

Verzenios[®] (abemacyklib) w leczeniu
HR-dodatniego, HER2-ujemnego,
wczesnego raka piersi z przerzutami do
węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem
nawrotu, w skojarzeniu
z hormonoterapią

Analiza kosztów-użyteczności

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A,
02-092 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	9
1.5 Perspektywa.....	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	10
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	13
2.1 Opis modelu	13
2.2 Założenia dotyczące stanu zdrowia.....	15
2.2.1 Nawrót choroby bez przerzutów	15
2.2.2 Drugi pierwotny nowotwór.....	15
2.3 Charakterystyka modelu	16
2.4 Parametry wejściowe modelu	16
2.4.1 Charakterystyka pacjentów	16
2.4.2 Wyniki kliniczne	16
2.5 Użyteczności	31
2.5.1 Użyteczności stanów zdrowia.....	31
2.5.2 Utrata użyteczności związana z wiekiem	32
2.5.3 Utrata użyteczności związana z działaniami niepożądanymi.....	32
2.6 Koszty	33
2.6.1 Koszty abemacyklibu.....	33
2.6.2 Koszty komparatorów.....	34
2.6.3 Koszty podania leków	35
2.6.4 Koszty pozostałych leków (<i>Background Therapy in IDFS</i>).....	36
2.6.5 Koszty leków w zaawansowanym stadium nowotworu	37
2.6.6 Dawkowanie leków	41
2.6.7 Koszty monitorowania	44
2.6.8 Koszt hospitalizacji	51
2.6.9 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	52
2.6.10 Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC).....	57

2.6.11	Koszt opieki terminalnej	57
2.7	Zestawienie parametrów	58
2.8	Zakres analizy wrażliwości	58
2.8.1	Probabilistyczna analiza wrażliwości	58
2.8.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	59
2.9	Cena progowa	59
2.10	Walidacja modelu	59
3	Wyniki	61
3.1	Wyniki analizy podstawowej	61
3.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	61
3.3	Scenariuszowa analiza wrażliwości	65
4	Dyskusja i ograniczenia	68
5	Wnioski końcowe	69
6	Aneks - przegląd użyteczności	70
6.1	Metodyka przeglądu	70
6.2	Wyniki przeglądu	71
6.3	Omówienie włączonych prac	77
7	Aneks - przegląd analiz ekonomicznych	91
7.1	Metodyka przeglądu	91
7.2	Wyniki przeglądu	93
7.3	Omówienie włączonych prac	95
7.3.1	Davie 2023	95
7.3.2	Jongbloed 2023	96
7.3.3	Wei 2023	98
7.3.4	Raport HTA - CADTH 2022	99
7.3.5	Raport HTA- NICE 2022	100
7.3.6	Raport HTA - PBAC 2023	101
Spis rysunków		103
Spis tabel		104
Bibliografia		107

Wykaz skrótów i akronimów

ABE	abemacyklib
AFT	model przyspieszonej porażki (ang. <i>accelerated failure time</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSA	masa i powierzchnia ciała (ang. <i>body weight and body surface area</i>)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CDK	kinaza zależna od cyklin (ang. <i>cyclin-dependent kinase</i>)
CH	cena hurtowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
EBC	wczesny rak piersi (ang. <i>early breast cancer</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
EXE	eksemestan
FUL	fulwestrant
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>) lub receptor hormonalny (ang. <i>hormone receptor</i>) – zależnie od kontekstu zdania
HT	hormonoterapia (ang. <i>endocrine therapy</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IDFS	czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (ang. <i>invasive disease-free survival</i>)
INV	badacz (ang. <i>investigator</i>)
IRC	niezależny komitet oceniający (ang. <i>independent review committee</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intent-to treat population</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LP	liczba porządkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

RIBO	rybocyklid
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	meta-analiza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
NMR	nawrót choroby bez przerzutów (ang. <i>non-metastatic recurrence</i>)
NSAI	niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. <i>non-steroidal aromatase inhibitors</i>)
Obw. MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OS IA2	druga analiza okresowa przeżycia całkowitego (ang. <i>second overall survival interim analysis</i>)
OS IA3	trzecia analiza okresowa przeżycia całkowitego (ang. <i>third overall survival interim analysis</i>)
PDD	najczęściej stosowana dawka dobową (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PgR	receptor progesteronowy (ang. <i>progesteron receptor</i>)
PLN	polski złoty
PPS	przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i>)
PV	bieżąca wartość (ang. <i>present value</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TMX	tamoksyfen
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to discontinuation</i>)
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne leku Verzenio (abemacyklib) w leczeniu wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), **wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.**

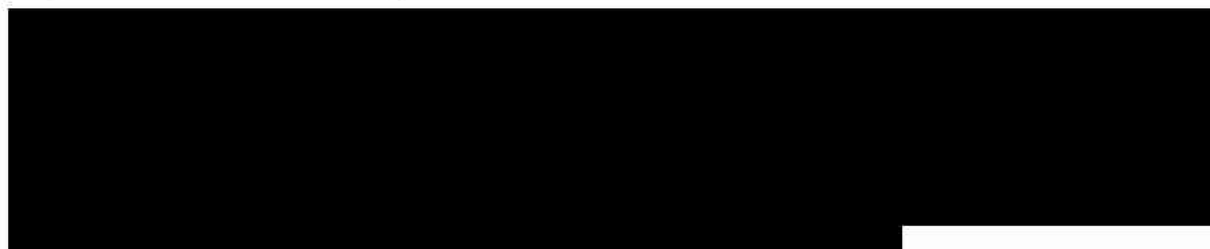
Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzły chłonne pachowe z przerzutami, lub
- 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
 - stopień złośliwości histologicznej G3.

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego Verzenio (abemacyklib) w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 150 mg w ramach aktualnie istniejącego programu lekowego „B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) oraz istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego. Jako komparatory główne wybrano anastrozol, letrozol i tamoksyfen.

Wnioskodawca wnosi o refundację abemacyklibu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy.



Metoda

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu, dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony przez firmę Pharmerit Open Health na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego i zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel. Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, abemacyklib wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorami w zakresie punktów końcowych związanych z efektywnością kliniczną, a przedmiotowa choroba wpływa na długość i jakość życia pacjentów, w związku z czym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych, dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach.

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta (z technicznych powodów ograniczono zliczanie do 49 lat, co nie zmienia interpretacji samego horyzontu - odsetek pacjentów przeżywających 49 lat wynosi w modelu $<1,0\%$).

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Wyniki

W grupie pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z HT otrzymano zdyskontowany koszt leczenia równy:

- 205 493 PLN w wersji bez RSS [REDAKTOWANE] w perspektywie płatnika publicznego,
- 207 045 PLN w wersji bez RSS i [REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej.

Pacjenci średnio uzyskują 10,980 QALY.

W grupie pacjentów stosujących HT średni koszt leczenia wynosi 79 796 PLN w wersji bez RSS i [REDAKTOWANE] w perspektywie płatnika publicznego. Z perspektywy wspólnej średni koszt leczenia wynosi 80 620 PLN w wersji bez RSS i [REDAKTOWANE]. Pacjenci średnio uzyskują 10,216 QALY.

ICUR dla abemacyklibu w skojarzeniu z HT vs HT jest zatem równy 164 689 PLN/QALY w wersji bez RSS i [REDAKTOWANE] w perspektywie płatnika publicznego oraz 165 643 PLN/QALY w wersji bez RSS [REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej.

Podsumowanie

Abemacyklib w skojarzeniu z HT przynosi wyraźne korzyści dla pacjentów poprzez wydłużanie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, zaś niniejsza analiza wykazała wzrost QALY w stosunku do komparatorów w analizie podstawowej przy jednoczesnym wzroście kosztów. W wyniku przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie **abemacyklibem jest terapią efektywną kosztowo** [REDAKTOWANE]

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Verzenio jest zasadne, gdyż lek ten ma udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej i przerzutów odległych - co według ekspertów stanowi główny cel terapeutyczny leczenia wczesnego raka piersi - przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [AKL Verzenio 2024].

