąca (95% CI: 20,0 do 24,8) w ramieniu trastuzumabu derukstekanu i 16,8 miesiąca (95% CI: 14,5 do 20,0) w ramieniu chemioterapii (HR= 0,64; 95% CI: 0,49 do 0,84; p =0,001).

Ocena proporcjonalności hazardów OS została przedstawiona poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

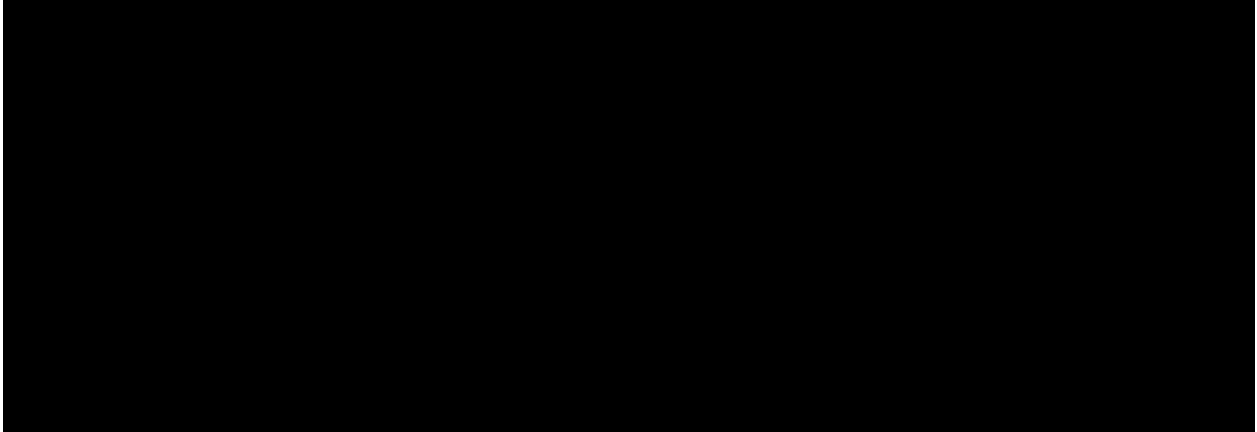
[Redacted text block]

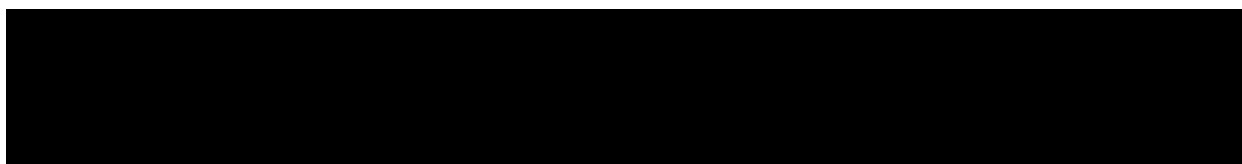
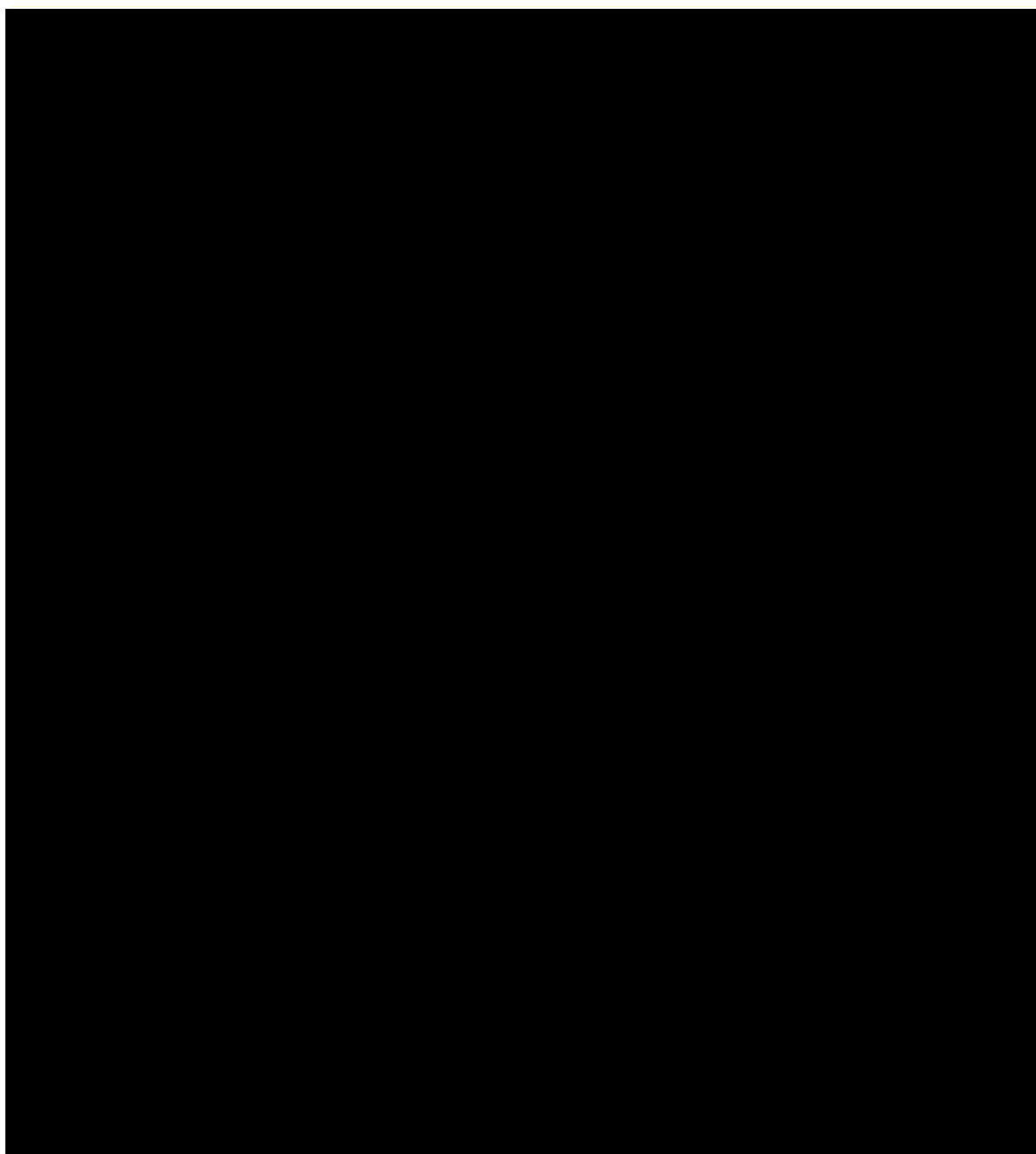
[Redacted text line]

[Redacted text block]

Na tej podstawie uwzględniono wspólny model OS dla obydwu interwencji.

Ocenę dopasowania przedstawiono poniżej.





Parametry modelu przedstawiono poniżej.



W ramach analizy wrażliwości testowano pozostałe modele ekstrapolacji OS.

W badaniu DESTINY-Breast04 zbierano informacje na temat zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. 



3.5.3.2. RYZYKO ZGONU OSÓB Z POPULACJI GENERALNEJ

Jako ryzyko bazowe analizy kosztów-użyteczności uwzględniono dane dotyczące zależnego od wieku i płci ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2022 roku [46].

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.

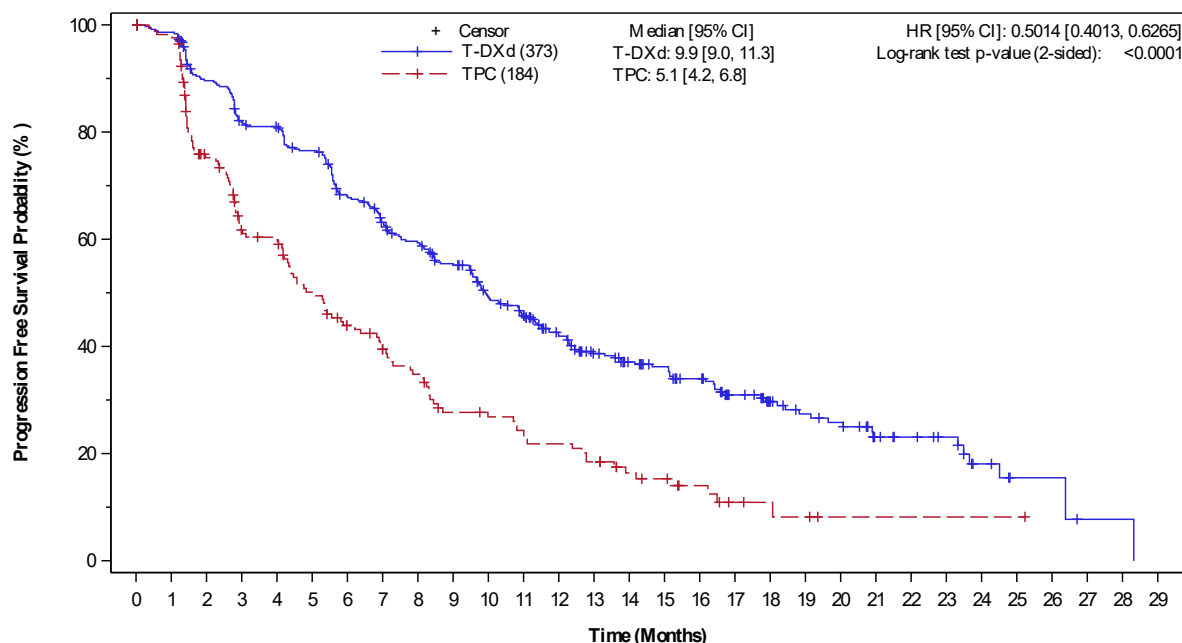
wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	0,004080	0,003270
1	0,000320	0,000310
2	0,000240	0,000210
3	0,000190	0,000160
4	0,000150	0,000130
5	0,000120	0,000110
6	0,000110	0,000100
7	0,000100	0,000100
8	0,000090	0,000090
9	0,000090	0,000100
10	0,000100	0,000100
11	0,000120	0,000110
12	0,000140	0,000130
13	0,000170	0,000150
14	0,000210	0,000170

wiek	Mężczyzna	Kobieta
15	0,000270	0,000200
16	0,000340	0,000220
17	0,000420	0,000250
18	0,000520	0,000270
19	0,000610	0,000280
20	0,000710	0,000290
21	0,000790	0,000300
22	0,000850	0,000300
23	0,000910	0,000300
24	0,000950	0,000310
25	0,001000	0,000310
26	0,001050	0,000320
27	0,001110	0,000340
28	0,001190	0,000360
29	0,001280	0,000380
30	0,001380	0,000410
31	0,001490	0,000440
32	0,001610	0,000480
33	0,001740	0,000510
34	0,001870	0,000560
35	0,002000	0,000600
36	0,002130	0,000650
37	0,002260	0,000710
38	0,002400	0,000770
39	0,002540	0,000830
40	0,002690	0,000910
41	0,002880	0,000980
42	0,003090	0,001070
43	0,003350	0,001180
44	0,003660	0,001300
45	0,004020	0,001430
46	0,004430	0,001580
47	0,004880	0,001750
48	0,005370	0,001930
49	0,005910	0,002140
50	0,006490	0,002360
51	0,007130	0,002620
52	0,007830	0,002890
53	0,008580	0,003210
54	0,009400	0,003550
55	0,010290	0,003920
56	0,011250	0,004330
57	0,012290	0,004790
58	0,013420	0,005300
59	0,014670	0,005880

wiek	Mężczyzna	Kobieta
60	0,016040	0,006540
61	0,017540	0,007270
62	0,019200	0,008070
63	0,021000	0,008910
64	0,022940	0,009810
65	0,024980	0,010760
66	0,027080	0,011770
67	0,029230	0,012860
68	0,031400	0,014070
69	0,033620	0,015420
70	0,035920	0,016930
71	0,038360	0,018620
72	0,041020	0,020530
73	0,043930	0,022660
74	0,047150	0,025030
75	0,050760	0,027680
76	0,054800	0,030670
77	0,059290	0,034030
78	0,064360	0,037860
79	0,070100	0,042300
80	0,076610	0,047500
81	0,083990	0,053580
82	0,092430	0,060730
83	0,101990	0,069100
84	0,112590	0,078700
85	0,124150	0,089500
86	0,136510	0,101490
87	0,149450	0,114470
88	0,162730	0,128280
89	0,176340	0,142880
90	0,190260	0,158270
91	0,204520	0,174410
92	0,219140	0,191300
93	0,234160	0,208940
94	0,249530	0,227210
95	0,265150	0,245980
96	0,280960	0,265080
97	0,296860	0,284340
98	0,312750	0,303580
99	0,328560	0,322640
100	0,344190	0,341340

3.5.4. RYZYKO PROGRESJI CHOROBY

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS została przedstawiona poniżej.



Patients still at Risk:

T-DXd (373)	373	365	325	295	290	272	238	217	201	183	156	142	118	100	88	81	71	53	42	35	32	21	18	15	8	4	4	1	1	0
TPC (184)	184	166	119	93	90	73	60	51	45	34	32	29	26	22	15	13	9	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	

Rysunek 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS.

Dane PFS z badania uznano za dojrzałe (65% - 69% zdarzeń w grupie). Mediana PFS wyniosła 9,9 miesiąca (95% CI: 9,0 do 11,3) w ramieniu trastuzumabu derukstekanu i 5,1 miesiąca (95% CI: 4,2 do 6,8) w ramieniu chemioterapii (HR= 0,50; 95% CI: 0,40 do 0,63; p<0,001).

Ocena proporcjonalności hazardów OS została przedstawiona poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

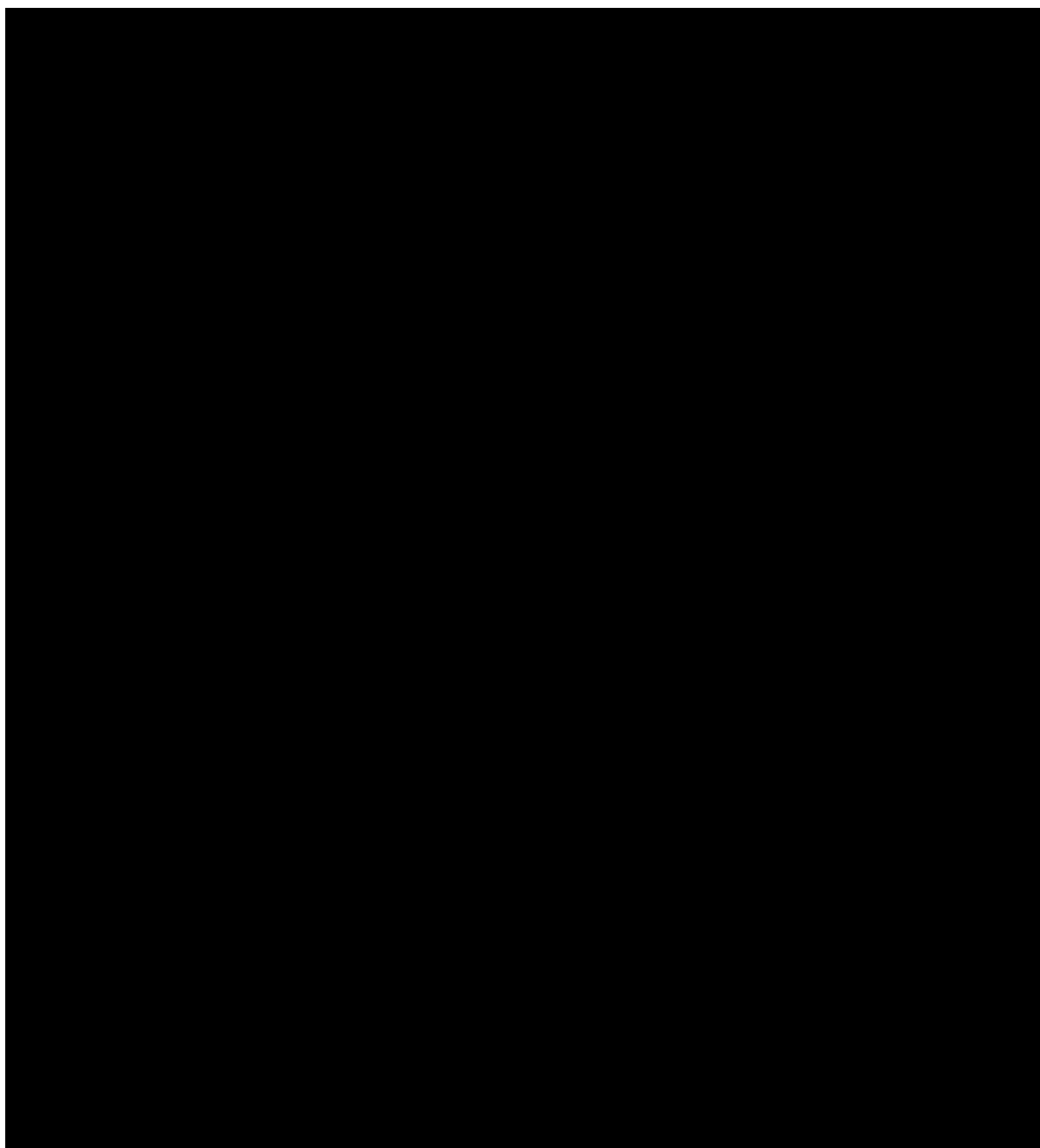
[Redacted text]

[Redacted text]

AIC, ang. *Akaike information criterion*; BIC, ang. *Bayesian information criterion*.