Wnioskowane zapisy programu lekowego adresowane są do pacjentów z wczesnym hormonozależnym rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2 z wysokim ryzykiem nawrotu, a więc grupy, która obecnie w ramach programu lekowego nie posiada możliwości innowacyjnego leczenia. Należy podkreślić, że choroba zdiagnozowana na wczesnym stadium daje szansę na całkowite wyleczenie chorego. Dlatego też strategię leczenia wczesnego raka piersi obejmują kombinację leczenia chirurgicznego, chemioterapii, radioterapii, hormonoterapii i leczenia celowanego, aby maksymalnie możliwie zminimalizować ryzyko nawrotu choroby i tak ważne jest zapewnienie dostępu do jak najszerszego spektrum terapii zwiększających szansę na całkowite wyleczenie chorego.

[REDAKTOWANE]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne leku Verzenios (substancja czynna abemacyklib) w leczeniu wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.

Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

- ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami, lub
- 1-3 węzły chłonne pachowe z przerzutami i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm,
 - stopień złośliwości histologicznej G3.

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 150 mg w ramach w ramach aktualnie istniejącego programu lekowego „B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” oraz istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

1.2 Komparatory

Zgodnie z argumentacją zawartą w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Verzenios 2024] jako komparatory główne wybrano:

- anastrozol,
- letrozol,
- tamoksyfen.

W badaniu MonarchE porównano abemacyklib (ABE) w skojarzeniu z hormonoterapią (ang. *endocrine therapy*, HT), przy czym ramię HT obejmowało kombinację leków. Kombinacja schematów HT obejmowała:

- anastrozol (25%),
- letrozol (41%),
- tamoksyfen (34%).

1.3 Populacja

Populacja w niniejszej analizie obejmuje pacjentów chorych na wczesnego raka piersi HR-dodatniego i HER2-ujemnego, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Jako wysokie ryzyko nawrotu rozumiane jest stwierdzenie następujących cech określonych klinicznie lub patomorfologicznie:

- ≥ 4 zajęte pachowe węzły chłonne,
albo
- 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - średnica guza ≥ 5 cm,
 - stopień złośliwości histologicznej 3.

W przypadku pacjentów w stadium zaawansowanym wykorzystano model ekonomiczny opracowany w celu wsparcia dostępu do refundacji leku abemacyklid w skojarzeniu z fulwestrantem oraz abemacyklid w skojarzeniu z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy w leczeniu pacjentów opornych na i wrażliwych na hormonoterapię w stadium zaawansowanym.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel przez firmę Pharmerit Open Health na zlecenie Wnioskodawcy i dostosowanego do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych, dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach.

Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, abemacyklid wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorami w zakresie punktów końcowych związanych z efektywnością kliniczną (czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycie wolne od nawrotu odległego) [AKL Verzenio 2024] a przedmiotowa choroba wpływa na długość i jakość życia pacjentów, w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta (w modelu dożywotni horyzont odpowiada 49 latom, a punkt czasowy odnosi się do okresu, w którym odsetek pacjentów przeżywających 49 lat wynosi w modelu $<1,0\%$). Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA), według których

w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [AOTMiT 2016].

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy 0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych [AOTMiT 2016].

Poniżej przedstawiono wzór wykorzystany w celu uwzględnienia zjawiska dyskontowania. Jako bieżącą wartość (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t = 0$) (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto

$$PV = c_T \times (1 + r)^{-T}.$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny obejmuje trzy prezentacje preparatu Verzenios®:

- 150 mg w opakowaniu 70 tabl.,
- 100 mg w opakowaniu 70 tabl.,
- 50 mg w opakowaniu 70 tabl.

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny stosowany w tym samym wskazaniu lub o tym samym przeznaczeniu lub o podobnej skuteczności do leków, które są refundowane w istniejącej grupie limitowej [Ustawa refundacyjna 2011].

W związku z powyższym oraz z uwagi na fakt, iż wnioskodawca wnosi o dodanie nowego wskazania dla produktu leczniczego – abemacyklib (Verzenios), który obecnie jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib” w katalogu B. „Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego”, założono, iż po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek pozostanie w dotychczasowej grupie limitowej, przy odpłatności dla pacjenta na poziomie 0 PLN.

Obecnie lek objęty wnioskowaniem jest finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej,

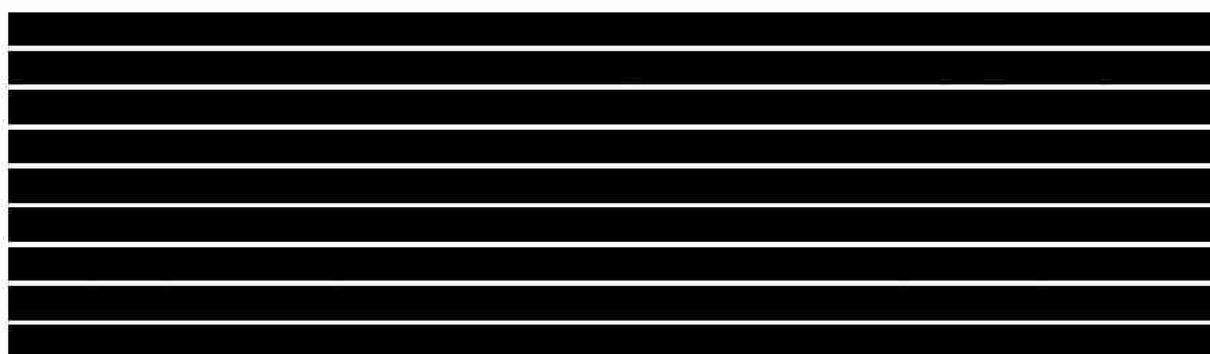
[Redacted text block]

[Redacted text block] [Obwieszczenie MZ 2024].

Abemacyklib jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania [Ustawa refundacyjna 2011].

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności związane z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [Ustawa refundacyjna 2011]. Analiza kliniczna dołączona do wniosku wykazała wyższość abemacyklibu (Verzenios) stosowanego w skojarzeniu z hormonoterapią w porównaniu do hormonoterapii [AKL Verzenios 2024].

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna 2011]. W związku z powyższym, abemacyklib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).



Tab. 1. Ceny rozważanego leku.

LP	Kategoria	
1	Cena zbytu netto (PLN)	
2	Cena hurtowa (PLN)	
3	Cena hurtowa brutto (PLN)	
4	Cena detaliczna (PLN)	
5	Wysokość limitu finansowania (PLN)	
6	Odpłatność (%)	
7	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	
8	Koszt NFZ (PLN)	

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty.

Objaśnienia wyliczeń:

[2] = [1] + marża hurtowa (6% * [1]),

[3] = [2] + marża VAT (8% * [2]),

[4] = [3] + marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej leku, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)

[5] - na podstawie podstawy limitu w grupie

[6] - wg wniosku.

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Pomimo że wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo już przy zaproponowanej oficjalnej cenie zbytu netto, mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa NFZ, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Wnioskodawca proponuje RSS polegający na [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 2. Wysokość refundacji preparatu abemacyklib - wariant z RSS.

Parametr	Wartość [PLN]
CHB	[REDACTED]

CHB – cena hurtowa brutto; PLN – polski złoty; RSS – umowa podziału ryzyka;

1.9 Ustalanie ceny progowej

Cenę progową obliczono utrzymując zasadę jednakowej ceny dla każdego z opakowań. Ze względu na fakt, że lek ma być objęty refundacją w ramach programu lekowego, nie występują w rozważanym przypadku kwestie ustalania podstawy limitu, odpłatności świadczeniobiorcy, itd., a cena progowa jest ceną zbytu netto, która prowadzi do takiego kosztu leczenia, który zrównuje inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) z obowiązującym progiem, tj. 190 380 PLN/QALY.

2 Metodyka analizy

W analizie wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego niniejszą analizę i opracowany przez firmę Pharmerit Open Health. Model dostosowano do warunków polskich w następującym zakresie:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji choroby,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty hospitalizacji,
- koszt najlepszego leczenia podtrzymującego.

Traktując parametryzację prawdopodobieństwa zdarzeń klinicznych jako integralną część modelu, nie zmieniano wartości tych parametrów w adaptowanym modelu.

Strukturę modelu oparto na wynikach przeglądu literatury w zakresie metod modelowania poprzednich modeli we wczesnym raku piersi w populacji pacjentów HER2+, ścieżce leczenia pacjentów z wczesnym rakiem piersi, dostępności danych z badania monarchE, jak również opiniach ekspertów.

Badanie monarchE obejmowało bardzo liczną, reprezentatywną populację ITT obejmującą dwie kohorty pacjentów, różniących się pomiędzy sobą kryteriami, które definiowały wysokie ryzyko nawrotu choroby. W niniejszym wniosku analizę oparto na danych klinicznych dla kohorty I. Jest to zasadne ze względu na fakt, że decyzja Komisji Europejskiej na podstawie opinii Europejskiej Agencji Leków dotycząca rejestracji abemacyklibu została podjęta dla wysokiego ryzyka zdefiniowanego zgodnie z kryteriami dla kohorty 1, która stanowi populację docelową niniejszego wniosku. Należy zauważyć, iż wśród 5637 pacjentów włączonych do badania (populacja ITT), aż 5120 z nich należało do kohorty 1 (2555 pacjentów przyjmujących ABE + HT oraz 2565 przyjmujących wyłącznie HT) [ChPL Verzenio], co oznacza, że aż 91% populacji ITT prezentowało profil zgodny z wymaganiami programu lekowego właściwego dla analizowanego w niniejszym raporcie wskazania.

Modelowanie w niniejszej analizie oparto na pięciu stanach: czasie przeżycia wolnym od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. *invasive disease-free survival*), nawrocie choroby bez przerzutów (NMR, ang. *non-metastatic recurrence*), remisji, nawrocie choroby z przerzutami (MR, ang. *metastatic recurrence*) oraz zgonie. Zgon i nawrót choroby z przerzutami modelowano jako absorbujące stany zdrowia. Model zaimplementowano w MS Excel.

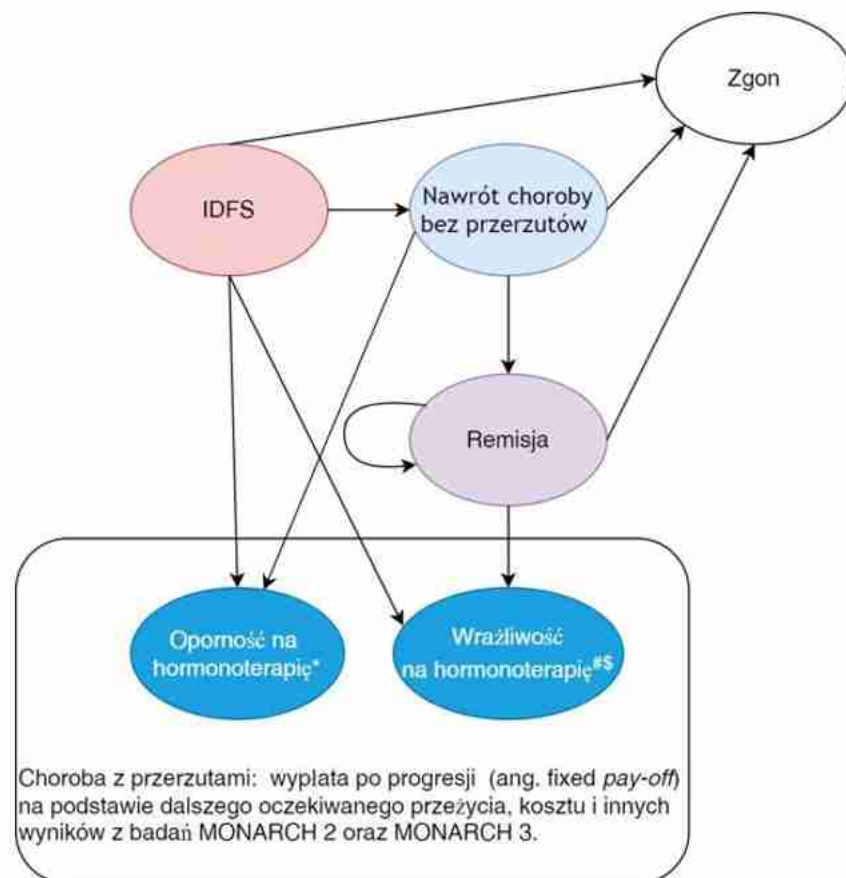
2.1 Opis modelu

Wszyscy pacjenci wchodzą do modelu w stanie zdrowia IDFS i otrzymują HT (por. Rys. 1). Pacjenci otrzymujący ABE+HT są leczeni ABE przez maksymalnie dwa lata.

Ze stanu zdrowia IDFS pacjenci mogą:

- przejść do stanu zgon,
- doświadczyć odległego nawrotu choroby i przejść do stanu nawrót choroby z przerzutami (ang. *metastatic recurrence*),
- doświadczyć nawrotu choroby bez przerzutów i przejść do stanu zdrowia NMR,
- zakończyć leczenie HT i pozostać w stanie zdrowia IDFS.

Rys. 1. Schemat modelu. *Oporność na hormonoterapię – nawrót choroby w trakcie lub ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej. #Wrażliwość na hormonoterapię: nawrót choroby po upływie co najmniej 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej. [§]Uwzględnia leczenie tamoksyfenem. IDFS – czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej



NMR został podzielony na dwa podstany: drugi pierwotny nowotwór (ang. *second primary neoplasm*) i nawrót lokoregionalny/kontralateralny. Stan w modelu drugi pierwotny nowotwór modelowano jako stan absorbujący, w którym pacjentom przypisuje się jedynie koszt diagnozy, po czym opuszczają oni model, aby poddać się leczeniu tego konkretnego nowotworu. Nawrót lokoregionalny/kontralateralny był modelowany jako stan tunelowy, w którym pacjenci otrzymywali leczenie uzależnione od rodzaju/miejsca nawrotu choroby. Pacjenci w modelu mogą umrzeć w dowolnym momencie z powodu nawrotu choroby. Pacjenci w dowolnym momencie mogą również przejść do stanu nawrotu choroby z

przerzutami. Osoby, u których wystąpiła choroba miejscowo zaawansowana (o charakterze nieuleczalnym) lub nawrót choroby z przerzutami, przechodzą do stanu MR, który modelowano jako stan absorbujący z wypłatami po progresji (ang. *fixed pay-off*) dla kosztów, lat życia i lat życia skorygowanych o jakość. W przypadku pacjentów, którzy nie doznali zgonu ani stanu MR, w analizie podstawowej założono, że otrzymają oni leczenie przez 12 miesięcy przed przejściem do stanu remisji. Po przejściu do stanu remisji pacjenci pozostają w niej do czasu kolejnego nawrotu choroby. Założono, że nawrót jest nieuleczalny (tzn. albo miejscowo zaawansowany, albo z przerzutami). W stanie remisji model dopuszcza również śmierć pacjenta z dowolnej przyczyny.

Ze stanu IDFS pacjenci przechodzą do stanu nawrotu choroby z przerzutami i wykazują oporność lub wrażliwość na hormonoterapię, w zależności od czasu trwania okresu wolnego od choroby:

- **Oporność na hormonoterapię:** pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej,
- **Wrażliwość na hormonoterapię:** pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu choroby po upływie co najmniej 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej [Cardoso 2020, Gennari 2021].

Zakłada się, że pacjenci przechodzący ze stanu NMR do stanu nawrotu choroby z przerzutami, wykazują oporność na hormonoterapię. Natomiast pacjenci ze stanu remisji, doznający nawrotu z przerzutami, są wrażliwi na hormonoterapię.

2.2 Założenia dotyczące stanu zdrowia

2.2.1 Nawrót choroby bez przerzutów

W badaniu monarchE, przyjęto, iż ipsilateralny nawrót inwazyjnego guza piersi, regionalny nawrót inwazyjnego raka piersi i kontralateralny inwazyjny rak piersi są zdarzeniami nawrotu bez przerzutów.

U pacjentów, u których wystąpił nawrót bez przerzutów, założono, że ryzyko wystąpienia przerzutów w ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia jest bardzo małe. Dane z analiz badania monarchE z dłuższym czasem obserwacji umożliwiły modelowanie tego założenia o niskim ryzyku. Przyjmuje się jednak, że dane te są ograniczone. Nie zidentyfikowano alternatywnych dowodów w literaturze lub podczas konsultacji z ekspertami.

2.2.2 Drugi pierwotny nowotwór

Zgodnie z danymi z badania monarchE u 1,3% i 1,6% pacjentów, odpowiednio w ramionach ABE + HT i samej HT, rozpoznano pierwsze wystąpienie drugiego nowotworu pierwotnego. Wyniki OS IA3 potwierdziły wcześniejsze założenie, że ani terapia ABE + HT, ani sama HT, nie powodują zwiększonego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu.

Aby zachować prostą strukturę modelu, nie modelowano pełnej ścieżki rozwoju drugiego nowotworu pierwotnego.