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text line]

[Redacted text block consisting of three lines]

Parametry modelu przedstawiono poniżej.

W ramach analizy wrażliwości testowano pozostałe modele ekstrapolacji PFS.

3.5.5. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W analizie całkowity koszt zdarzeń niepożądanych został obliczony jako iloczyn jednostkowego kosztu każdego zdarzenia i wskaźnika zdarzeń z badania DESTINY-Breast04. Skumulowaną utratę QALY z przyczyn zdarzeń niepożądanych w analizie wrażliwości określono na podstawie czasu trwania każdego zdarzenia (przyjęto 1 cykl) i redukcji użyteczności zaprezentowanej w kolejnym rozdziale.

Ryzyko zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu DESTINY-Breast04 przedstawiono poniżej. W przypadku sacytuzumabu gowitekanu uwzględniono raportowane zdarzenia niepożądane z badania ASCENT [41].

Tabela 11. Ryzyko zdarzeń niepożądanych z badania DESTINY-Breast04. W przypadku sacytuzumabu gowitekanu uwzględniono raportowane zdarzenia niepożądane z badania ASCENT [41].

Zdarzenie niepożądane (stopień nasilenia)	Trastuzumab derukstekan	Chemioterapia	Sacytuzumab gowitekanu
Zmniejszona liczba neutrofilii (3+)	7,60%	27,90%	51,16%
Niedokrwistość (3+)	30 (8,1%)	8 (4,7%)	7,75%
Zmniejszenie liczby białych krwinek (3+)	24 (6,5%)	33 (19,2%)	10,08%
Zmniejszona liczba płytek krwi / trombocytopenia (3+)	19 (5,1%)	1 (0,6%)	0,78%
Gorączka neutropeniczna (3+)	0,30%	2,30%	5,81%
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (3+)	0,00%	4,10%	0,00%
Mdłości (3+)	17 (4,6%)	0 (0%)	2,71%
Neuropatia obwodowa (3+)	0,00%	2,30%	0,00%
Zmniejszony apetyt (3+)	9 (2,4%)	2 (1,2%)	1,55%
Zmęczenie (3+)	28 (7,5%)	8 (4,7%)	3,10%
Astenia (3+)	1,90%	2,90%	0,78%
Zwiększona aminotransferaza alaninowa (3+)	12 (3,2%)	14 (8,1%)	0,00%
Zwiększona transaminaza asparaginianowa (3+)	3,20%	4,70%	0,00%
Śródmiąższowa choroba płuc (każde nasilenie)	12,10%	0,60%	0,00%
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (każde nasilenie)	5,10%	0,00%	0,00%
Zmniejszona liczba limfocytów (3+)	5,10%	2,90%	0,00%
Zwiększona transferaza gamma-glutamylowa (3+)	1,90%	2,90%	0,00%
Neutropenia (3+)	6,20%	12,80%	0,00%

W modelu założono, że wpływ zdarzeń niepożądanych na koszty będzie obserwowany w pierwszym roku analizy i był modelowany jako zdarzenia jednorazowe, które mają miejsce na początku horyzontu czasowego. Jest to uzasadnione tym, że większość zdarzeń niepożądanych wystąpiłaby wkrótce po rozpoczęciu leczenia.

3.5.6. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wag użyteczności pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-Low [REDACTED] w stanach klinicznych modelowanych w niniejszej analizie (por. rozdział 12.1.). Poza zestawami wag użyteczności stanów klinicznych modelu oryginalnego (dane z badania DESTINY-Breast04) nie zidentyfikowano badań, które dostarczałyby wiarygodnych danych dotyczących pacjentów z analizowanej populacji (rak przerzutowy, HER2-Low po niepowodzeniu leczenia).

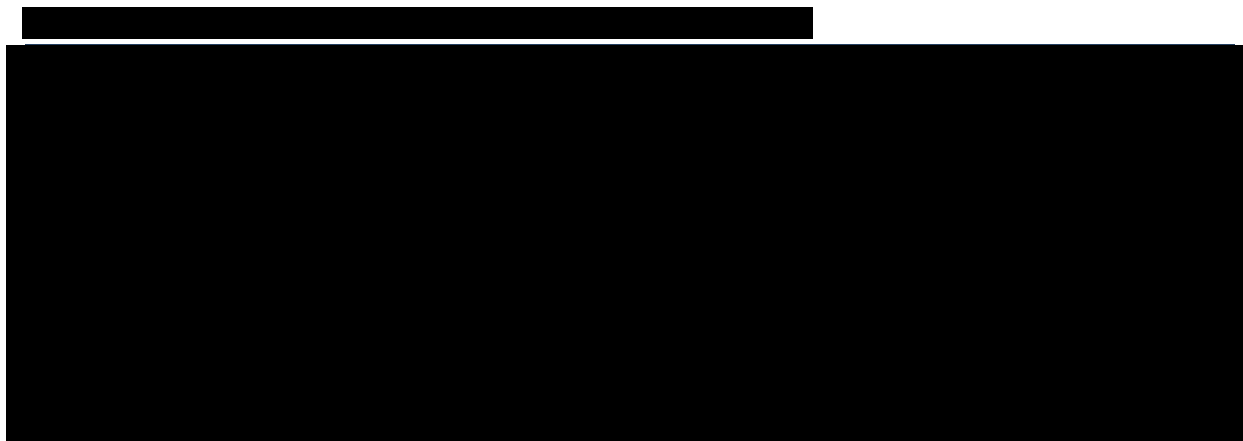
Tym samym uwzględniono założenia w zakresie wag użyteczności z modelu oryginalnego. Dodatkowe źródła danych zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego, ale dotyczące pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (np. HER2- rak wg wcześniejszej definicji) i/lub w stanach klinicznych innych niż modelowane wykorzystano wyłącznie przy weryfikacji założeń modelu oraz w ramach analizy wrażliwości.

W ramach badania klinicznego DESTINY-Breast04 oceniono jakość życia z wykorzystaniem kwestionariuszy QLQ-C30, QLQ-BR23 oraz EQ-5D-5L. Wyniki badania wskazują na poprawę jakości życia w wyniku zastosowania trastuzumabu derukstekanu w miejsce chemioterapii jednolekowej [41].

Model globalny dostarczony przez wnioskodawcę uwzględniał wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L do oceny wag użyteczności stanów klinicznych. W modelu wykorzystano wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L mapowane do kwestionariusza EQ-5D-3L z normami brytyjskimi. Nie udostępniono danych pacjentów umożliwiających określenie wag użyteczności z normami polskimi. Przy ocenie wag użyteczności stanów zastosowano mieszane modele uogólnione ze zmienną losową na poziomie pacjenta i momencie pomiaru (korekta wielokrotnych pomiarów u jednego chorego). Uwzględniono wszystkie pomiary u pacjenta (włączając w to wyjściową wagę użyteczności). Rozpatrywano szereg zmiennych objaśniających wysokość wag użyteczności: wiek (≥ 65 vs < 65 lat), grupa badania (trastuzumab derukstekan vs chemioterapia), obecność progresji (PFS vs progresja), liczba miejsc przerzutów, status ECOG (0 vs 1), status leczenia (w trakcie leczenia vs po leczeniu), status HR (HR+ vs HR-), kilka zestawów uwzględnionych efektów losowych oraz szereg struktur macierzy kowariancji. Rozpatrywano również interakcje pomiędzy zmiennymi. Wyboru odpowiednich założeń modelu (efekty losowe,

struktura macierzy) dokonano poprzez porównanie AIC i BIC. Wybór zmiennych do końcowego modelu określono drogą eliminacji wstecznej.

Końcowy model przedstawiono poniżej.



W tym modelu obecność progresji, brak leczenia i wyjściowy stan sprawności w skali ECOG równy 1 obniżał wagi użyteczności, podczas gdy stosowanie trastuzumabu derukstekanu wiązało się ze znacznym wzrostem wagi użyteczności.

Prognozy modelu określone w średnim punkcie czasowym (164,5 dnia) i uwzględniające inne zmienne (ECOG i status leczenia) z badania DESTINY-Breast04 wykorzystano w analizie podstawowej (tabela poniżej).



Przedstawione powyżej wagi użyteczności dotyczyły pacjentów doznających i niedoznających zdarzeń niepożądanych, tym samym dodatkowa ocena wpływu na jakość życia nie jest potrzebna, niemniej jednak w analizie wrażliwości testowano uwzględnienie dodatkowego wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia (w ramach tego wariantu uwzględniono określone w ramach analizy danych z badania DESTINY-Breast04 zmiany wagi użyteczności wynikające z wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych – szczegóły w arkuszu „Set_Utilities” modelu).

Uwzględnione w analizie podstawowej wagi użyteczności są różne dla grupy badanej i grupy kontrolnej. Aspekt ten wynikał ze znacznie poprawionego stanu klinicznego pacjentów w badaniu DESTINY-Breast04 w wyniku zastosowania trastuzumabu derukstekanu w miejsce chemioterapii, który nie tylko odzwierciedlał się w przedłużonym czasie do wystąpienia progresji lub zgonu pacjenta (tj. prawdopodobieństwa przejścia do stanów modelu „Progresja” lub „Zgon”), ale również w poprawie stanu pacjenta w obrębie poszczególnych stanów klinicznych względem grupy kontrolnej. Stan zdrowia pogorszony w mniejszym stopniu przed progresją mógł przełożyć się na lepsze wyniki zdrowotne po progresji w grupie badanej.

W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia dotyczące przedstawionych powyżej wag użyteczności (np. takie same wagi użyteczności w obydwu grupach) oraz testowano źródła dotyczące wag użyteczności zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego i dotyczące szerszej populacji chorych.

3.5.6.1. DODATKOWE ŹRÓDŁA DANYCH

Zidentyfikowano analizy ekonomiczne, które uwzględniały wagi użyteczności dotyczące odmiennej populacji chorych (np. HER2+) lub szerszej od wnioskowanej populacji chorych (rak piersi) na potrzeby analizowanego problemu decyzyjnego [101], [103], [102], [104], [114], [115], [117] (szczegóły w rozdziale 6.2.). Uwzględniono także źródło wag użyteczności wśród pacjentów z przerzutowym rakiem piersi – badanie Lloyd 2006 [135] (badanie preferencji społecznych w UK, rak piersi przerzutowy, ogólnie) oraz wyniki badania dla erybuliny w lokalnie zaawansowanym lub uogólnionym raku piersi po niepowodzeniu leczenia (dane EORTC QLQ-C30 mapowane do EQ-5D) [132].

W badaniu Lloyd 2006 [135] oceniono preferencje społeczne do różnych stanów klinicznych metastatycznego raka piersi przy użyciu metody „*standard gamble*”. Oceniane stany zdrowia obejmowały odpowiedź, stabilizację choroby, progresję choroby i sześć typowych zdarzeń niepożądanych związanych z chemioterapią. Badanie przeprowadzono wśród 94 członków populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (w wieku 40 lat, 50% kobiet). Związek między stanem zdrowia a użytecznością oceniano za pomocą analizy regresji z efektami mieszanymi. Wyniki badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki badania Lloyd 2006 [135].

	Parametr modelu regresji (SE)	Waga użyteczności
Wyraz wolny	0,008871 (0,3196)	-
Wiek	0,0239 (0,006946)	-
Choroba stabilna	-	0,715
Odpowiedź na leczenie	0,4063 (0,05521)	+0,075
Progresja choroby	-1,1477 (0,1031)	-0,272
Gorączka neutropeniczna	-0,6603 (0,08501)	-0,150
Biegunka i wymioty	-0,4629 (0,09229)	-0,103
Zespół ręka-stopa	-0,5184 (0,09929)	-0,116
Zapalenie jamy ustnej	-0,6634 (0,09929)	-0,151
Zmęczenie	-0,5142 (0,09929)	-0,114
Wypadanie włosów	-0,5086 (0,09929)	-0,114

W przeglądzie zidentyfikowano raport [132] opisujący wyniki mapowania EORTC QLQ-C30 do EQ-5D na podstawie danych z badania III fazy dla erybuliny u pacjentów z niewyselekcjonowanym (HER2- lub HER2+) metastatycznym rakiem piersi.

Określone na podstawie ww. źródeł informacji wagi użyteczności przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Wagi użyteczności testowane w analizie wrażliwości (szersze populacje chorych od wnioskowanej).

	Lloyd 2006 [135]	Erybulina [132]
PFS: Trastuzumab derukstekan	0,715	0,780
Progresja: Trastuzumab derukstekan	0,444	0,705
PFS: chemioterapia	0,715	0,783
Progresja: chemioterapia	0,444	0,651

3.5.6.2. POPULACJA GENERALNA POLSKI

Ze względu na dożywotni horyzont czasowy, w opracowaniu uwzględniono obniżenie wag użyteczności wynikające ze starzenia się obserwowanej kohorty pacjentów.

Okres obserwacji dostępnych badań klinicznych był zbyt krótki do oceny wpływu wieku. Wykorzystano więc dane dotyczące wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski [47].

Tabela 16. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,975	0,960
25-34	0,966	0,958
35-44	0,946	0,942
45-54	0,916	0,891

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
55-64	0,852	0,870
65-74	0,831	0,802
75+	0,767	0,712

Korektę wagi użyteczności z przyczyn starzenia się kohorty uwzględniono w analizie podstawowej opierając się na średnich wagach użyteczności osób będących w danej grupie wieku. W analizie wrażliwości uwzględniono intra- i ekstrapolowane wagi użyteczności (tj. wagi określone dla każdego wieku pacjenta na podstawie dopasowanego modelu regresji).

3.5.7. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskонтowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.8. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

Model zawiera nowe funkcje tablic dynamicznych. Może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla kompilacji Microsoft 365).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) oraz aktualnych schematów postępowania wśród dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED]

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano istotnych kategorii kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniu DESTINY-Breast04, [41], przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

Koszt pozostałych leków określono na poziomie: średniego kosztu refundowanych leków w Polsce w marcu 2024 roku [86] (dane dostępne w czerwcu 2024 roku), średniego kosztu refundowanych leków w 2023 roku [42], [43] (tylko w przypadku leków zawierających nab-paklitaxsel lub sacytuzumab gowitekan), limitu finansowania tamoksifenu [37] lub kosztu erybuliny na rynku prywatnym (przegląd zasobów internetowych [63]; tylko analiza wrażliwości).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [29], [64]-[73], [75].