Pacjenci, u których wystąpi drugi nowotwór pierwotny, ponoszą koszty diagnostyki zdarzenia i opuszczają model po wejściu w stan nawrotu choroby bez przerzutów.

2.3 Charakterystyka modelu

W modelu zastosowano 28-dniowy cykl, który uznano za wystarczający do dokładnego uchwycenia wyników klinicznych i kosztowych u pacjentów z wczesnym rakiem piersi. Zastosowano korektę połowy cyklu w celu uwzględnienia zdarzeń, które nie występują na początku lub końcu każdego cyklu. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej w warunkach polskich wykorzystano stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy 0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

W przypadku przyjętego podejścia opartego na wypłacie za leczenie przerzutów (ang. *metastatic pay-off*), z powodu braku danych dotyczących obserwacji długoterminowych, zdyskontowane LY zostały zaczerpnięte z modeli efektywności kosztowej dla badań MONARCH 2 i MONARCH 3. Koszty przyjęte z tych modeli zostały zdyskontowane w modelu dla badania monarchE.

2.4 Parametry wejściowe modelu

2.4.1 Charakterystyka pacjentów

Masa i powierzchnia ciała (ang. *body weight and body surface area*, BSA) są wykorzystywane w obliczeniu dawki leków (w stosownych przypadkach w odniesieniu do sytuacji bez przerzutów i z przerzutami). Informacje o BSA nie są dostępne w badaniu monarchE, natomiast zbierano dane dot. wzrostu i wagi, które z kolei wykorzystano do obliczenia BSA ze wzoru Du Bois:

$$BSA(m^2) = 0,007184 \times wzrost(m)^{0,725} \times waga(kg)^{0,425}$$

Przyjęto średni wzrost 161,7 cm, średnią wagę 71,5 kg i wyliczono powierzchnię równą 1,8 m². Poniżej zaprezentowano charakterystykę pacjentów należących do kohorty I.

Tab. 3. Charakterystyka pacjentów w Kohorcie I.

Parametr	Dane wejściowe	Źródło
BSA (m2)	1,8	wzór Du Bois

BSA – masa i powierzchnia ciała;

2.4.2 Wyniki kliniczne

W modelu wykorzystano dane dotyczące IDFS, czasu do przerwania leczenia (TTD) i OS (bez nawrotu odległego) z badania monarchE w celu sparametryzowania przejść dla ramion leczenia ABE + HT i samej HT.

2.4.2.1 Źródła danych

W Tab. 4. zestawiono podsumowanie źródeł danych o efektywności klinicznej i metod parametryzacji.

Tab. 4. Podsumowanie źródeł danych o efektywności klinicznej i metod parametryzacji.

Parametr	ABE + HT	Wyłącznie HT	Założenia
Nawroty choroby	<p>monarchE (kohorta I - OS IA3)*</p> <p>Całkowita liczba pacjentów: 2555</p> <p>Całkowita liczba nawrotów: 347</p> <p>Liczba nawrotów lokalnych/regionalnych: 51</p> <p>Liczba nawrotów odległych: 259</p> <p>Liczba nawrotów kontralateralnych: 11</p> <p>Liczba drugich pierwotnych nowotworów: 33</p>	<p>monarchE (kohorta I - OS IA3)*</p> <p>Całkowita liczba pacjentów: 2565</p> <p>Całkowita liczba nawrotów: 528</p> <p>Liczba nawrotów lokalnych/regionalnych: 75</p> <p>Liczba nawrotów odległych: 407</p> <p>Liczba nawrotów kontralateralnych: 15</p> <p>Liczba drugich pierwotnych nowotworów: 43</p>	<p>Nawroty lokalne/regionalne, nawroty kontralateralne i drugie pierwotne nowotwory zalicza się do zdarzeń w stanie NMR.</p> <p>Nawroty odległe zalicza się do zdarzeń w stanie MR.</p>
IDFS	<p>monarchE (kohorta I - OS IA3)*</p> <p>- IDFS do NMR: 27%</p> <p>- IDFS do postaci przerzutowej: 73%</p>	<p>monarchE (kohorta I - OS IA3)*</p> <p>- IDFS do NMR: 25%</p> <p>- IDFS do postaci przerzutowej: 75%</p>	<p>Zakłada się zanikanie efektu leczenia po przekroczeniu okresu objętego danymi z badań klinicznych.</p> <p>W oparciu o długoterminowy efekt leczenia zaobserwowany w przypadku HT na podstawie danych z badań historycznych i przy braku dodatkowych dowodów założono, że zanikanie efektu leczenia rozpoczyna się od ósmego roku, zaś po upływie 26 lat leczenie nie przynosi efektu. Po 26 latach, ryzyko nawrotu choroby ze stanu IDFS było zbliżone lub mniejsze niż śmiertelność w tle.</p>
NMR	<p>monarchE (kohorta I - OS IA3)*.</p> <p>Literatura: TA632, TA612 i TA569</p> <p>Informacje zwrotne od ekspertów</p>	<p>monarchE (kohorta I - OS IA3)*.</p> <p>Literatura: TA632, TA612 i TA569</p> <p>Informacje zwrotne od ekspertów</p>	<p>Wyniki kliniczne w ramach stanu zdrowia NMR są specyficzne dla ramion leczenia, oparte na danych OS IA3 z badania monarchE.</p>

Parametr	ABE + HT	Wyłącznie HT	Założenia
	(Loko)regionalny NMR: 57% Kontralateralny NMR: 11% Drugi pierwotny NMR: 32%	(Loko)regionalny NMR: 57% Kontralateralny NMR: 12% Drugi pierwotny NMR: 32%	Drugie nowotwory pierwotne są uwzględniane w stanie zdrowia NMR, a pacjenci, u których wystąpiły, w tym momencie opuszczają model.
REM	Literatura: Hamilton 2015, TA632, TA612 i TA569 Informacje zwrotne od ekspertów REM do postaci przerzutowej: 0,00757	Literatura: Hamilton 2015, TA632, TA612 i TA569 Informacje zwrotne od ekspertów REM do postaci przerzutowej: 0,00757	Wyniki kliniczne w ramach stanu zdrowia REM przyjęto jako takie same dla obu ramion leczenia.
OS (bez nawrotu odległego)	monarchE (kohorta I - OS IA3)*	monarchE (kohorta I - OS IA3)*	Współczynnik zgonów z IDFS przyjęto równy współczynnikowi zgonów z NMR i REM. Śmiertelność w tle działa jako dolna granica krzywej OS. Zakłada się, że efekt leczenia słabnie poza danymi z badań klinicznych. Podobne uzasadnienie jak w przypadku IDFS.
Postać przerzutowa (Oporna na leczenie endokrynologiczne i wrażliwa na leczenie endokrynologiczne)	oporna na leczenie endokrynologiczne (MONARCH 2) i wrażliwa na leczenie endokrynologiczne (MONARCH 3)	oporna na leczenie endokrynologiczne (MONARCH 2) i wrażliwa na leczenie endokrynologiczne (MONARCH 3)	1. Założono, że pacjenci z badań MONARCH 2 i MONARCH 3 obejmują pacjentów z badania monarchE, a zatem wykorzystanie tych wyników jest właściwe. 2. Pacjenci, u których wystąpi nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej w stanie IDFS lub NMR, będą postępować zgodnie ze ścieżką oporną na leczenie endokrynologiczne (MONARCH 2). Pacjenci, u których nawrót choroby wystąpi po co najmniej 12 miesiącach od

Parametr	ABE + HT	Wyłącznie HT	Założenia
			zakończenia terapii adjuwantowej (IDFS) lub w trakcie remisji, będą postępować zgodnie ze ścieżką wrażliwą na leczenie endokrynologiczne (MONARCH 3).

* wyniki analizy OS IA3 dla badania monarchE obejmujące okres analizy z medianą czasu obserwacji równą 54 miesiące;

ABE – abemacyklib; HT – hormonoterapia; IDFS – czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; NMR – nawrót choroby bez przerzutów; OS – przeżycie całkowite; OS IA3 - trzecia analiza okresowa przeżycia całkowitego (ang. *third overall survival interim analysis*); REM – remisja.

2.4.2.2 Analiza czasu do wystąpienia zdarzenia i wyników skuteczności

Do wygenerowania wyników w zakresie IDFS, TTD i OS (bez nawrotu odległego) zarówno dla ABE + HT, jak i dla samej HT wykorzystano dane na poziomie pojedynczego pacjenta z badania monarchE. Sparametryzowane krzywe dla IDFS, TTD i OS wykorzystano w modelu kosztów i użyteczności do oszacowania długoterminowych wyników dla pacjentów poza okresem badania, a następnie do modelowania w dłuższym czasie. W analizie OS IA3 mediana czasu obserwacji wynosiła około 54 miesiące w obu ramionach badania. Mediana czasu trwania leczenia ABE wynosiła 23,7 miesiąca.

Do danych KM z badania monarchE dopasowano modele parametryczne. Modele zapewniły bardziej szczegółowy przegląd danych dotyczących przeżycia, a podejście to umożliwiło oszacowanie długoterminowych wyników w celu określenia horyzontu czasowego modelu. Dopasowanie modeli parametrycznych dla IDFS, TTD i OS bez nawrotu odległego przeprowadzono z zachowaniem następujących reguł:

- Sprawdzone założenie o proporcjonalnym ryzyku (PH) między ramionami leczenia, co pozwoliło na wybór dopasowania modeli niezależnych lub zależnych. Jeśli nie można było odrzucić założenia PH, szacowano pojedynczy model zależny dla każdej krzywej przeżycia, przy czym leczenie modelowano jako pojedynczą zmienną. W przeciwnym razie dopasowywano model niezależny.
- Po przeprowadzeniu testu PH parametryczne modele przeżycia dopasowywano do danych dotyczących przeżycia w badaniu monarchE.
- Wstępny wybór modeli ekstrapolacji oparto na statystycznym dopasowaniu modeli do danych z badania, na podstawie kryterium AIC i BIC, a także na oględzinach krzywych przeżycia i krzywych zagrożeń.
- Modele poddano dalszej ocenie w odniesieniu do dodatkowych dowodów pochodzących ze źródeł zewnętrznych.

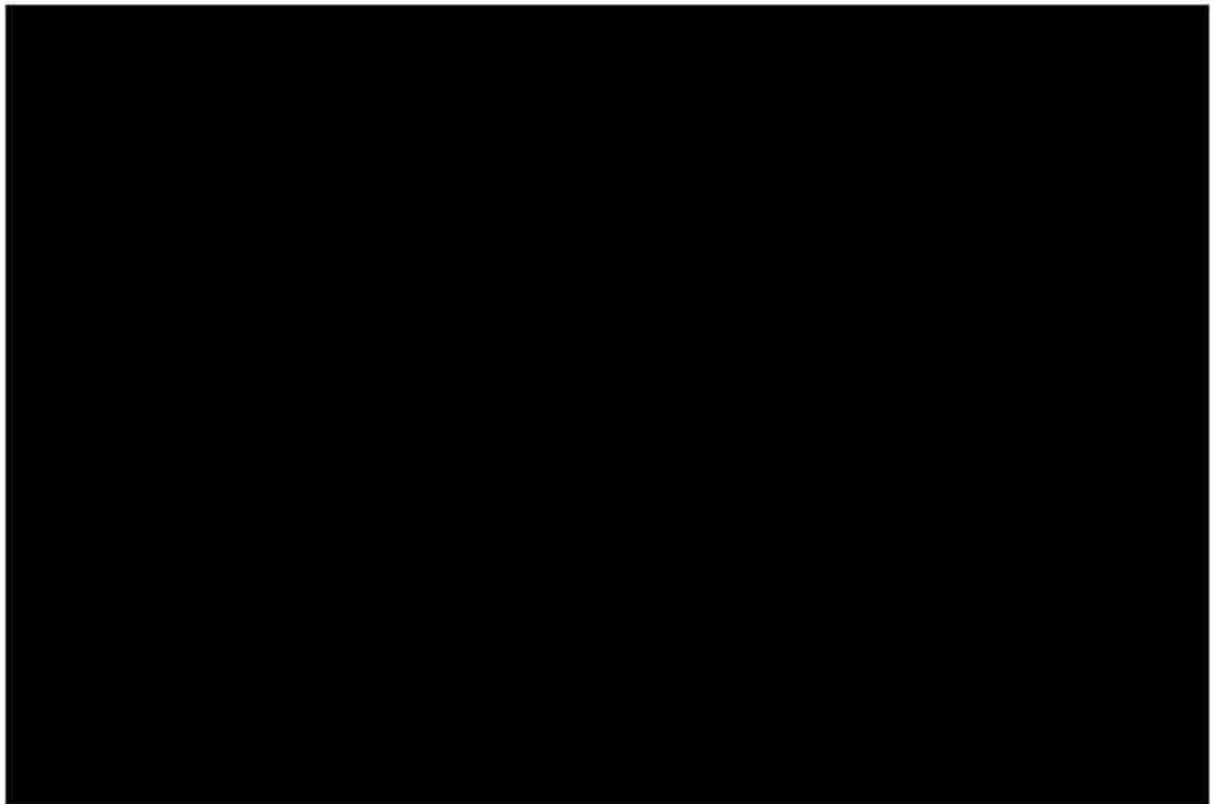
2.4.2.3 Wyniki analizy

2.4.2.3.1 IDFS

Zbadano założenia PH między ramionami leczenia. Wykres log-skumulowany (por. [redacted]) wykazał, że ramiona leczenia początkowo krzyżują się przez krótki okres, co sugeruje naruszenie założenia PH. Z czasem ramiona leczenia wydają poruszać się równolegle, wskazując na stałe ryzyko w czasie. W testach Grambscha i Thernaua nie osiągnięto wyników istotnych statystycznie ($p=0,705$). Jest to zgodne z wizualizacją reszt Schoenfelda (por. [redacted]), na której nie można zaobserwować wyraźnego trendu czasowego, a nachylenie ogólnie pokrywa się z nachyleniem zerowym, co sugeruje, że nie naruszono założenia PH. Do krzywej IDFS danych dotyczących kohorty I można dopasować pojedynczy model, zawierający czynnik korygujący efekt leczenia.



[Redacted caption text]



Time

W modelu przeanalizowano siedem standardowych postaci parametrycznych i dwa modele splajnowe (ang. *spline models*), które oceniono na podstawie współczynników AIC i BIC modeli zależnych. Nie jest bezpośrednio oczywiste, którą krzywą przeżycia wybrać na podstawie dopasowania statystycznego. Najlepsze dopasowanie statystyczne w oparciu o wartość BIC zapewnia rozkład log-logistyczny, który osiąga również stosunkowo niską wartość

AIC, około czterech punktów od najniższej wartości AIC. Kolejne najlepsze dopasowanie statystyczne stwierdzono w rozkładzie splajn 1 węzeł, który odbiega o pięć punktów od wartości BIC rozkładu log-logistycznego i o trzy punkty od rozkładu o najniższej wartości AIC. Ostatecznie w analizie podstawowej zastosowano rozkład log-logistyczny, zaś rozkład splajn 1 węzeł zastosowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości (por. Tab. 5).

Tab. 5. Miary dopasowania rozkładów – Kohorta I.

Rozkład	AIC	Rozkład	BIC
Splajn 2 węzły	12179,72	Log-logistyczny	12203,51
Splajn 1 węzeł	12182,46	Wykładniczy	12205,54
Uogólniona gamma	12183,07	Splajn 1 węzeł	12208,62
Gamma	12183,08	Uogólniona gamma	12209,24
Log-logistyczny	12183,89	Gamma	12209,24
Weibulla	12189,64	Weibulla	12209,26
Log-normalny	12191,71	Log-normalny	12211,33
Wykładniczy	12192,46	Splajn 2 węzły	12212,42
Gompertza	12194,46	Gompertza	12214,09

AIC – kryterium informacyjne Akaikiego; BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem;

2.4.2.3.2TTD

Czas trwania leczenia określono na podstawie krzywych TTD dla ramion ABE + HT i samego HT z badania monarchE, gdzie pacjenci pozostawali na leczeniu do momentu:

- osiągnięcia limitu określonego przez kliniczną regułę zakończenia leczenia (ang. *clinical stopping rule*),
- przerwania leczenia z powodu toksyczności,
- wycofania się z badania lub
- nawrotu choroby.

Ze względu na maksymalny dozwolony czas leczenia ABE wynoszący dwa lata oraz okres obserwacji danych OS IA3 2023, do oszacowania TTD dla ABE w przypadku podstawowym wykorzystano pełną krzywą KM.