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Ww. dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie

wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze: „PL_Data”, „Set_Costs” i „Set_Drug_Adm_costs”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] w Polsce. Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w październiku 2023 roku i zaktualizowano w czerwcu 2024 roku.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Dane PL” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 17. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Grupa	Kod produktu	Nazwa	Koszt	Źródło
-	5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	[71]
-	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu		[71]
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	[71]
-	5.08.08.0000184	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu	4 845,00 PLN	[72]
-	5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi	3 273,00 PLN	[72]
-	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*	557,00 PLN	[70]
-	5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00 PLN	[70]
-	5.03.00.0000090	radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - badanie spoczynkowe	370,00 PLN	[64]
W17	5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	104,00 PLN	[29], [65]
-	5.03.00.0000115	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274,00 PLN	[64]
W31	5.30.00.0000031	W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	82,00 PLN	[65]
PPW1	5.34.00.0000011	PPW1 Świadczenie pielęgniarki lub położnej 1	17,00 PLN	[65]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00 PLN	[65]
S07	5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00 PLN	[66]

Grupa	Kod produktu	Nazwa	Koszt	Źródło
S05	5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862,00 PLN	[66]
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[65]
F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830,00 PLN	[66]
A31	5.51.01.0001031	Choroby nerwów obwodowych	1 771,00 PLN	[66]
D48	5.51.01.0004048	Zapalenie płuc	1 602,00 PLN	[66]
E57	5.51.01.0005057	Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	2 952,00 PLN	[66]
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988,00 PLN	[66]
-	5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 PLN	[69]

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków przedstawione poniżej.

Tabela 18. Uwzględnione koszty jednostkowe leków. W PLN.

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostkowy	Źródło
<i>Capecitabine</i>	1 mg	0,0028 PLN	[86]
<i>Eribulin</i>	1 mg	2 511,3636 PLN	2 100 PLN za 0,88 mg erybuliny (nierefundowany) [63]
<i>Gemcitabine</i>	1 mg	0,0493 PLN	[86]
<i>Paclitaxel</i>	1 mg	0,3624 PLN	[86]
<i>Nab-paclitaxel</i>	1 mg	7,3100 PLN	Inne wskazanie [42], [43]
<i>Sacituzumab govitecan</i>	1 mg	19,2757 PLN	[42], [43]
<i>Vinorelbine</i>	1 mg	2,0398 PLN	[86]
<i>Fulvestrant</i>	1 mg	0,4161 PLN	[86]
<i>Epirubicin</i>	1 mg	1,9496 PLN	[86]
<i>Carboplatin</i>	1 mg	0,2174 PLN	[86]
<i>Tamoxifen</i>	1 mg	0,0252 PLN	1036,0, Tamoxifenum [37]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej od 1 listopada 2023 roku grupy limitowej „1082.2, Trastuzumab derukstekan” (por. rozdział 2.1).

[REDACTED]

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji (stan prawny w czerwcu 2024 roku) [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

3.6.3. KOSZT KOMPARATORÓW

Koszt chemioterapii jednolekowej uwzględnionej w analizie podstawowej jako komparator (winorelbina, kapecytabina, gemcytabina, paklitaksel) określono na podstawie średniego kosztu mg tych substancji czynnych w marcu 2024 roku wg komunikatu NFZ [86]; koszt sacytuzumabu gowitekanu określono na podstawie średniego kosztu 1 mg tej substancji czynnej w 2023 roku [42], [43] (dane w rozdziale 3.6.1.).

Uwzględniając planowane dawkowanie każdego z komparatorów (rozdział 2.2.), odsetek wykorzystania chemioterapii (rozdział 2.2.), wysokość RDI (rozdział 2.2.), charakterystykę pacjentów (masa lub powierzchnia ciała; rozdział 2.3.) określono średni koszt leczenia z wykorzystaniem poszczególnych komparatorów w cyklu. Wyniósł on 341,38 PLN w przypadku chemioterapii jednolekowej oraz 20 775,30 PLN w przypadku sacytuzumabu gowitekanu.

W następnej kolejności ww. koszt został włączony do modelu, ważony odsetkiem pacjentów kontynuujących leczenie (TTD; por. rozdział 3.5.1.) i zdyskontowany.

3.6.4. KOSZT WYDAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA

Przy ocenie kosztu monitorowania leczenia wykorzystano założenia analizy ekonomicznej uprzednio przedkładanej AOTMiT (wnioskowana technologia w leczeniu HER2+ raka piersi) [99].

Przy ocenie kosztu monitorowania chemioterapii uwzględniono koszt produktu rozliczeniowego 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (270,40 PLN) co dwa miesiące (93,28 PLN/cykl) oraz koszt ryczałtu za diagnostykę w programie w przypadku wnioskowanej technologii oraz sacytuzumabu gowitekanu [72]. Uwzględniono następujące produkty rozliczeniowe:

- 5.08.08.0000184 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu” (4 845,00 PLN/rok) [72] w przypadku sacytuzumabu gowitekanu
- 5.08.08.0000014 „Diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi” (3 273,00 PLN/rok) [72] w przypadku wnioskowanej technologii

Koszt podawania określono na podstawie porad ambulatoryjnych lub jednodniowych hospitalizacji w zakresie świadczeń z chemioterapii lub programu lekowego.

W przypadku leków doustnych przyjęto jedną poradę ambulatoryjną (5.08.05.0000172 „kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”, 313 PLN [70] [przyjęto produkt o wyższej wycenie [70] z uwagi na niski koszt monitorowania] lub 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” 108,16 PLN [71]) na cykl; w przypadku leków podawanych dożylnie przyjęto hospitalizację jednodniową rozliczaną w ramach produktów: 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (557 PLN) [70] lub 5.08.07.0000003 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN) [71].

W przypadku wnioskowanej technologii hospitalizacje jednodniową uwzględniono wyłącznie przy pierwszym podaniu. Mając na uwadze znacznie lepszy profil bezpieczeństwa względem komparatorów [41], stosunkowo krótki okres infuzji (możliwość skrócenia do 30 min. [57]) oraz brak dodatkowych wymagań w zakresie monitorowania pacjenta po infuzji (Enhertu® [57] vs Trodelvy® [124]) w przypadku drugiego i kolejnych podań wnioskowanej technologii uwzględniono koszt na poziomie kosztu produktu

nr 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” 108,16 PLN [71]).

Uwzględniając ww. założenia oraz dawkowanie opisane w rozdziale koszt podawania i monitorowania leczenia w cyklu określono na poziomie:

- 674,90 PLN w 1. cyklu oraz 296,34 PLN w przypadku produktu Enhertu®;
- 1 415,20 PLN w każdym cyklu w przypadku chemioterapii;
- 1 252,00 PLN w każdym cyklu w przypadku sacytuzumabu gowitekanu.

3.6.5. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy uwzględnieniu założeń analizy ekonomicznej uprzednio przedkładanej AOTMiT (wnioskowana technologia w leczeniu HER2+ raka piersi) [99].

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+.

	Koszt (NFZ)	Opis i źródła danych
Zmniejszona liczba neutrofilii	75,00 PLN	W12; 5.30.00.0000012; W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; [65], [99]
Niedokrwistość	417,00 PLN	S07; 5.51.01.0016007; Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni; [66], [99]
Zmniejszenie liczby białych krwinek	75,00 PLN	W12; 5.30.00.0000012; W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; [65], założenie
Zmniejszona liczba płytek krwi	75,00 PLN	W12; 5.30.00.0000012; W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; [65], założenie
Gorączka neutropeniczna	9 862,00 PLN	S05; 5.51.01.0016005; Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni; [66], [99], założenie
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	44,00 PLN	W11; 5.30.00.0000011; W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu; [65], [99]
Mdłości	1 830,00 PLN	F46; 5.51.01.0006046; Choroby jamy brzusznej; [66], [99], założenie
Neuropatia obwodowa	1 771,00 PLN	A31; 5.51.01.0001031; Choroby nerwów obwodowych; http://jgp.uhc.com.pl ; [66]
Zmniejszony apetyt	75,00 PLN	W12; 5.30.00.0000012; W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; [65], założenie
Zmęczenie	75,00 PLN	W12; 5.30.00.0000012; W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; [65], założenie
Astenia	75,00 PLN	W12; 5.30.00.0000012; W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; [65], założenie
Zwiększona aminotransferaza alaninowa	75,00 PLN	W12; 5.30.00.0000012; W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; [65], [99], założenie
Zwiększona transaminaza asparaginianowa	75,00 PLN	W12; 5.30.00.0000012; W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; [65], [99], założenie

	Koszt (NFZ)	Opis i źródła danych
Śródmiąższowa choroba płuc	1 602,00 PLN	D48; 5.51.01.0004048; Zapalenie płuc ; [66], [99], założenie
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory	2 952,00 PLN	E57; 5.51.01.0005057; Choroba niedokrwienności serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw; [66], [99], założenie
Zmniejszona liczba limfocytów	75,00 PLN	W12; 5.30.00.0000012; W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; [65], założenie
Zwiększona transferaza gamma-glutamylowa	75,00 PLN	W12; 5.30.00.0000012; W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu; [65], założenie
Neutropenia	2 988,00 PLN	S06; 5.51.01.0016006; Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia; [66], [99], założenie

3.6.6. KOSZT KOLEJNYCH LINII LECZENIA

Koszt kolejnych linii leczenia określono z wykorzystaniem analogicznych założeń i wartości parametrów jak w przypadku kosztu chemioterapii jednolekowej stanowiącej komparator (por. rozdziały 3.6.1., 3.6.3. i 3.6.4.).

Szczegółowe informacje, w tym odsetek wykorzystania i dawkowanie poszczególnych schematów kolejnych linii leczenia przedstawiono w rozdziale 3.5.2.

3.6.7. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

W analizie uwzględniono koszt standardowej opieki medycznej uwzględniającej konsultacje lekarskie i odrębne badania diagnostyczne (np. tomografia komputerowa).

Zarówno odsetek wykonywanych badań, jak i ich częstotliwości, określono na podstawie założeń modelu oryginalnego (warunki brytyjskie, w części uwzględniające założenia innych analiz brytyjskich [132], [133]). Zmodyfikowano wyłącznie sposób wyceny poszczególnych świadczeń celem dostosowania ich kosztu do warunków polskich.

Tabela 21. Koszt opieki standardowej.

	Koszt	Źródło	Liczba na cykl: PFS	Liczba na cykl: progresja
Konsultacja z lekarzem	75,00 PLN	W12 [65]	0,69	0,69
Pielęgniarka specjalistyczna	17,00 PLN	PPW1 [65]	0,69	0,69
Tomografia komputerowa	274,00 PLN	5.03.00.0000115 [64]	0,23	0,12*
Echokardiografia serca	104,00 PLN	W17 [29], [65]	0,08	0,04*
Wielobramkowa angiografia radioizotopowa (MUGA, ang. <i>multi-gated acquisition scan</i>)	370,00 PLN	5.03.00.0000090 [64]	0,03	0,02*

	Koszt	Źródło	Liczba na cykl: PFS	Liczba na cykl: progresja
Domowa wizyta	82,00 PLN	W31 [65]	0,46	0,46
Pomoc społeczna	0,00 PLN	założenie	0,69	0

* połowa częstotliwości w stanie „PFS”

Wypadkowy koszt opieki standardowej w cyklu wyniósł 183,64 PLN w stanie „PFS” oraz 142,42 PLN w stanie „Progresja”.

3.6.8. KOSZT OPIEKI KOŃCA ŻYCIA

Koszt opieki końca życia określono na podstawie założeń analizy ekonomicznej uprzednio przedkładanej AOTMiT (wnioskowana technologia w leczeniu HER2+ raka piersi) [99]. Uwzględniono koszt opieki na poziomie 446,71 PLN [99], przy czym mając na uwadze horyzont czasowy analizy, obejmujący czas trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, należy stwierdzić brak istotnego wpływu tej kategorii kosztowej na wyniki niniejszej analizy.

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz dwukrotnie wyższych niż w analizie podstawowej przy ocenie wpływu, dopełniającego do poprzedniego scenariusza, wzrostu stóp dyskontowych (testując w scenariuszach zmianę $\pm 100\%$ wartości podstawowych).

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczone tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Horyzont czasowy: 10 - 30 lat	10 lat
DSA 02		30 lat
DSA 03	Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$	-100% (0% stopy)
DSA 04		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 05	Charakterystyki pacjentów (wiek, % kobiet, masa ciała, pow. ciała): 95% CI	95% LCI
DSA 06		95% UCI
DSA 07	Pomiń erybulinę i nab-paklitaksel	
DSA 08	Uwzględnij winorelbinę w miejsce erybuliny i nab-paklitakselu	
DSA 09	Uwzględnij erybulinę (koszt, rynek prywatny [63]) i nab-paklitaksel (cena wg [42], [43])	
DSA 10	RDI dla Enhertu® uwzględniający redukcję dawki i opóźnienia w badaniu DB04	
DSA 11	Brak bazowego ryzyka zgonu (populacja generalna)	
DSA 12	Brak korekty połowy cyklu	
DSA 13	Z kosztem niewykorzystanej części fiolki/ampułki	
DSA 14	CADTH: długość leczenia (TTD) na poziomie PFS	
DSA 15	Koszt zdarzeń niepożądanych: $\pm 100\%$	-100% (pominięty)
DSA 16		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 17	Ryzyko zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI
DSA 18		95% UCI
DSA 19	Koszt podawania i monitorowania leczenia: $\pm 100\%$	-100% (pominięty)
DSA 20		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 21	Koszt komparatorów, leków kolejnej linii: $\pm 25\%$	-25%
DSA 22		+25%
DSA 23	Wagi użyteczności: 95% CI	95% LCI
DSA 24		95% UCI
DSA 25	Koszty jednostkowe - opieka w stanach: $\pm 100\%$	-100% (pominięty)
DSA 26		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 27	Koszty jednostkowe - opieka końca życia: $\pm 100\%$	-100% (pominięty)
DSA 28		+100% (dwukrotnie wyższy)
DSA 29	Zużycie zasobów opieki w stanach: 95% CI	95% LCI
DSA 30		95% UCI
DSA 31	Z dodatkową zmianą jakości życia z przyczyn zdarzeń niepożądanych	
DSA 32	Intra- i ekstrapolowane wagi użyteczności populacji generalnej	
DSA 33	% leczonych w kolejnych liniach: 95% CI	95% LCI
DSA 34		95% UCI
DSA 35	CADTH: % leczonych w kolejnych liniach = 80,3%	
DSA 36	Pominięcie kosztu kolejnych linii	
DSA 37	Alternatywne zestawy wag użyteczności	Lloyd 2006 [135]
DSA 38		Erybulina – ocena NICE [132]
DSA 39		[101], [103]
DSA 40		[102]
DSA 41		[104]
DSA 42		[114]
DSA 43		[115]

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczone tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 44		[117]
DSA 45	CADTH: wagi takie same chemioterapii	
DSA 46	Alternatywne rozkłady OS	
DSA 47		
DSA 48		
DSA 49		
DSA 50		
DSA 51		
DSA 52		
DSA 53	Alternatywne rozkłady PFS	
DSA 54		
DSA 55		
DSA 56		
DSA 57		
DSA 58		
DSA 59		
DSA 60	Alternatywne rozkłady TTD - Enhertu®	
DSA 61		
DSA 62		
DSA 63		
DSA 64		
DSA 65		
DSA 66		
DSA 67	Alternatywne rozkłady TTD - chemioterapia	
DSA 68		
DSA 69		
DSA 70		
DSA 71		
DSA 72		
DSA 73		
DSA 74		
DSA 75		

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przy parametrach, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności (np. kosztów jednostkowych dla których nie zidentyfikowano opcjonalnych wartości) przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości podstawowej. 95% CI dla tych wartości określa zakres zmienności na poziomie około $\pm 50\%$ wartości podstawowej. Dodatkowo testowano te parametry w zakresie $\pm 1000\%$ wartości podstawowej w celu zbadania ich wpływu na wnioski.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp

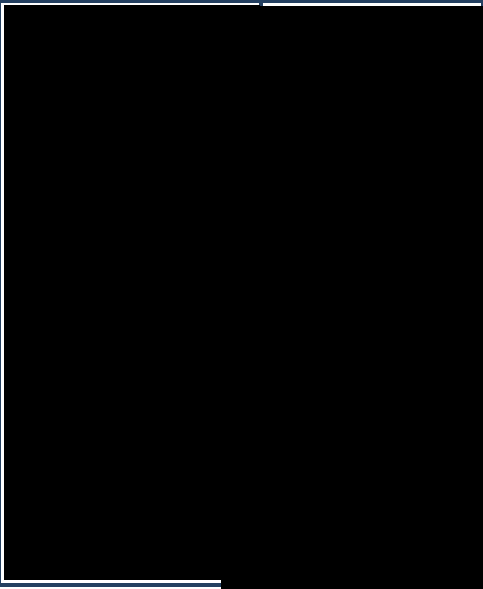
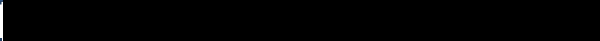
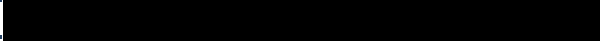
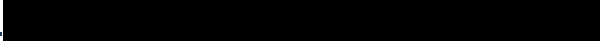

dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w modelach analiz ekonomicznych).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 23. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)					Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz					Wytyczne AOTMI [1]
Próg opłacalności	190 380 PLN za dodatkowy QALY					Wytyczne AOTMI [1]
Komparatory	HR+/HR-: chemioterapia jednolekowa HR-: sacytuzumab gowitekanu					APD [40], AK [41]
Dodatkowy efekt zdrowotny wnioskowanej technologii	Vs chemioterapia jednolekowa: PFS, OS, TTD, wagi użyteczności, ryzyko zdarzeń niepożądanych Vs sacytuzumab gowitekanu: ryzyko zdarzeń niepożądanych					DESTINY-Breast04, porównanie pośrednie [41]
Technika analityczna	Vs chemioterapia jednolekowa: analiza kosztów-użyteczności Vs sacytuzumab gowitekanu: analiza minimalizacji kosztów					Wytyczne AOTMI [1], DESTINY-Breast04, porównanie pośrednie [41]
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni (20 lat, ██████ zgonów)					Wytyczne AOTMI [1], Założenia, DESTINY-Breast04 (ekstrapolacja OS), [46]
Model	██ Cykl: 21 dni, korekta połowy cyklu: tak					Wytyczne AOTMI [1]
Cena Enhertu® (100 mg)	██ ██					Wnioskodawca
Dawkowanie						DESTINY-Breast04, założenia, ChPL Enhertu® [57], ChPL Trodelvy [124]
	██ ██	% w grupie chemioterapii	Planowane dawkowanie (RDI=100%)	RDI (redukcja dawki, opóźnienia)	Długość okresu leczenia	
	Sacytuzumab gowitekanu	-	10 mg/kg m.c. i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego	██	██	

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
	Kapecytabina	20,1%	1 250 mg/m ² pow. ciała p.o. x2 na dobę w dniach 1-14 cyklu 21-dniowego	
	Erybulina	51,1%	1,4 mg mesylanu erybuliny (1,23 mg erybuliny) na m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego	
	Gemcytabina	10,3%	1 200 mg/m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego	
	Paklitaksel	8,2%	80 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień	
	Nab-paklitaksel	10,3%	260 mg/m ² pow. ciała i.v. co 21 dni	
	Winorelbina	W miejsce erybuliny i nab-paklitakselu (61,4%)	60 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień	
Wyjściowa charakterystyka pacjentów	Pełna populacja badania DESTINY-Breast04 (HR+ i HR-)			DESTINY-Breast04
			Wartość	
	Wejściowy wiek (zakres), lata			
	Średnia masa ciała (zakres), kg			
	Średnia powierzchnia ciała (zakres), m²			
Odsetek mężczyzn				
Perspektywa ekonomiczna	Płatnika publicznego = wspólna (płatnik publiczny + pacjenci)			Wytyczne AOTMiT [1]

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło	
Długość stosowania leków	Do progresji, zgonu lub zakończenia leczenia z innych przyczyn (np. zdarzenia niepożądane) Ocena na podstawie TTD z badania DESTINY-Breast04 (pacjenci HR+ i HR-)			ChPL Enhertu® [57], DESTINY-Breast04	
	Modele parametrycznego przeżycia:				
		Trastuzumab derukstekan	Chemioterapia		
	Model				
Parametr skali					
Parametr kształtu					
Kolejne linie leczenia	u 63,1% pacjentów po progresji w grupie wnioskowanej technologii (oraz sacytuzumabu gowitekanu) u 75,5% pacjentów po progresji w grupie chemioterapii			DESTINY-Breast04, założenia	
		Znormalizowany odsetek z pominięciem leków			Dawkowanie
		Grupa badana	Grupa kontrola		
	Kapecytabina	19,9%	13,6%		1 250 mg/m ² pow. ciała p.o. x2 na dobę w dniach 1-14 cyklu 21-dniowego
	Erybulina	0,0%	0,0%		1,4 mg mesylanu erybuliny (1,23 mg erybuliny) na m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego
	Gemcytabina	15,4%	17,7%		1 200 mg/m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego
	Paklitaksel	22,6%	15,0%		80 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień
	Winorelbina	11,3%	21,1%		60 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień
	Fulwestrant	14,5%	14,3%		500 mg na cykl
	Epirubicyna	4,5%	4,1%		100 mg/m ² pow. ciała i.v. na cykl
Karboplatyna	8,6%	12,2%	400 mg/m ² pow. ciała i.v. na cykl		
Tamoksyfen	3,2%	2,0%	20 mg/d		

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
Ryzyko zgonu	OS z badania DESTINY-Breast04 + ryzyko osoby z populacji generalnej Polski [46]			
	Modele parametryczne przeżycia:			
		Trastuzumab derukstekan	Chemioterapia	
	Model			
Parametr skali				
Parametr kształtu				
Ryzyko progresji choroby	Modele parametryczne przeżycia:			
		Trastuzumab derukstekan	Chemioterapia	
	Model			
	Parametr skali			
Parametr kształtu				
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które występowały w badaniu DESTINY-Breast04 z częstotliwością wynoszącą co najmniej 2% w którejś z ramion badania oraz takie które są uznane za związane ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu			
		Trastuzumab derukstekan	Chemioterapia	Sacytuzumab gowitekanu
	Zmniejszona liczba neutrofilii	7,60%	27,90%	51,16%
	Niedokrwistość	30 (8,1%)	8 (4,7%)	7,75%
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	24 (6,5%)	33 (19,2%)	10,08%
	Zmniejszona liczba płytek krwi	19 (5,1%)	1 (0,6%)	0,78%
	Gorączka neutropeniczna	0,30%	2,30%	5,81%
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0,00%	4,10%	0,00%
Mdłości	17 (4,6%)	0 (0%)	2,71%	
				DESTINY-Breast04, ASCENT [41]

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
	Neuropatia obwodowa	0,00%	2,30%	0,00%
	Zmniejszony apetyt	9 (2,4%)	2 (1,2%)	1,55%
	Zmęczenie	28 (7,5%)	8 (4,7%)	3,10%
	Astenia	1,90%	2,90%	0,78%
	Zwiększona aminotransferaza alaninowa	12 (3,2%)	14 (8,1%)	0,00%
	Zwiększona transaminaza asparaginianowa	3,20%	4,70%	0,00%
	Śródmiąższowa choroba płuc	12,10%	0,60%	0,00%
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory	5,10%	0,00%	0,00%
	Zmniejszona liczba limfocytów	5,10%	2,90%	0,00%
	Zwiększone transferaza gamma-glutamylowa	1,90%	2,90%	0,00%
	Neutropenia	6,20%	12,80%	0,00%
Wagi użyteczności	Regresja liniowa uogólniona z efektami losowymi danych EG-5D			DESTINY-Breast04, [47]
		trastuzumab derukstekan (95% CI)	chemioterapia (95% CI)	
	Progresja			
	PFS			
Uwzględniono wpływ starzenia na jakość życia zgodnie z danymi dla populacji polskiej				
Koszt leków	Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostkowy	Źródło
	<i>Capecitabine</i>	1 mg	0,0028 PLN	[86]
	<i>Eribulin</i>	1 mg	2 511,3636 PLN	2 100 PLN za 0,88 mg erybuliny (nierefundowany) [63]
	<i>Gemcitabine</i>	1 mg	0,0493 PLN	[86]
	<i>Paclitaxel</i>	1 mg	0,3624 PLN	[86]

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)				Źródło																		
	<i>Nab-paclitaxel</i>	1 mg	7,3100 PLN	Inne wskazanie [42], [43]																			
	<i>Sacituzumab govitecan</i>	1 mg	19,2757 PLN	[42], [43]																			
	<i>Vinorelbine</i>	1 mg	2,0398 PLN	[86]																			
	<i>Fulvestrant</i>	1 mg	0,4161 PLN	[86]																			
	<i>Epirubicin</i>	1 mg	1,9496 PLN	[86]																			
	<i>Carboplatin</i>	1 mg	0,2174 PLN	[86]																			
	<i>Tamoxifen</i>	1 mg	0,0252 PLN	1036.0, Tamoxifenum [37]																			
Koszt monitorowania	Chemioterapia: 93,28 PLN/cykl (5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” co 2 mies.) Program lekowy – Sacytuzumab govitecanu: 5.08.08.0000184 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu govitecanu” (4 845,00 PLN/rok) Program lekowy – Wnioskowana technologia: 5.08.08.0000014 „Diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi” (3 273,00 PLN/rok)				[72], [99]																		
Koszt podawania	Leki doustne: 5.08.05.0000172 „kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”, 313 PLN/cykl Chemioterapia dożylna: 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (557 PLN za dzień podania) Program lekowy – Sacytuzumab govitecanu: „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN za dzień podania) Program lekowy – Wnioskowana technologia: pierwsze podanie - „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN za dzień podania); kolejne podawania - 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” 108,16 PLN za dzień podania				[70], [71], [99], założenia																		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt (NFZ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zmniejszona liczba neutrofilii</td> <td>75,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Niedokrwistość</td> <td>417,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszenie liczby białych krwinek</td> <td>75,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszona liczba płytek krwi</td> <td>75,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gorączka neutropeniczna</td> <td>9 862,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa</td> <td>44,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Mdłości</td> <td>1 830,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Neuropatia obwodowa</td> <td>1 771,00 PLN</td> </tr> </tbody> </table>					Koszt (NFZ)	Zmniejszona liczba neutrofilii	75,00 PLN	Niedokrwistość	417,00 PLN	Zmniejszenie liczby białych krwinek	75,00 PLN	Zmniejszona liczba płytek krwi	75,00 PLN	Gorączka neutropeniczna	9 862,00 PLN	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	44,00 PLN	Mdłości	1 830,00 PLN	Neuropatia obwodowa	1 771,00 PLN	[65], [66], http://jgp.uhc.com.pl, [99], założenia
	Koszt (NFZ)																						
Zmniejszona liczba neutrofilii	75,00 PLN																						
Niedokrwistość	417,00 PLN																						
Zmniejszenie liczby białych krwinek	75,00 PLN																						
Zmniejszona liczba płytek krwi	75,00 PLN																						
Gorączka neutropeniczna	9 862,00 PLN																						
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	44,00 PLN																						
Mdłości	1 830,00 PLN																						
Neuropatia obwodowa	1 771,00 PLN																						

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)		Źródło
	Zmniejszony apetyt	75,00 PLN	
	Zmęczenie	75,00 PLN	
	Astenia	75,00 PLN	
	Zwiększona aminotransferaza alaninowa	75,00 PLN	
	Zwiększona transaminaza asparaginianowa	75,00 PLN	
	Śródmiąższowa choroba płuc	1 602,00 PLN	
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory	2 952,00 PLN	
	Zmniejszona liczba limfocytów	75,00 PLN	
	Zwiększone transferaza gamma-glutamylova	75,00 PLN	
	Neutropenia	2 988,00 PLN	
Koszt dodatkowe opieki medycznej	Stan „PFS”: 183,64 PLN/cykl Stan „Progresja”: 142,42 PLN/cykl		Model oryginalny (dane brytyjskie), [132], [133], Katalogi NFZ [29], [64], [65], założenia
Koszt opieki końca życia	446,71 PLN/zgon		[99], założenia

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Enhertu® w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-Low, w horyzoncie trwania życia pacjenta (20 lat), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 20 lat).

		Enhertu®	Chemioterapia	Trodelvy®	Vs chemioterapia	Vs Trodelvy
Dalsza oczekiwana długość życia, lata (niezdyskontowane)	bez progresji choroby	1,45	0,76	1,45	0,69 (+92%)	0,00
	całkowita	3,16	2,33	3,16	0,84 (+36%)	0,00
Lata życia	bez progresji choroby	1,35	0,73	1,35	0,63	0,00
	całkowita	2,82	2,12	2,82	0,71	0,00
Lata życia skorygowane o jakość, QALY	bez progresji choroby	1,15	0,59	1,15	0,55	0,00
	całkowita	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
Koszt leków						
Koszt podawania i monitorowania						
Koszt kolejnych linii leczenia						
Koszt opieki końca życia						
Koszt zdarzeń niepożądanych						
Koszt opieki w stanach klinicznych	przed progresją					
	po progresji					
Sumaryczny koszt						
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, ICUR						
Progowe ceny produktu leczniczego Enhertu®						

* tj. w koszcie leczenia Trodelvy 10 pacjentów można sfinansować leczenie Enhertu u 16 pacjentów

W ramach modelowania wyników zdrowotnych opartego na dostępnych wynikach badań klinicznych DESTINY-Breast04 [120] wykazano, że zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w miejsce chemioterapii jednolekowej powoduje (wartości niezdyktowane):

- przedłużenie średniej długości życia bez progresji choroby o 0,7 roku (tj. o 92% długości życia pacjentów w grupie komparatora – prawie dwukrotnie) oraz;
- przedłużenie średniej długości życia chorych o 0,8 roku (tj. o 36% długości życia pacjentów w grupie komparatora – o około jedną trzecią).