Badanie monarchE zaprojektowano z dwuletnim okresem leczenia w obu ramionach badania, po którym pacjenci mogli rozpocząć okres obserwacji i otrzymywać terapie po zaprzestaniu leczenia (w tym HT). Podczas analizy OS IA2 dane TTD uznano za ostateczne. Nie było żadnych dalszych aktualizacji po dacie odcięcia dla tej analizy. Dlatego też dane OS IA2 są wykorzystywane do wyznaczania TTD w modelu. Jednakże ABE zostało zatwierdzone dla pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi z zajętymi węzłami chłonnymi w połączeniu z co najmniej pięcioletnim leczeniem uzupełniającym HT. W związku z tym dane TTD z badania monarchE dotyczące ramion leczenia HT należy ekstrapolować, aby odzwierciedlić cały zatwierdzony okres leczenia. Dane dotyczące HT wykorzystane do ekstrapolacji zostały ponownie cenzurowane w 20. miesiącu, aby zapobiec wpływowi spadku TTD pod koniec 2-letniego okresu leczenia objętego badaniem na długoterminową ekstrapolację.

Założenia PH zbadano między HT w ramieniu interwencyjnym, a HT w ramieniu komparatora. Wykres log-skumulowany (por. [REDACTED]) wykazał, że w kilku punktach wykresu występuje zbieżność między ramionami, co wskazuje na naruszenie założenia PH. Osiągnięto istotne statystycznie wyniki w testach Grambscha i Thernaua ($p=0,003$). Jest to zgodne z wizualizacją reszt Schoenfelda (por. [REDACTED]), na której można zaobserwować wyraźny trend czasowy, co sugeruje naruszenie założenia PH. Do danych HT z badania monarchE dopasowano dwa niezależne modele.





Siedem standardowych postaci parametrycznych i dwa modele splajnowe (ang. *spline models*), oceniono niezależnie do danych TTD KM i oceniono na podstawie AIC i BIC (por. Tab. 6). Najlepsze dopasowanie statystyczne, biorąc pod uwagę oba ramiona badania, zapewnił rozkład splajn 2-węzłowy, a po nim splajn 1-węzłowy. Wybór rozkładu splajn 2-węzłowego prowadzi do przecięcia się krzywych TTD w modelu. Można to uznać za nierealistyczne oszacowanie, ponieważ oczekuje się, że HT w obu ramionach badania będzie przebiegać według tego samego wzorca. W analizie podstawowej zastosowano rozkład splajnowy 1-węzłowy. Na podstawie wartości AIC i BIC dla HT w ramieniu interwencyjnym wybrać można również rozkład log-normalny jako alternatywę w scenariuszowej analizie wrażliwości, chociaż słabo pasuje on do HT w ramieniu komparatora.

Tab. 6. Miary dopasowania rozkładów – Kohorta I.

Rozkład	AIC	Rozkład	BIC
HT w ramieniu interwencji			
Splajn 2 węzły	4514,24	Log-normalny	4528,58
Splajn 1 węzeł	4516,67	Splajn 1 węzeł	4534,19
Log-normalny	4516,91	Splajn 2 węzły	4537,60
Log-logistyczny	4531,24	Log-logistyczny	4542,92
Weibulla	4534,69	Weibulla	4546,37
Uogólniona gamma	4540,58	Uogólniona gamma	4558,10
Gamma	4540,58	Gamma	4558,1
Wykładniczy	4644,48	Wykładniczy	4650,32

Gompertza	4646,48	Gompertza	4658,16
HT w ramieniu komparatora			
Splajn 2 węzły	4349,54	Splajn 2 węzły	4372,89
Splajn 1 węzeł	4357,39	Weibulla	4374,51
Uogólniona gamma	4361,46	Splajn 1 węzeł	4374,91
Gamma	4361,46	Log-logistyczny	4378,24
Weibulla	4362,83	Gamma	4378,97
Log-logistyczny	4366,56	Uogólniona gamma	4378,98
Log-normalny	4389,30	Log-normalny	4400,98
Wykładniczy	4441,64	Wykładniczy	4447,48
Gompertza	4443,64	Gompertza	4455,32

ABE – abemacyklid; AIC – kryterium informacyjne Akaikego; BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne; HT – hormonoterapia; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem;

2.4.2.3.30S

Zbadano założenie PH między ramionami leczenia. Wykres log-skumulowany (por. [REDAKT]) przedstawia krzyżowanie się ramion w dwóch miejscach, co sugeruje naruszenie założenia PH. W testach Grambscha i Thernaua nie osiągnięto wyników istotnych statystycznie ($p=0,626$). Jest to zgodne z wizualizacją reszt Schoenfelda (por. [REDAKT]), na której nie można zaobserwować trendu czasowego. Stąd założenie PH nie może zostać odrzucone. Należy zauważyć, że wyniki te można uznać za zmienne, ponieważ w badaniu obserwowano niewiele przypadków OS (bez nawrotu odległego). Do danych z badania monarchE dopasowano pojedynczy model, zawierający współczynnik korygujący efekt leczenia (HR).



Najlepsze dopasowanie statystyczne zapewnia rozkład wykładniczy, ponieważ ma najniższą wartość BIC i różni się o mniej niż dwa punkty od najniższej wartości AIC. Mimo że rozkład Weibulla przedstawia najniższą wartość AIC, wartość BIC jest oddalona o około pięć punktów od rozkładu wykładniczego. Inną alternatywą jest rozkład log-logistyczny, będący drugim i trzecim najlepiej dopasowanym, odpowiednio dla AIC i BIC (por. Tab. 7). W analizie podstawowej zastosowano rozkład wykładniczy, natomiast w analizie scenariuszowej rozkład Weibulla i log-logistyczny.

Tab. 7. Miary dopasowania rozkładów – Kohorta I.

Rozkład	AIC	Rozkład	BIC
Weibulla	1444,82	Wykładniczy	1458,74
Log-logistyczny	1444,90	Weibulla	1464,44
Splajn 2 węzły	1445,30	Log-logistyczny	1464,52
Wykładniczy	1445,66	Log-normalny	1466,78
Splajn 1 węzeł	1446,04	Gompertza	1467,28
Uogólniona gamma	1446,74	Splajn 1 węzeł	1472,20
Gamma	1446,74	Gamma	1472,90
Log-normalny	1447,15	Uogólniona gamma	1472,90
Gompertza	1447,66	Splajn 2 węzły	1478,01

AIC – kryterium informacyjne Akaikiego; BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem.

2.4.2.4 Nawrót choroby bez przerzutów

Założono, że u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby bez przerzutów, ryzyko wystąpienia przerzutów choroby w ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia jest niskie. W momencie ostatniej daty odcięcia (OS IA3), badanie monarchE obejmowało dane z 54 miesięcy, co umożliwiło wykorzystanie ich do oszacowania przejścia ze stanu NMR do MR. Ze względu na ograniczoną ilość danych i niepewność, dopasowano rozkład wykładniczy w oparciu o pojedyncze stałe zagrożenie w czasie. Założenie o stałym zagrożeniu uznano za najbardziej odpowiednie. Niezależny model wykładniczy był jedynym modelem, który uległ przekształceniu, gdy był zgodny z danymi OS IA3 populacji ITT w badaniu monarchE. W związku z tym, niezależny wykładniczy model populacji ITT zastosowano dla pozostałych populacji.

2.4.2.5 Remisja

Z uwagi na brak dostatecznych danych dotyczących nawrotu choroby bez przerzutów i dalszej ścieżki postępowania w populacji pacjentów z grupy monarchE w wyniku konsultacji z ekspertami za najbardziej odpowiednie źródło danych uznano założenia przyjęte wcześniej w modelach dotyczących wczesnego raka piersi (EBC, ang. *early breast cancer*), dokładnie dla populacji pacjentów HER2+. Prawdopodobieństwa przejścia pacjentów z remisji do stanu zdrowia z przerzutami określono na podstawie najnowszego dokumentu NICE dotyczącego trastuzumabu [NICE TA632], gdzie wykorzystano badanie obejmujące 12 836 chorych na EBC [Hamilton 2015]. W badaniu odnotowano średni czas do progresji wynoszący 7,6 roku (91,2 miesiąca). Średni czas do progresji został przeliczony na miesięczne prawdopodobieństwo przejścia wynoszące 0,00757. Zgodnie z zaleceniami TA632 i informacjami zwrotnymi od ekspertów przyjęto, że częstość nawrotów ze stanu remisji pozostaje stała w czasie.