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-Low rakiem piersi w horyzoncie trwania życia (20 lat) jest:

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez progresji choroby względem chemioterapii jednolekowej o 0,63 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem chemioterapii jednolekowej o 0,71 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem chemioterapii jednolekowej o 0,67 roku;

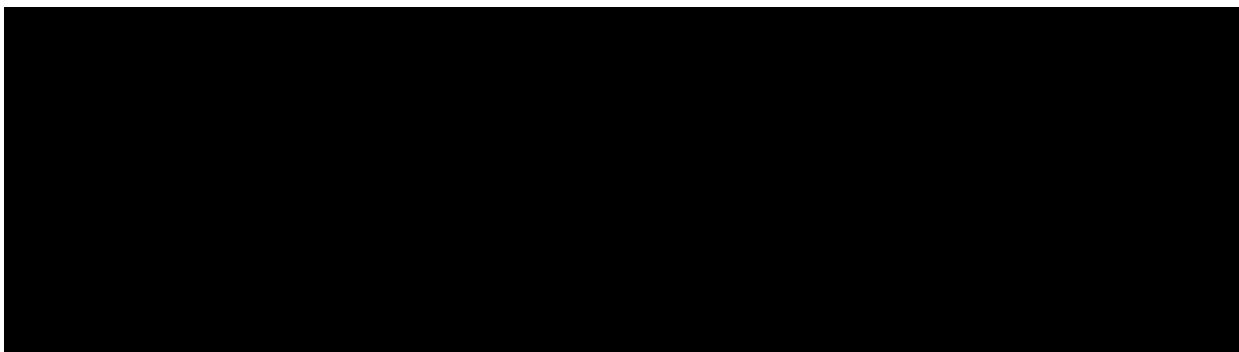
Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

(190 380 PLN za dodatkowy QALY).

W ramach analizy minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest:

- związane z takimi samymi efektami klinicznymi, tj. taką samą skutecznością jak stosowanie sacytuzumabu gowitekanu;

Inkrementalna zmiana całkowitych kosztów stosowania porównywanych technologii w horyzoncie trwania życia (20 lat) wyniosła:



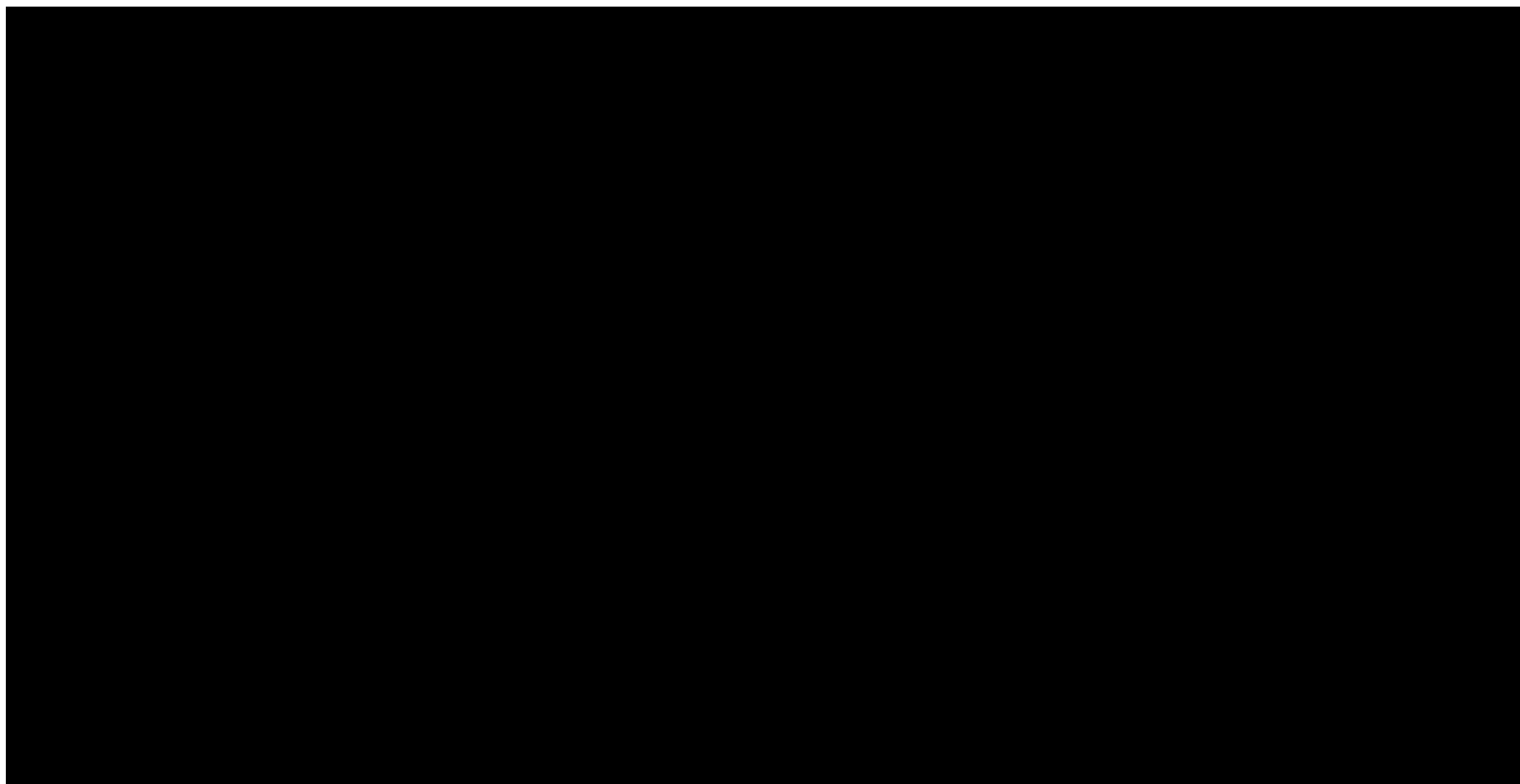
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

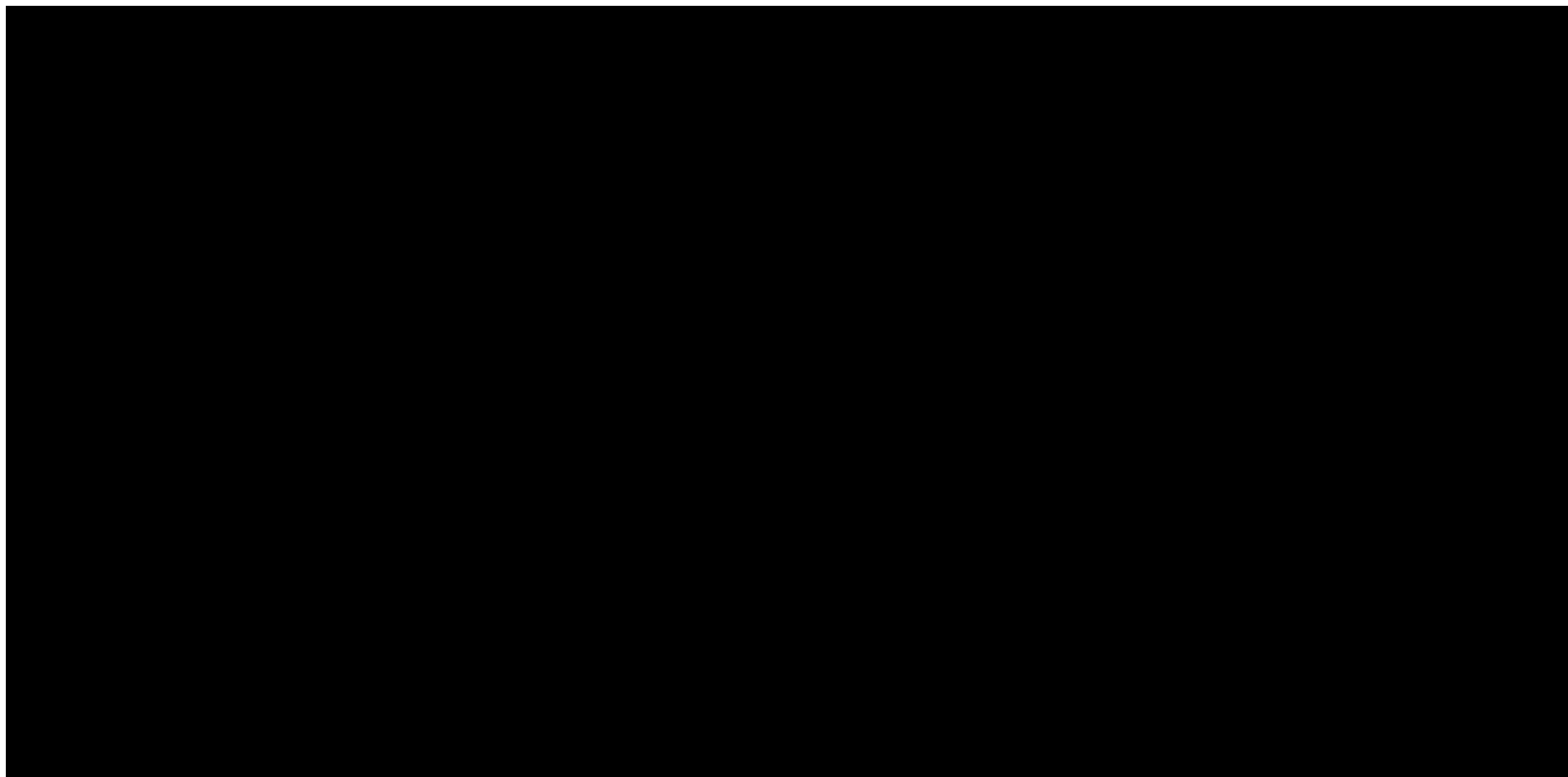
4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

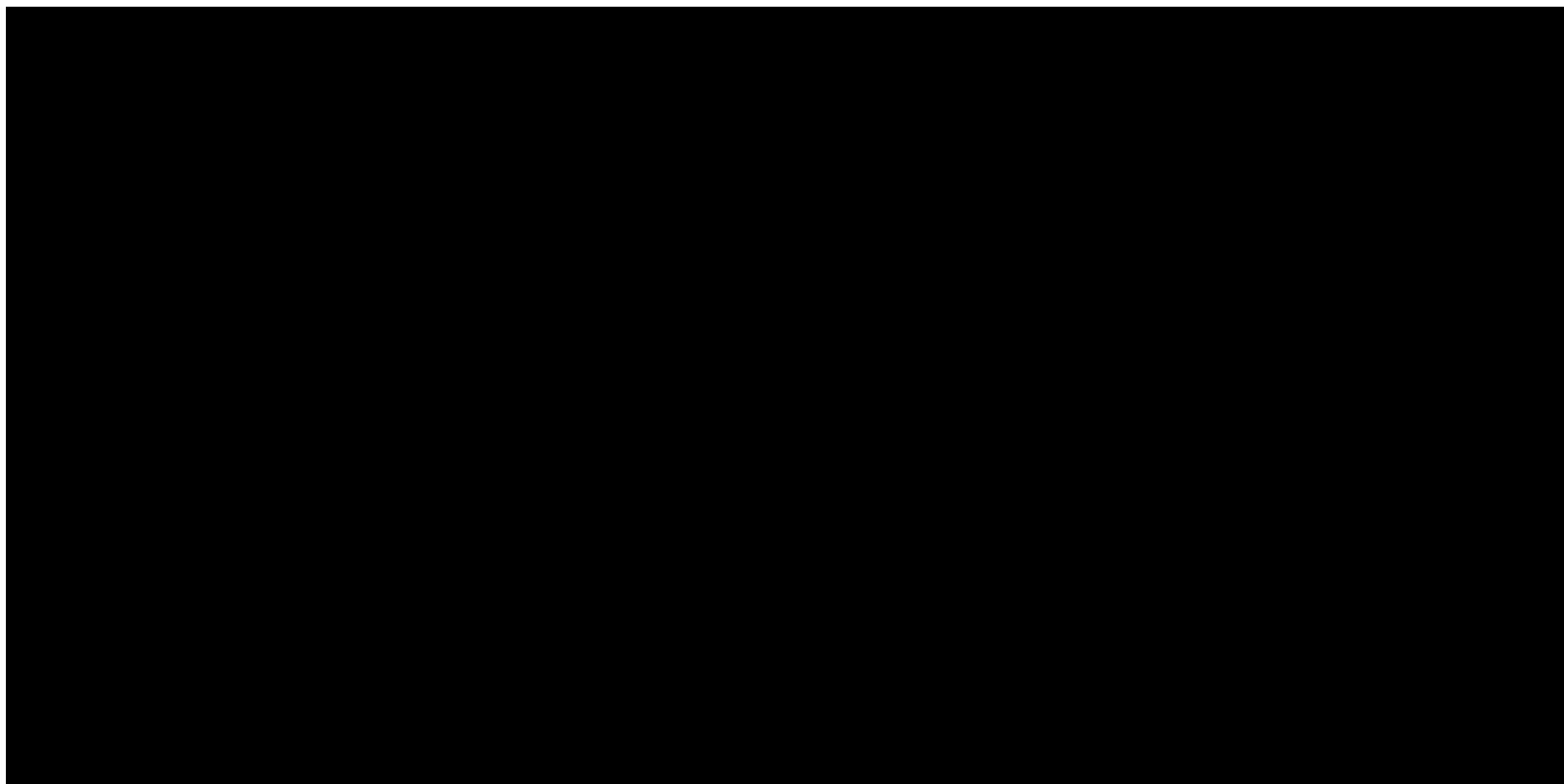
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_CUA” i „SA_CUA_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

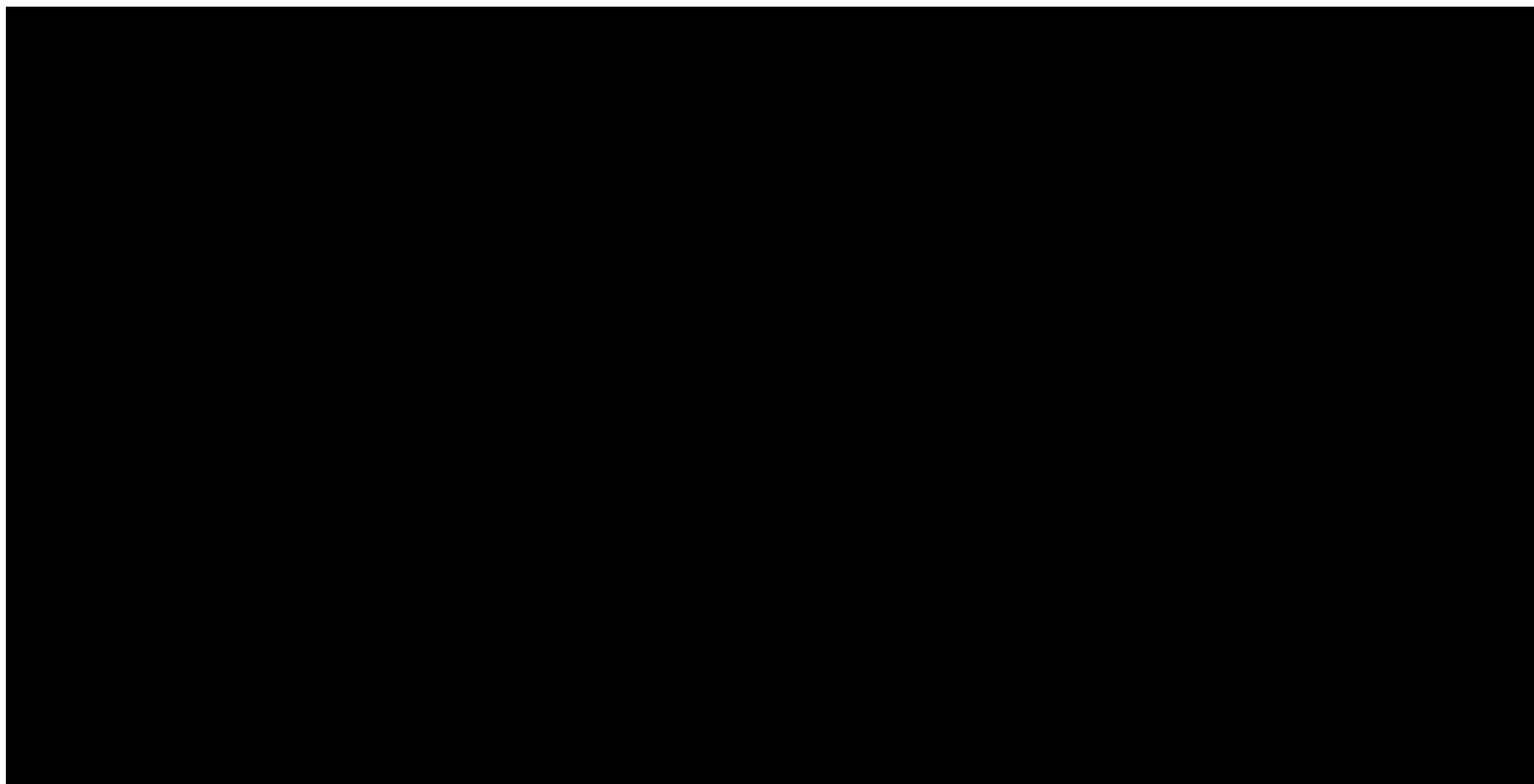
Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (dla porównania z chemioterapią) lub inkrementalnej korzyści monetarnej netto (subpopulacja raka HR-, dla porównania z sacytuzumabem gowitekanu) przedstawiono poniżej.

Przerywaną, czerwoną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość w przypadku porównania z chemioterapią oraz inkrementalną korzyść netto na poziomie 0 PLN w przypadku porównania z sacytuzumabem gowitekanu (przy takich samych efektach zdrowotnych inkrementalna korzyść monetarna netto równa jest kosztowi inkrementalnemu z przeciwnym znakiem, tj. jest dodatnia, jeżeli wnioskowana technologia jest tańsza).









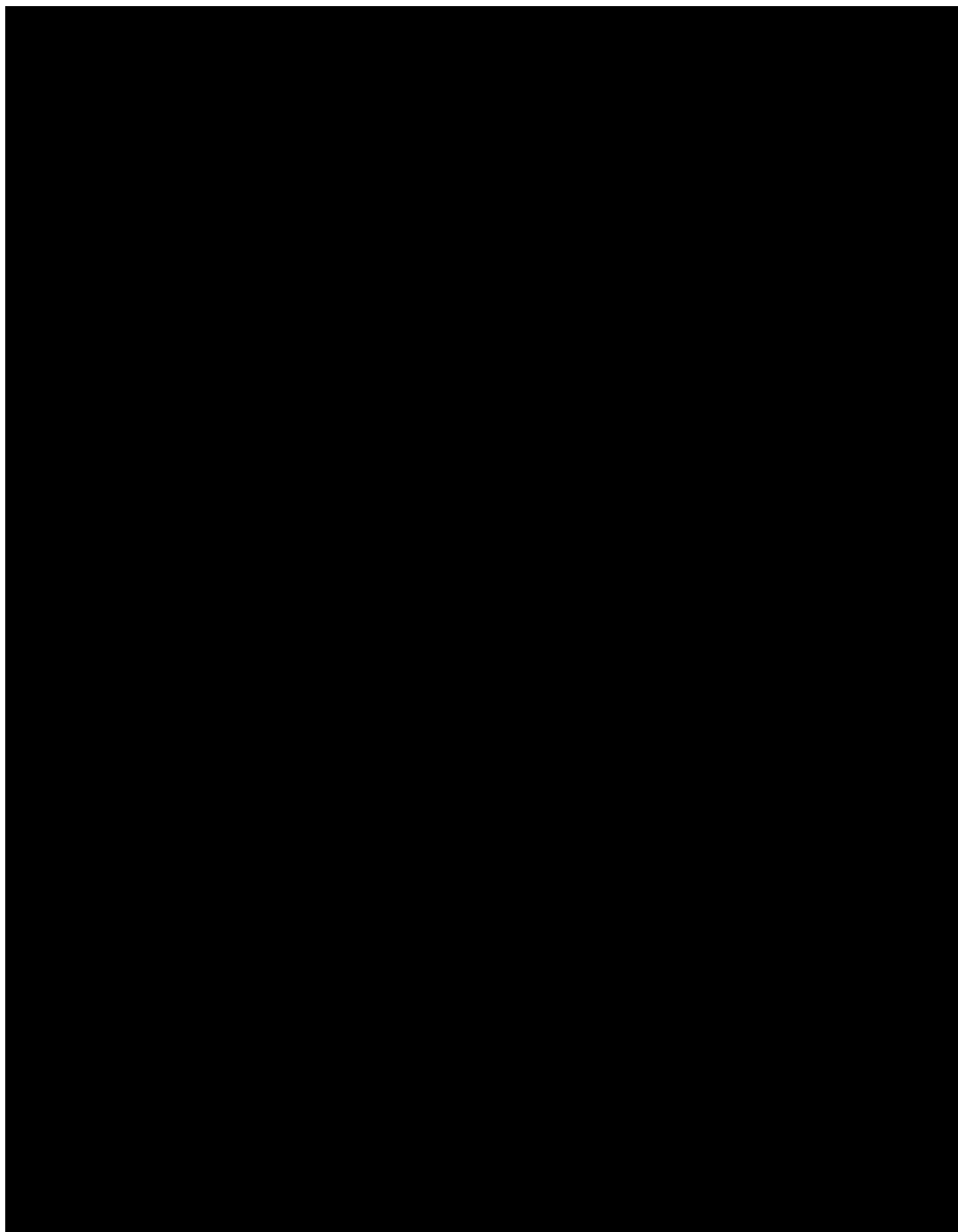
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej dla porównania z chemioterapią. [REDACTED]

Zaobserwowano wysoką stabilność wniosków w analizie wrażliwości dla porównania z sacytuzumabem gowitekanu. [REDACTED]

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.





5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak badań klinicznych bezpośrednio potwierdzających taką samą skuteczność, ale korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii względem sacytuzumabu gowitekanu [41]. Do ograniczeń badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w opracowaniu należą również pewne rozbieżności w populacji pacjentów włączonych do badania oraz populacji zgodnej wnioskiem refundacyjnym. Niemniej jednak aspekt ten z wysokim prawdopodobieństwem nie miał istotnego wpływu na wyniki [41]

Innym ograniczeniem tej analizy było to, że niektóre dane wejściowe modelu były oparte na założeniach ze względu na brak danych z badań lub odpowiednich publikacji. Na przykład odsetek wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w kolejnych liniach został określony na podstawie danych z badania klinicznego. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości wskazały, że aspekt ten testowany w szerokim zakresie niepewności nie ma istotnego wpływu na wnioski.

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (np. zależnego od odpowiedzi zużycia zasobów medycznych w długoterminowym horyzoncie czasowym). Niemniej jednak w analizie wrażliwości wykazano, że również ten aspekt nie ma istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 8 publikacji opisujących oceny ekonomiczne Enhertu® w analizowanym wskazaniu [101], [102], [103], [104], [114], [115], [116], [117].

Informacje na temat metod i wyników zidentyfikowanych analiz przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych.

	Metody	Wyniki	Komentarz
[101] (zgłoszony brak konfliktu interesów)	Technika: CUA, PSM (opisany jako model Markowa) Porównanie: Enhertu® vs chemioterapia Warunki: USA Dane kliniczne: opublikowane dane z DESTINY-Breast04 Wagi użyteczności: 0,85 i 0,52 (Lloyd et al., 2006; inne analizy ekonomiczne) Horyzont: 10 lat Stopy dyskontowe: 3%	Dodatkowe QALY: 0,47 ICUR: 317 494 USD	Tylko opublikowane dane z badania DESTINY-Breast04 krótszy horyzont czasowy inne wagi użyteczności inne warunki (koszty)
[102] (zgłoszony brak konfliktu interesów)	Technika: CUA, PSM Porównanie: Enhertu® vs chemioterapia Warunki: USA Dane kliniczne: opublikowane dane z DESTINY-Breast04 Wagi użyteczności: 0,70 i 0,50 (Lloyd et al., 2006; inne analizy ekonomiczne) Horyzont: 15 lat Stopy dyskontowe: 3%	Dodatkowe QALY: 0,543 ICUR: 296 873 USD	Tylko opublikowane dane z badania DESTINY-Breast04 krótszy horyzont czasowy inne wagi użyteczności inne warunki (koszty)
[103] (zgłoszony brak konfliktu interesów)	Technika: CUA, PSM Porównanie: Enhertu® vs chemioterapia Warunki: USA Dane kliniczne: opublikowane dane z DESTINY-Breast04 Wagi użyteczności: 0,85 i 0,52 (inne analizy ekonomiczne) Horyzont: 10 lat Stopy dyskontowe: 3%	Dodatkowe QALY: 0,451 ICUR: 346 572 USD	Tylko opublikowane dane z badania DESTINY-Breast04 krótszy horyzont czasowy inne wagi użyteczności inne warunki (koszty)
[104] (zgłoszony brak konfliktu interesów)	Technika: CUA, PSM Porównanie: Enhertu® vs chemioterapia Warunki: USA Dane kliniczne: opublikowane dane z DESTINY-Breast04 Wagi użyteczności: 0,830 i 0,443 (inne analizy ekonomiczne) Horyzont: 10 lat Stopy dyskontowe: 3%	Dodatkowe QALY: 0,794 ICUR: 83 892 USD	Tylko opublikowane dane z badania DESTINY-Breast04 krótszy horyzont czasowy inne wagi użyteczności inne warunki (koszty)
[114] (zgłoszony brak konfliktu interesów)	Technika: CUA, PSM Porównanie: Enhertu® vs chemioterapia Warunki: USA	Dodatkowe QALY: 0,317 ICUR: 307 751 USD	Tylko opublikowane dane z badania DESTINY-Breast04 krótszy horyzont czasowy

	Metody	Wyniki	Komentarz
	Dane kliniczne: opublikowane dane z DESTINY-Breast04 Wagi użyteczności: 0,715 i 0,443 (inne analizy ekonomiczne) Horyzont: 16 lat Stopy dyskontowe: 3%		inne wagi użyteczności inne warunki (koszty)
[115] (zgłoszony brak konfliktu interesów)	Technika: CUA, PSM Porównanie: Enhertu® vs chemioterapia Warunki: Chiny Dane kliniczne: opublikowane dane z DESTINY-Breast04 Wagi użyteczności: 0,843 i 0,6 (Paracha et al. 2016) Horyzont: 5 lat Stopy dyskontowe: 5%	Dodatkowe QALY: 0,31 ICUR: 336 026 USD	Tylko opublikowane dane z badania DESTINY-Breast04 krótszy horyzont czasowy inne wagi użyteczności inne warunki (koszty)
[116] (ocena modelu producenta; kanadyjska agencja HTA - CADTH)	Technika: CUA, PSM Porównanie: Enhertu® vs chemioterapia (winorelbina w miejsce niestosowanych leków z badania) Warunki: Kanada Dane kliniczne: indywidualne dane pacjentów z DESTINY-Breast04 Wagi użyteczności: DESTINY-Breast04 (funkcje gamma dla OS, PFS, TTD) Horyzont: 12 lat Stopy dyskontowe: 1,5%	Dodatkowe QALY: 0,63 (wnioskodawca) vs 0,55 (CADTH) ICUR: 210 047 CAD vs 303 924 CAD	Pominięto korzystny efekt leku na jakość życia i skrócono horyzont czasowy; inne warunki (koszty). <u>Sugestie CADTH:</u> - takie same użyteczności stanów, niezależnie od interwencji (pominięcie wpływu obniżonej jakości życia w grupie chemioterapii, modele mieszane potwierdzają ten wpływ) - horyzont czasowy 10 lat (>5% żyje) - TTD=PFS (pominięcie m.in. dyskontynuacji u 16,2% z powodu wystąpienia działań niepożądanych) - kolejne linie leczenia na poziomie 80,3% w obydwu grupach (przekracza częstość z badania)
[117] (zgłoszony brak konfliktu interesów)	Technika: CUA, PSM Porównanie: Enhertu® vs chemioterapia Warunki: USA, Chiny Dane kliniczne: opublikowane dane z DESTINY-Breast04 Wagi użyteczności: 0,76 i 0,52 (Lloyd et al., 2006, SELECT) Horyzont: dożywni Stopy dyskontowe: 3%	Dodatkowe QALY: 0,58 ICUR: 259 453 USD (USA), 87 646 USD (Chiny)	Tylko opublikowane dane z badania DESTINY-Breast04; krótszy horyzont czasowy inne wagi użyteczności

Liczba dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) mieściła się w zakresie od 0,31 [115] do 0,794 [104]. Większość analiz ekonomicznych oparta była na danych szczytanych z wykresów Kaplana-Meiera podczas gdy niniejsza analiza oparta była na indywidualnych danych pacjentów i analizach tych danych umożliwiających wiarygodną ocenę założeń modeli przeżycia bez progresji lub całkowitego przeżycia.

Wnioski z odnalezionych analiz są zgodne z wnioskami z niniejszej analizy. Jedyne odnalezione krytyczne uwagi dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego pochodziły z analizy ocenianej przez kanadyjską

agencję oceny technologii medycznych (CADTH) [116]; w ramach tej oceny eksperci CADTH potwierdzili poprawność struktury modelu oraz wskazali kilka preferowanych przez nich założeń.

Ekspert CADTH proponowali:

- takie same użyteczności stanów, niezależnie od interwencji. Aspekt ten pomija wpływ na jakość życia niekorzystnego profilu bezpieczeństwa w grupie chemioterapii czy dodatkowego efektu wnioskowanej technologii pod postacią wyższego odsetka odpowiadających pacjentów, które mogą przełożyć się na długoterminową poprawę stanu klinicznego pacjentów. Co więcej, analiza danych z badania potwierdziła wyższą jakość życia w grupie badanej;
- horyzont czasowy 10 lat. W ramach tego horyzontu czasowego więcej niż >5% pacjentów przeżyje zgodnie z wynikami przeprowadzonego modelowania. Horyzont ten testowano w analizie wrażliwości, w ramach której nie uzyskano odmiennych wyników od wyników analizy podstawowej;
- przyjęcie TTD na poziomie PFS. Aspekt ten wydaje się niezasadny ze względu na pominięcie m.in. dyskontynuacji leczenia Enhertu® w badaniu u 16,2% pacjentów z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zaprzestanie leczenia przed progresją);
- odsetek wykorzystania kolejnych linii leczenia w stanie „Progresja” na poziomie 80,3% w obydwu grupach. Jest to wartość, która przekracza częstość obserwowaną w badaniu klinicznym. Niemniej jednak, uwzględnienie tak wysokiego odsetka kolejnych linii leczenia w analizie wrażliwości nie spowodowało istotnych zmian wyników.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu Enhertu® w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2,

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe wskazują na istotną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w wyniku leczenia trastuzumabem derukstekanem [41]. Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych z analizowanej populacji obserwowana była zarówno w randomizowanym badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 (np. istotne przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego względem chemioterapii jednolekowej [41]), jak i w zidentyfikowanych źródłach o niższej wiarygodności [41].

Pomimo tego, że leczenie trastuzumabem derukstekanem było [REDACTED] pozwalało na uzyskanie lepszych wyników zdrowotnych wśród chorych z niekorzystnym rokowaniem. Modelowanie przeprowadzone na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04 pozwoliło określić, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu w miejsce chemioterapii jednolekowej pozwala prawie dwukrotnie przedłużyć średnie dalsze przeżycie pacjenta bez progresji choroby oraz o około 1/3 przedłużyć średnie dalsze przeżycie całkowite pacjenta z analizowanej populacji.

Co istotne, pomimo takiej samej skuteczności klinicznej stosowania trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekanu wśród pacjentów z subpopulacji HR-, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską

ekspresją HER2, [REDACTED] jest związane z istotną poprawą wyników zdrowotnych, [REDACTED]

W analizie podstawowej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym określono na poziomie:

[REDACTED]

Wyniki analizy minimalizacji kosztów leczenia dorosłych pacjentów HR-ujemnym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2, [REDACTED] (subpopulacja HR-) wykazały, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu w miejsce aktualnie refundowanego sacytuzumabu gowitekanu jest związane z:

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność trastuzumabu derukstekanu wśród pacjentów z niską ekspresją genu kodującego HER2, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej względem chemioterapii przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych i/lub pozwoli [REDACTED]

[REDACTED]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp czerwiec 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.