2.4.2.6 Przerzuty

Struktura leczenia pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu w pierwszej linii.

W modelu uwzględniono również koszty leczenia uogólnionego raka piersi (ang. *metastatic recurrence*), w zależności czy u pacjenta doszło po progresji w trakcie lub w ciągu 12. miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej (ang. *metastatic recurrence-HT-resistant*) lub do progresji doszło po upływie co najmniej 12. miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*). W Tab. 8 przedstawiono strukturę leczenia inhibitorami CDK 4 i 6 w skojarzeniu z fulwestrantem i NSAI. W Tab. 9 i Tab. 10 zebrano dane dotyczące struktury leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych i wrażliwych na hormonoterapię w pierwszej linii leczenia w stadium zaawansowanym.

Tab. 8. Struktura leczenia inhibitorami CDK 4 i 6 w skojarzeniu z fulwestrantem i NSAI.

	Terapia	Odsetek pacjentów	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

Tab. 9. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych na hormonoterapię w pierwszej linii leczenia w stadium zaawansowanym (ang. *metastatic recurrence-HT-resistant*).

Terapia	ABE + HT	HT
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ABE – abemacyklib; CAP – kapecytabina; HT – hormonoterapia; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; inh. CDK 4 i 6 – inhibitory kinazy 4/6;

Tab. 10. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię w pierwszej linii leczenia w stadium zaawansowanym (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*).

Terapia	ABE + HT	HT
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ABE – abemacyklib; HT – hormonoterapia; FUL – fulwestrant; inh. CDK 4 i 6 – inhibitory kinazy 4/6; NSAI – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); RIBO – rybocyklib;

Struktura leczenia pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu w kolejnych liniach leczenia

Strukturę leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami w kolejnej linii leczenia opornych na hormonoterapię (ang. *metastatic recurrence-HT-resistant*) przedstawiono w Tab. 11, a pacjentów wrażliwych na hormonoterapię (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*) w Tab. 12 i Tab. 13.

Tab. 11. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych na hormonoterapię (ang. *metastatic recurrence-HT-resistant*) w kolejnej linii leczenia.

I linia	Odsetek pacjentów stosujących daną terapię w kolejnej linii								Źródło
	CAP	PAC	VNB	FUL	LTZ	EXE	CYC	GEM	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CAP – kapecytabina; CYC – cyklofosfamid; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; GEM – gemcytabina; inh. CDK 4 i 6 – inhibitory kinazy 4/6; LTZ – letrozol; PAC – paklitaksel; VNB – winorelbina;

Tab. 12. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*) w kolejnej linii leczenia.

I linia	Odsetek pacjentów stosujących daną terapię w kolejnej linii								Źródło
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 13. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*) w kolejnej linii leczenia.

I linia	Odsetek pacjentów stosujących daną terapię w kolejnej linii						Źródło

2.5 Użyteczności

2.5.1 Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności uzyskano z analiz użyteczności przeprowadzonych z wykorzystaniem danych na poziomie pacjenta z badania monarchE. Ponieważ dane nie wykazały istotnej różnicy między ramionami leczenia, zastosowano ogólne wartości użyteczności dla obu ramion leczenia, a nie wartości użyteczności specyficzne dla danego leczenia. W wariancie podstawowym zastosowano opisową analizę użyteczności.

W badaniu monarchE zebrano dane użyteczności dotyczące terapii lub okresu obserwacji długoterminowej (12 miesięcy po przerwaniu leczenia). W przypadku OS IA2 wszyscy pacjenci zakończyli leczenie w ramach badania co najmniej rok wcześniej, a dane dotyczące użyteczności uznano za ostateczne i nie zaktualizowano ich o wyniki z analizy OS IA3. W związku z tym w modelu wykorzystano dane OS IA2.

W Tab. 14 przedstawiono wartości użyteczności stanów przyjęte w analizie podstawowej.

Tab. 14. Użyteczności stanów przyjęte w analizie.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło

ABE – abemacyklib; HT – hormonoterapia; IDFS – czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; NMR – nawrót choroby bez przerzutów; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PPS – przeżycie po progresji; PFS2 – przeżycie wolne od progresji w drugiej linii zaawansowanego raka piersi; REM – remisja;

2.5.2 Utrata użyteczności związana z wiekiem

Zaleca się, aby wartości użyteczności były skorygowane względem wieku. Zalecenie to zostało sformułowane w celu zapewnienia, że negatywny wpływ na HRQoL związany bezpośrednio z wiekiem jest uwzględniony ze względu na rosnącą częstość występowania chorób współistniejących w starszych kohortach wiekowych.

Aby uwzględnić tę zależność w horyzoncie czasowym modelu, do wartości użyteczności dla każdej kategorii choroby zastosowano korektę użyteczności wskaźnika. Wartości użyteczności stanu zdrowia w modelu są skorygowane o utratę użyteczności związaną z wiekiem, zgodnie z zaleceniami NICE DSU [Ara 2011a]. W zależności od wieku wyjściowego, użyteczność skorygowana o wiek została wprowadzona do modelu za pomocą wzoru podanego w publikacji Ara 2011b.

2.5.3 Utrata użyteczności związana z działaniami niepożądanymi

Wpływ działań niepożądanych na jakość życia związaną ze zdrowiem uwzględniono w modelu przez przypisanie dekrementu użyteczności dla każdego zdarzenia, korygowanego następnie o czas trwania zdarzenia.

Dekretacje QALY zastosowano w pierwszym cyklu modelu. Wartości nieprzydatności i czas trwania działań niepożądanych oparto na: ekonomicznym SLR, ocenach technologii NICE w EBC oraz źródłach z dodatkowych wyszukiwań w PubMed zidentyfikowanych w przeglądzie [Johnston 2019].

W Tab. 15. zaprezentowano podsumowanie wartości i czasu trwania dla każdego z AE.

Wersja cenowa	Ilość dawek dziennie	Zawartość opakowania	Koszt opakowania [PLN]	Cena 1 dawki, NFZ [PLN]	Cena 1 dawki, NFZ + pacjent [PLN]
■	■	■	■	■	■

tabl. – tabletki

W przypadku leków stosowanych w skojarzeniu z abemacyklibem, średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na 1 stycznia 2024 r. [MZ 2023] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres: styczeń – październik 2023 r. [DGL 2023]. Ze względu na strukturę modelu, w przypadku anastrozolu i letrozolu w dalszych obliczeniach koszt za DDD wyznaczono na podstawie jednej prezentacji leku o największym udziale w rynku (dla anastrozolu - Anastrozol, tabl. powł., 1 mg; 28 szt.; dla letrozolu - Letrozol, tabl. powł., 2,5 mg; 30 szt.). Udział poszczególnych substancji czynnych w leczeniu skojarzonym przyjęto na podstawie badania monarchE [Johnston 2020 (monarchE)] (por. rozdz. 1.2.).

Tab. 17. Koszty leczenia anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem.

Substancja	Dawkowanie [mg]	Koszt za DDD [PLN]	
		NFZ	NFZ + pacjent
anastrozol	1	1,89	2,11
letrozol	2,5	1,89	1,96
tamoksyfen	20	0,58	0,58

DDD – dobowy dawka leku (ang. *defined daily dose*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty;

2.6.2 Koszty komparatorów

Średni koszt substancji czynnych dla anastrozolu, letrozolu oraz tamoksyfenu zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obw. MZ) w sprawie wykazu refundowanych leków na dzień 1 stycznia 2024 r. [MZ 2023] wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów oraz ich udziałów w rynku według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za okres styczeń-październik 2023 r. [DGL 2023].

Anastrozol oraz letrozol refundowane są we wczesnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii oraz w II rzucie hormonoterapii w refundacji aptecznej. Tamoksyfen dostępny jest w refundacji aptecznej oraz w katalogu chemioterapii. Koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen preparatów oraz ich udziałów w rynku (w przypadku tamoksyfenu biorąc pod uwagę zarówno refundację apteczną jak i katalog chemioterapii). Ze względu na strukturę modelu, w przypadku anastrozolu i letrozolu w dalszych obliczeniach koszt za DDD wyznaczono na podstawie jednej prezentacji leku o największym udziale w rynku (dla anastrozolu - Anastrozol, tabl. powł., 1 mg; 28 szt.; dla letrozolu - Letrozol, tabl. powł., 2,5 mg; 30 szt.).

Tab. 18. Koszty komparatorów.