-
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2024).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2024 roku.
- [42] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024 za okres sty – gru 2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html>.
- [43] Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2023. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Viale G, Basik M, Niikura N, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO Open*. 2023;8(4):101615. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101615.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
-

- [55] Abbasvandi F, Bayat M, Akbari A, et al. Tumor characteristics and survival rate of HER2-low breast cancer patients: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):16719. Published 2023 Oct 4. doi:10.1038/s41598-023-43186-8
- [56] KRN, czerwiec 2024; <http://onkologia.org.pl/>.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Enhertu® . <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Enhertu@>
- [58] SEER, 10.2023; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>, https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=622&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&series=race&chk_race_8=8&hdn_sex=3&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on
- [59] Rogoża-Janiszewska E, Malińska K, Górski B, Scott RJ, Cybulski C, Kluźniak W, Lener M, Jakubowska A, Gronwald J, Huzarski T, Lubiński J, Dębniak T. Prevalence of germline TP53 variants among early-onset breast cancer patients from Polish population. *Breast Cancer.* 2021 Jan;28(1):226-235. doi: 10.1007/s12282-020-01151-7. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32888145; PMCID: PMC7796867.
- [60] Zhang H, Katerji H, Turner BM, Audeh W, Hicks DG. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod Pathol.* 2022;35(8):1075-1082. doi:10.1038/s41379-022-01019-5.
- [61] Biesaga B, Janecka-Widła A, Kołodziej-Rzepa M, Mucha-Malecka A, Slonina D, Ziobro M, Wysocka J, Adamczyk A, Majchrzyk K, Niemiec J, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Harazin-Lechowska A. Low frequency of HPV positivity in breast tumors among patients from south-central Poland. *Infect Agent Cancer.* 2021 Nov 27;16(1):67. doi: 10.1186/s13027-021-00405-z. PMID: 34838092; PMCID: PMC8626918.
- [62] Gliniewicz A, Zielińska A, Kwiatkowska K, Dudek-Godeau D, Bielska-Lasota M. Survival in women diagnosed with breast and cervical cancer in Poland – compared to European countries, based on CONCORD - 3 Programme. *Przegl Epidemiol.* 2018;72(4):499-508. doi: 10.32394/pe.72.4.25. PMID: 30810005.
- [63] Halaven (Eribulin) - cena, dawkowanie, wskazania leku - LEKInfo24.pl. <https://www.lekinfo24.pl/lek/Halaven,roztwor-dowstrzykiwan,id,13427.html#:~:text=Cena%20100%25%20%28z%C5%82%29%3A%202210%2C00%20Wskazania%20refundacyjne%20Opis%20profesjonalny,do%20wstrzykiwa%C5%84%20%280%2C44%20mg%2Fml%29%201%20fio%20lka%20%20ml>
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 90/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.
- [69] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [70] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 62/2023/DGL. www.nfz.gov.pl.
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr Nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [73] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAIIT (1ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [74] Gunda A, Basavaraj C, Serkad V CP, Adinarayan M, Kolli R, Siraganahalli Eshwaraiah M, Saura C, Ruiz F, Gomez P, Peg V, Jimenez J, Sprung S, Fiegl H, Brunner C, Egle D, Bhattacharyya GS, Bakre MM. A retrospective validation of CanAssist Breast in European early-stage breast cancer patient cohort. *Breast.* 2022 Feb 22;63:1-8. doi: 10.1016/j.breast.2022.02.010. Epub ahead of print. PMID: 35245746; PMCID: PMC8892025.
- [75] Katalog produktów wysokospecjalistycznych oraz operacji wad serca i aorty piersiowej (1w). Załącznik Nr 4 do zarządzenia Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- [76] Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Andrinopoulou ER, van Deurzen CHM. HER2-Low Breast Cancer: Incidence, Clinicopathologic Features, and Survival Outcomes From Real-World Data of a Large Nationwide Cohort. *Mod Pathol.* 2023;36(4):100087. doi:10.1016/j.modpat.2022.100087
- [77] Jiang C, Perimbeti S, Deng L, Shapiro CL, Gandhi S. Clinical outcomes of de novo metastatic HER2-low breast cancer: a National Cancer Database Analysis. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):135. Published 2022 Dec 30. doi:10.1038/s41523-022-00498-8
- [78] Wu Y, Zhong R, Ma F. HER2-low breast cancer: Novel detections and treatment advances. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;181:103883. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103883

- [79] Scott M, Vandenberghe ME, Scorer P i wsp. Prevalence of HER2 low in breast cancer subtypes using the VENTANA anti-HER2/neu (4B5) assay. 2021;39(15_suppl):1021–1021. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1021
- [80] Watanabe AH, Willis C, Pavilack-Kirker M, i wsp. CLO22-090: Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes of Patients With Advanced HER2-Low Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(3.5):CLO22-090. <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/20/3.5/article-pCLO22-090.xml>
- [81] Schalper KA, Kumar S, Hui P, Rimm DL, Gershkovich P. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):213–9
- [82] Kurozumi S, Padilla M, Kurosumi M i wsp. HER2 intratumoral heterogeneity analyses by concurrent HER2 gene and protein assessment for the prognosis of HER2 negative invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jul 1;158(1):99–111.
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>
- [85] Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F i wsp. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *Ana Lluçh*;15. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>
- [86] Komunikat DGL z dnia 22 maja 2024 roku. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2024r. www.nfz.gov.pl
- [87] Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C i wsp. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_ MBC-Registry. *Breast Cancer Research*. 2021;23:112. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-021-01492-x>
- [88] Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M i wsp. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer; *NPJ Breast Cancer* 2021, 7(1): 137.
- [89] Rosso C, Voutsadakis IA. Characteristics, Clinical Differences and Outcomes of Breast Cancer Patients with Negative or Low HER2 Expression. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(4):391–7.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *Dz.U. L 136 z 30.4.2004*, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf
- [94] Holthuis EI, Vondeling GT, Kuiper JG i wsp. Real-world data of HER2-low metastatic breast cancer: A population based cohort study. *Breast*. 2022;66:278–84
- [95] Shi Q, Yu J, Liu D i wsp. Distribution, dynamic evolution, and clinical outcomes of patients with advanced breast cancer according to HER2 expression. *BMC Cancer*. 2023;23(1).
- [96] Gampenrieder SP, Dezentjé V, Lambertini M i wsp. Influence of HER2 expression on prognosis in metastatic triple-negative breast cancer—results from an international, multicenter analysis coordinated by the AGMT Study Group. *ESMO Open*. 2023;8(1)
- [97] Li Y, Abudurehijimu N, Mo H i wsp. In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. *Front Oncol*. 2022 Jan 17;11.
- [98] Yuan, Castellanos, Fidyk i wsp. Metastatic patterns and outcomes by HER2 and hormone receptor status in patients with metastatic breast cancer. *ASCO*. 2023; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1031
- [99] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 99/2022. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7851-99-2022-zlc>
- [100] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 68/2023. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8124-68-2023-zlc>
- [101] Yang J, Han J, Zeng N, Yan X. Cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan in previously treated human epidermal growth factor receptor 2-low metastatic breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231169983. Published 2023 May 21. doi:10.1177/17588359231169983

- [102] Zhu Y, Liu K, Zhu X, Qin Q, Zhu H. Trastuzumab deruxtecan versus chemotherapy for patients with HER2-low advanced breast cancer: A US-based cost-effectiveness analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:1025243. Published 2022 Oct 28. doi:10.3389/fphar.2022.1025243
- [103] Lang Y, Wu B, Liu X. Economic Evaluation of Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer in the United States. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2022;14:453-463. Published 2022 Dec 9. doi:10.2147/BCTT.S389696
- [104] Shi D, Liang X, Li Y, Chen L. Cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan for previously treated HER2-low advanced breast cancer. *PLoS One.* 2023;18(8):e0290507. Published 2023 Aug 24. doi:10.1371/journal.pone.0290507
- [105] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [110] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [111] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [112] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [113] Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
- [114] Peng Y, Wang L, Peng L, et al. Cost-Effectiveness of Trastuzumab Deruxtecan for HER2-Low Advanced Breast Cancer in the United States [published online ahead of print, 2023 Aug 1]. *Clin Ther.* 2023;S0149-2918(23)00264-3. doi:10.1016/j.clinthera.2023.07.014
- [115] Zhan M, Huang Z, Xu T, Xu X, Zheng H, Wu F. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low advanced breast cancer based on DESTINY-Breast04. *Front Public Health.* 2023;11:1049947. Published 2023 Jun 30. doi:10.3389/fpubh.2023.1049947
- [116] Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) (cadth.ca). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0305-Enhertu®.pdf>
- [117] Huang X, Lin D, Lin S, et al. Cost-effectiveness and Value-based Pricing of Trastuzumab Deruxtecan in Metastatic Breast Cancer With Low HER2 Expression. *Clin Breast Cancer.* 2023;23(5):508-518. doi:10.1016/j.clbc.2023.03.013
- [118] Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.27.2021. Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)". Materiał przekazany przez Wnioskodawcę.
- [119] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 91/2023 ZLC (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8169-91-2023-zlc>
- [120] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
- [121] Narayan P, Dilawari A, Osgood C, et al. US Food and Drug Administration Approval Summary: Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Low Unresectable or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):2108-2116. doi:10.1200/JCO.22.02447
- [122] Mosele F, Deluche E, Lusque A i wsp. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120. Dodatkowe wyniki: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02478-2#Sec22>
- [123] Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1887-1896. doi:10.1200/JCO.19.02318
- [124] Trodelvy. Charakterystyka produktu leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy>
- [125] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 27/2023 ZLC (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8033-27-2023-zlc>

-
- [126] Kruszwicka M., Lisiecki R., Leczenie neoadiuwantowe u chorej na HER2-dodatniego raka piersi - opis przypadku i przegląd aktualnych zaleceń. *Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja* 2015, tom 1, nr 3.
- [127] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 80/2020 ZLC (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6683-80-2020-zlc>
- [128] Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. University of Sheffield. 2013. <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD14-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>
- [129] Rutherford MJ, Lambert PC, Sweeting MJ, Pennington B, Crowther MJ, Abrams KR, et al. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. 2020. <https://www.sheffield.ac.uk/media/34188/download?attachment>
- [130] Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, et al. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Sep 1];19(6):704–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27712695/>
- [131] Remák E, Brazil L. Cost of managing women presenting with stage IV breast cancer in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2004;91:77–83
- [132] NICE. Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta515>
- [133] NICE. Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA632>
- [134] Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1073-81
- [135] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-90
- [136] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2024 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat dawkowania i długości leczenia porównywanych opcji terapeutycznych.....	18
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z badania DESTINY-Breast04).	19
Tabela 3. Statystyki dopasowania modeli czasu do dyskontynuacji leczenia z badania DESTINY-Breast04.	33
Tabela 4. Parametry modeli czasu do dyskontynuacji leczenia z badania DESTINY-Breast04.	35
Tabela 5. Schematy leczenia kolejnych linii.	36
Tabela 6. Statystyki dopasowania modeli OS z badania DESTINY-Breast04.	39
Tabela 7. Parametry modeli OS z badania DESTINY-Breast04.....	41
Tabela 8. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.	41
Tabela 9. Statystyki dopasowania modeli PFS z badania DESTINY-Breast04.	46
Tabela 10. Parametry modeli PFS z badania DESTINY-Breast04.....	48
Tabela 11. Ryzyko zdarzeń niepożądanych z badania DESTINY-Breast04. W przypadku sacytuzumabu gowitekanu uwzględniono raportowane zdarzenia niepożądane z badania ASCENT [41]......	48
Tabela 12. Model regresji wag użyteczności z badania DESTINY-Breast04.....	50
Tabela 13. Wagi użyteczności z badania DESTINY-Breast04 uwzględnione w analizie podstawowej.	50
Tabela 14. Wyniki badania Lloyd 2006 [135].	52
Tabela 15. Wagi użyteczności testowane w analizie wrażliwości (szersze populacje chorych od wnioskowanej).	52
Tabela 16. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47]......	52
Tabela 17. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	56
Tabela 18. Uwzględnione koszty jednostkowe leków. W PLN.	57
Tabela 19. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Enhertu® (100 mg).....	58
Tabela 20. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+.....	60
Tabela 21. Koszt opieki standardowej.	61
Tabela 22. Scenariusze analizy wrażliwości.....	63
Tabela 23. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	66
Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 20 lat).	74
Tabela 25. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	84
Tabela 26. Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych.	86
Tabela 27. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 24.10.2023).	101
Tabela 28. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	107
Tabela 29. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 15.10.2023).	108
Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: część 1.....	113
Tabela 31. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: część 2.....	115
Tabela 32. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	118

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Porównanie prognozy przeżycia całkowitego modelu (analiza podstawowa) z przeżyciem osób z populacji generalnej Polski będącej w tym samym wieku i tej samej płci co chorzy z analizowanej populacji.	24
Rysunek 2. Schemat modelu: stany kliniczne.	29
Rysunek 3. Dozwolone przejścia pomiędzy stanami w modelu partycjonowanego przeżycia.	29
Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla TTD.	31
Rysunek 5. Wykres skumulowanego hazardu czasu do dyskontynuacji leczenia na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04.	32
Rysunek 6. Wykres reszt Schoenfelda dla czasu do dyskontynuacji leczenia na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04.	32
Rysunek 7. Rozpatrywane modele czasu do dyskontynuacji leczenia dla danych z badania DESTINY-Breast04.	34
Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS.	37
Rysunek 9. Wykres skumulowanego hazardu OS na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04.	38
Rysunek 10. Wykres reszt Schoenfelda OS na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04.	38
Rysunek 11. Rozpatrywane modele OS dla danych z badania DESTINY-Breast04.	40
Rysunek 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS.	44
Rysunek 13. Wykres skumulowanego hazardu PFS na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04.	45
Rysunek 14. Wykres reszt Schoenfelda PFS na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04.	45
Rysunek 15. Rozpatrywane modele PFS dla danych z badania DESTINY-Breast04.	47
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
Rysunek 22. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	103
Rysunek 23. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	112

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu ekonomicznego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z rakiem piersi w stanach klinicznych odpowiadających stanom uwzględnionym w modelu – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z HER2-Low, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi [REDACTED]

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z HER2-Low, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi [REDACTED]
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (np. założenie o przyjęciu wag użyteczności odmiennych stanów klinicznych lub dotyczących odmiennych populacji chorych).

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja (inna niż z HER2-Low, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi [redacted] lub jego podgrupa).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: [redacted]), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [redacted] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

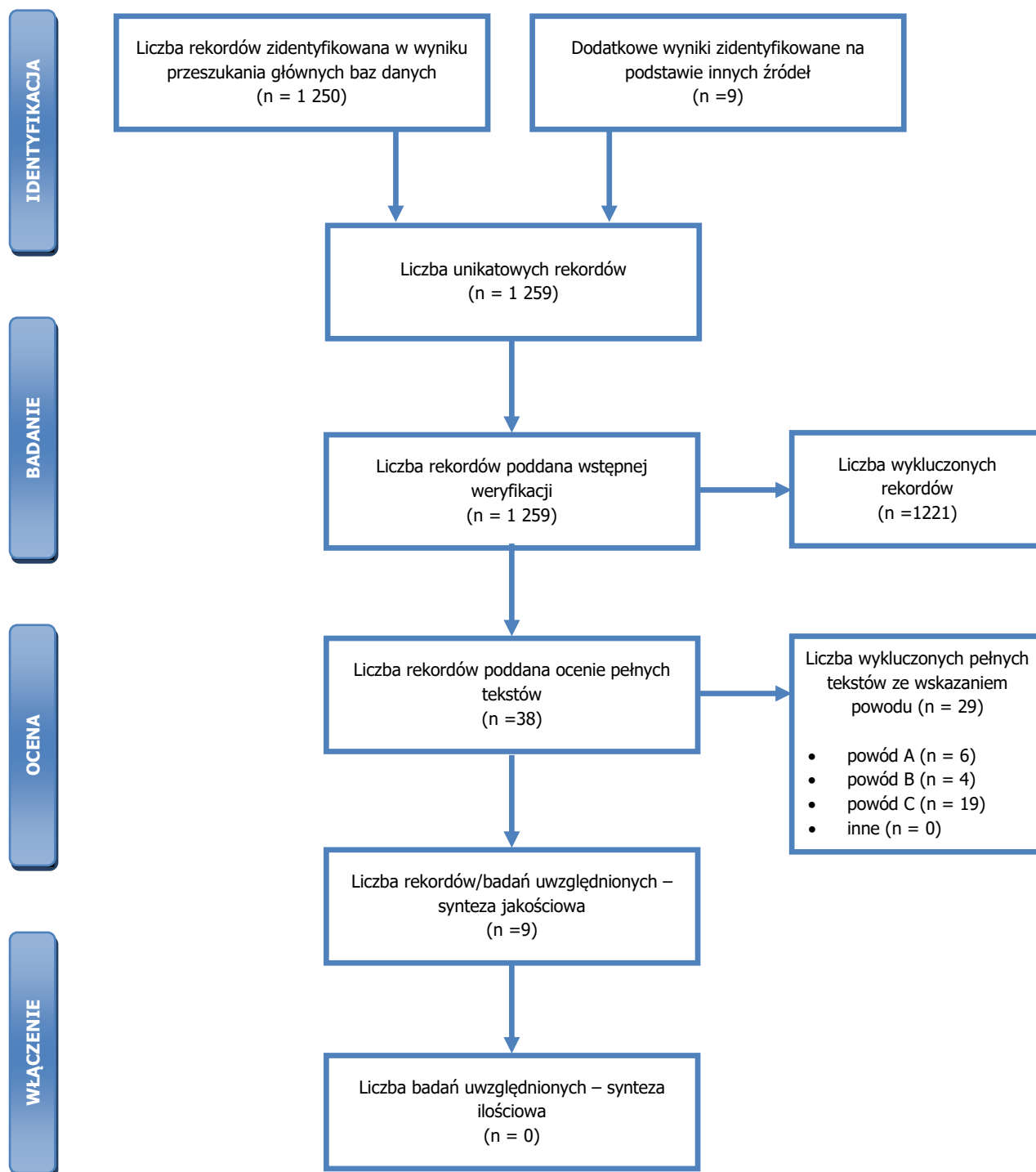
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 27. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 24.10.2023).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE
#1	<p>Populacja <i>"Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((breast[tiab] OR mammary[tiab]) AND (cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR neoplasm[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab]))</i></p> <p>EMBASE: 'breast cancer'/exp OR ((breast:ab,ti OR mammary:ab,ti) AND (cancer:ab,ti OR cancers:ab,ti OR carcinoma:ab,ti OR carcinomas:ab,ti OR neoplasm:ab,ti OR tumor:ab,ti OR tumour:ab,ti))</p>	511 099	762 434
#2	<p>Interwencja <i>(trastuzumab AND (deruxtecan OR dxd)) OR Enhertu®</i></p>	14 709	1 677
#3	<p>Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i></p>	2 830 101	1 126 234
#4	<p>Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i></p>	175 831	13 838
#5	<p>Wynik przeszukania <i>(#1 OR #2) AND #3 AND #4</i> EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	1 209	46
Suma rekordów		1 255	
Liczba unikatowych rekordów:		1 250	
<p>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific</p>		<p>9 Analizy ekonomiczne z założeniami: 8 [101], [102], [103], [104], [114], [115], [116], [117] Niepublikowane dane z badania: 1</p>	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE
	<p>Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1;</p> <p>b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*;</p> <p>c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2023, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA</p>		
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		1259
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		1259
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		38
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:		29
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):		6 DOI: 10.1080/14737167.2022.2123796, 10.18553/jmcp.2021.27.3.327, 10.18553/jmcp.2021.27.3.327, 10.1017/S0266462312000049, 10.2165/00019053-200119110-00003, 10.1186/s12955-023-02189-9
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):		4 DOI: 10.3389/fonc.2022.886831, 10.1158/1055-9965.EPI-22-0343, 10.1016/j.jval.2018.06.006, 10.1007/s12282-022-01394-6
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):		19 DOI: 10.4048/jbc.2023.26.e29, 10.2196/38300, 10.1038/s41598-022-13327-6, 10.1038/s41598-022-13327-6, 10.1016/j.clon.2022.05.015, 10.1186/s41687-022-00423-4, 10.1007/s11764-022-01165-4, 10.1007/s40273-021-01027-4, 10.18553/jmcp.2021.27.3.327, 10.1186/s12913-020-05872-5, 10.1007/s11136-020-02636-w, 10.1177/2292550320925894, 10.1093/annonc/mdz016, 10.1093/annonc/mdy012, 10.1016/j.jval.2011.01.007, 10.1007/s10549-009-0552-5, 10.1023/a:1013018218360, 10.1177/08980101231181272, 10.1159/000523970
	inne:		0 DOI:
	Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		9

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



Rysunek 22. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W przeglądzie zidentyfikowano 9 źródeł informacji, przy czym wyłącznie jedno dotyczyło wnioskowanego wskazania (dane z badania DESTINY-Breast04). Pozostałe źródła danych włączone do

przeгляdu służyły jedynie uzupełnieniu ww. danych (analizy ekonomiczne przyjmujące wagi użyteczności wnioskowanego wskazania na podstawie innych populacji chorych).

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMIIT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania Enhertu® w leczeniu HER2-Low raka piersi (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania Enhertu® w leczeniu HER2-Low, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi [REDACTED]

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (np. HER2+ rak piersi),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak wnioskowanej technologii),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak

przy uwzględnieniu wyrażń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: ██████████), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [████]) przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Tabela 28. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

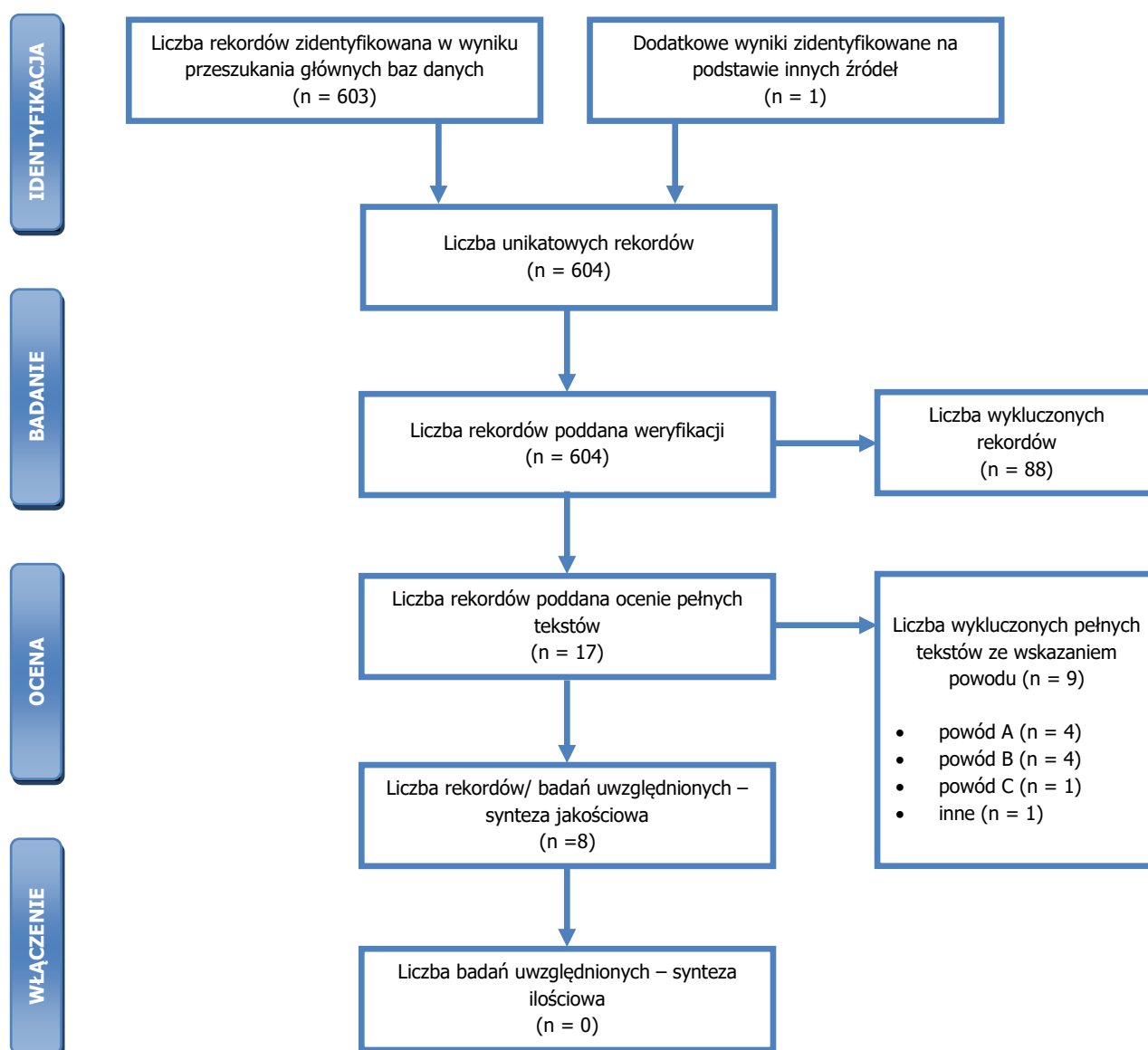
Tabela 29. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 15.10.2023).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>(trastuzumab AND (deruxtecan OR dxd)) OR Enhertu®</i>	0	14 684	1 641

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	<p>CRD: ((breast OR mammary) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR tumor OR tumour)) OR MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms EXPLODE ALL TREES</p> <p>PubMed: "Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((breast[tiab] OR mammary[tiab]) AND (cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR neoplasm[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab]))</p> <p>EMBASE: 'breast cancer'/exp OR ((breast:ab,ti OR mammary:ab,ti) AND (cancer:ab,ti OR cancers:ab,ti OR carcinoma:ab,ti OR carcinomas:ab,ti OR neoplasm:ab,ti OR tumor:ab,ti OR tumour:ab,ti))</p>	2 470	510 554	761 019
#3	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmaco-economics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen)</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 115 550	1 516 116

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<i>NEAR/1 expenditure):ab,tl NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>			
#4	<p>Podsumowanie CRD: #1 AND 2 IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	0	570	44
Suma rekordów		614		
Liczba unikatowych rekordów:		603		
Dodatkowe źródła informacji*:		1		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		604		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		604		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		17		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	9		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	4 DOI: 10.1007/s40273-023-01290-7, 10.3390/cancers15041175, 10.1111/tbj.13853, 10.1371/journal.pone.0082018		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	4 DOI/ref.: 10.21037/atm-22-813, 10.3390/curroncol30090580, 10.3390/biomedicines10082045, https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2023-3785/129552, 10.1080/13696998.2021.1928515,		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	1 DOI: 10.1007/s40261-023-01279-2		
	• inne:	0 DOI:		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		8 [101], [102], [103], [104], [114], [115], [116], [117]		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 23. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 8 publikacji opisujących oceny ekonomiczne Enhertu® w leczeniu HER2-Low raka piersi [101], [102], [103], [104], [114], [115], [116], [117].

12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Nr	Lata życia skorygowane o jakość				
	Enhertu®	Chemio terapia	Trodelvy	vs Chemio terapia	vs. Trodelvy
DSA 00	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 01	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 02	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 03	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 04	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 05	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 06	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 07	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 08	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 09	1,62	1,19	1,62	0,43	0,00
DSA 10	2,74	2,00	2,74	0,74	0,00
DSA 11	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 12	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 13	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 14	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 15	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 16	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 17	2,33	1,66	2,33	0,67	0,00
DSA 18	2,32	1,66	2,32	0,66	0,00
DSA 19	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 20	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 21	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 22	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 23	1,61	1,13	1,61	0,48	0,00
DSA 24	2,08	1,47	2,08	0,61	0,00
DSA 25	1,90	1,33	1,90	0,57	0,00
DSA 26	1,67	1,20	1,67	0,47	0,00
DSA 27	1,76	1,21	1,76	0,55	0,00
DSA 28	1,61	1,13	1,61	0,48	0,00
DSA 29	2,01	1,44	2,01	0,57	0,00
DSA 30	1,78	1,27	1,78	0,51	0,00
DSA 31	2,34	1,75	2,34	0,59	0,00

DSA 32	2,38	1,57	2,38	0,81	0,00
DSA 33	1,78	1,26	1,78	0,52	0,00
DSA 34	1,78	1,26	1,78	0,52	0,00
DSA 35	1,55	1,16	1,55	0,38	0,00
DSA 36	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 37	2,65	1,90	2,65	0,75	0,00
DSA 38	1,72	1,23	1,72	0,49	0,00
DSA 39	1,91	1,33	1,91	0,57	0,00
DSA 40	2,34	1,67	2,34	0,66	0,00
DSA 41	2,33	1,67	2,33	0,66	0,00
DSA 42	2,33	1,67	2,33	0,66	0,00
DSA 43	2,33	1,67	2,33	0,66	0,00
DSA 44	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 45	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 46	2,34	1,67	2,34	0,66	0,00
DSA 47	2,33	1,67	2,33	0,66	0,00
DSA 48	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 49	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 50	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 51	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 52	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 53	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 54	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 55	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 56	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 57	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 58	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 59	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 60	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 61	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 62	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 63	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 64	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 65	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 66	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 67	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 68	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 69	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 70	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00
DSA 71	1,62	1,19	1,62	0,43	0,00

12. Aneks



DSA 72	2,74	2,00	2,74	0,74	0,00	
DSA 73	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00	
DSA 74	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00	
DSA 75	2,34	1,68	2,34	0,67	0,00	

Nr
DSA 00
DSA 01
DSA 02
DSA 03
DSA 04
DSA 05
DSA 06
DSA 07
DSA 08
DSA 09
DSA 10
DSA 11
DSA 12
DSA 13
DSA 14
DSA 15
DSA 16
DSA 17
DSA 18
DSA 19
DSA 20
DSA 21
DSA 22
DSA 23
DSA 24
DSA 25
DSA 26
DSA 27
DSA 28
DSA 29
DSA 30
DSA 31

DSA 32	
DSA 33	
DSA 34	
DSA 35	
DSA 36	
DSA 37	
DSA 38	
DSA 39	
DSA 40	
DSA 41	
DSA 42	
DSA 43	
DSA 44	
DSA 45	
DSA 46	
DSA 47	
DSA 48	
DSA 49	
DSA 50	
DSA 51	
DSA 52	
DSA 53	
DSA 54	
DSA 55	
DSA 56	
DSA 57	
DSA 58	
DSA 59	
DSA 60	
DSA 61	
DSA 62	
DSA 63	
DSA 64	
DSA 65	
DSA 66	
DSA 67	
DSA 68	
DSA 69	
DSA 70	
DSA 71	

12. Aneks



DSA 72	
DSA 73	
DSA 74	
DSA 75	

12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 32. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	październik 2023 / czerwiec 2024
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 kwietnia 2024
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: październik 2023
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 24	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 24	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 23.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 23.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem 	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 28., Tabela 29	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 27.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? 	TAK	Rysunek 23.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 22.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytuczynymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiającą identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.