Substancja czynna, postać i dawka; zawartość opakowania	Koszt jednostkowy opakowania	
	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Anastrozol		
Anastrozol, tabl. powl., 1 mg; 28 szt.	52,87	59,05
Anastrozol, tabl. powl., 1 mg; 30 szt.	52,91	52,91
Letrozol		
Letrozol, tabl. powl., 2,5 mg; 30 szt.	56,66	58,88
Letrozol, tabl. powl., 2,5 mg; 90 szt.	156,03	156,03
Letrozol, tabl. powl., 2,5 mg; 120 szt.	204,47	204,47
Tamoksyfen		
Tamoksyfen, tabl. powl., 20 mg; 30 szt.	17,36	17,36

mg – miligram; PLN – nowy polski złoty; powl. – powlekane; tabl. – tabletki;

2.6.3 Koszty podania leków

2.6.3.1 Leki doustne

Abemacyklib przyjmowany jest przez pacjentów w postaci doustnych tabletek, w związku z tym podanie abemacyklibu nie wiąże się z dodatkowymi kosztami. Przyjęto, że lek jest wydawany w trakcie wizyty w trybie ambulatoryjnym związanym z monitorowaniem w programie lekowym.

W przypadku pozostałych leków podawanych doustnie założono zerowy koszt związany z podaniem.

2.6.3.2 Chemioterapia oraz leki podawane domięśniowo

W przypadku chemioterapii podawanej dożylnie przyjęto, że koszt podania będzie związany z wykonaniem świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku. Koszt ten wyznaczono w oparciu o zarządzenie numer 62/2023/DGL Prezesa NFZ w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (por. Przy wyznaczaniu jednostkowych kosztów świadczeń na podstawie odnalezionych wartości punktowych, zastosowano przelicznik 1,62 zł za punkt, zgodnie z wytycznymi zawartymi w zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ [16/2023/DEF].

Tab. 19.) [Zarządzenie nr 62/2023/DGL].

W przypadku podania kwasu zoledronowego przyjęto, że koszt będzie związany z wykonaniem świadczenia podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (stanowi poradę kontrolną pacjenta lub podawane są leki z katalogu leków (1n cz. A) w formie doustnej lub leki zawierające substancje czynne z katalogu substancji (1t) w formie doustnej lub dotyczy leczenia wspomagającego do chemioterapii (1n cz. B)) [Zarządzenie Nr 62/2023/DGL].

W przypadku podania fulwestrantu przyjęto, że koszt będzie związany z wykonaniem świadczenia podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii [Zarządzenie Nr 62/2023/DGL].

Przy wyznaczaniu jednostkowych kosztów świadczeń na podstawie odnalezionych wartości punktowych, zastosowano przelicznik 1,62 zł za punkt, zgodnie z wytycznymi zawartymi w zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ [16/2023/DEF].

Tab. 19. Jednostkowy koszt podania chemioterapii dożylniej oraz leków podawanych domięśniowo.

Terapia	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Winorelbina, Epirubicyna, Gemcytabina, Paklitaksel, Docetaksel

PLN – nowy polski złoty;

2.6.4 Koszty pozostałych leków (*Background Therapy in IDFS*)

W Tab. 21 przedstawiono koszty leków stosowanych w trakcie leczenia w badaniu (ang. *background therapy*) w stanie IDFS. O ile nie podano inaczej, koszty przedstawione są za 1 mg substancji.

Wymienione leki zostały określone na podstawie leków stosowanych dodatkowo w badaniu monarchE, w szczególności przyjmowane przez $\geq 5\%$ populacji ITT w obu ramionach leczenia. Zdarzenia niepożądane zostały naliczone oddzielnie, więc aby uniknąć podwójnego naliczania, nie uwzględniono leków stosowanych specjalnie z powodu zdarzeń niepożądanych (np. loperamid). W Tab. 20 zebrano dane dotyczące odsetki pacjentów przyjmujących dane leczenie według ramienia leczenia.

Tab. 20. Odsetek pacjentów przyjmujących dane leczenie według ramienia leczenia.

Nazwa substancji	ABE + HT	HT
Ibuprofen	9,1%	9,7%
Amoxicillin + Clavulanic Acid	7,8%	5,4%
Amoxicillin	5,6%	4,8%
Kwas zoledronowy	9,9%	10,9%

ABE – abemacyklib; HT – hormonoterapia;

Średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na 1 stycznia 2024 r. [MZ 2023] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres: styczeń – październik 2023 r. [DGL 2023]. Koszty leków nierefundowanych (tj. ibuprofenu z perspektywy wspólnej) oszacowano na podstawie danych zamieszczonych na stronie Medycyny Praktycznej [MP online] jako średnią arytmetyczną wszystkich preparatów zawierających daną substancję czynną.

Tab. 21. Koszty *Background Therapy*.

Nazwa substancji	Postać, droga podania, dawka	Średnia cena za 1 mg/IU, perspektywa płatnika publicznego [PLN]	Średnia cena za 1 mg/IU, perspektywa wspólna [PLN]
Ibuprofen	tabl., doustnie, 400 mg	0,0002	0,0022
Amoxicillin + Clavulanic Acid (875 mg/125 mg)	875 mg/125 mg, doustnie	1,0633*	2,3315 *
Amoxicillin	tabl., doustnie, 500 mg	0,0009	0,0016
Kwas zoledronowy	roztwór do infuzji, 4 mg	27,5399	28,6773

*Średni ważony koszt jednej dawki 875 mg/125 mg.

§Średni koszt jednej dawki (500 mg+ 200 IU).

IU – jednostka międzynarodowa(ang. *international unit*); PLN - nowy polski złoty; tabl. – tabletki;

2.6.5 Koszty leków w zaawansowanym stadium nowotworu

Struktura leczenia pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu w pierwszej linii.

W modelu uwzględniono również koszty leczenia uogólnionego raka piersi (ang. *metastatic recurrence*), w zależności czy u pacjenta doszło do progresji w trakcie lub w ciągu 12. miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej (ang. *metastatic recurrence-HT-resistant*) lub do progresji doszło po upływie co najmniej 12. miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*). W Tab. 22 przedstawiono strukturę leczenia inhibitorami CDK 4 i 6 w skojarzeniu z fulwestrantem i NSAI, a w Tab. 23 i Tab. 24 strukturę leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych i wrażliwych na hormonoterapię w pierwszej linii leczenia.

Tab. 22. Struktura leczenia inhibitorami CDK 4 i 6 w skojarzeniu z fulwestrantem i NSAI.

	Terapia	Odsetek pacjentów	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

Tab. 23. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych na hormonoterapię w pierwszej linii leczenia w stadium zaawansowanym (ang. *metastatic recurrence-HT-resistant*).

Terapia	ABE + HT	HT
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ABE – abemacyklib; CAP – kapecytabina; HT – hormonoterapia; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; inh. CDK 4 i 6 – inhibitory kinazy 4/6;

Tab. 24. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię w pierwszej linii leczenia w stadium zaawansowanym (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*).

Terapia	ABE + HT	HT
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ABE – abemacyklib; HT – hormonoterapia; FUL – fulwestrant; inh. CDK 4 i 6 – inhibitory kinazy 4/6; NSAI – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. non-steroidal aromatase inhibitors);

Struktura leczenia pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu w kolejnych liniach leczenia

Strukturę leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami w kolejnej linii leczenia opornych na hormonoterapię (ang. *metastatic recurrence-HT-resistant*) przedstawiono w Tab. 25, a pacjentów wrażliwych na hormonoterapię (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*) w Tab. 26 i Tab. 27.

Tab. 25. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych na hormonoterapię (ang. *metastatic recurrence-HT-resistant*) w kolejnej linii leczenia.

I linia	Odsetek pacjentów stosujących daną terapię w kolejnej linii								Źródło
	CAP	PAC	VNB	FUL	LTZ	EXE	CYC	GEM	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CAP – kapecytabina; CYC – cyklofosfamid; EXE –eksemestan; FUL – fulwestrant; GEM – gemcytabina; inh. CDK 4 i 6 – inhibitory kinazy 4/6; LTZ – letrozol; PAC – paklitaksel; VNB – winorelbina;

Tab. 26. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*) w kolejnej linii leczenia.

I linia	Odsetek pacjentów stosujących daną terapię w kolejnej linii								Źródło
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 27. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*) w kolejnej linii leczenia.

I linia	Odsetek pacjentów stosujących daną terapię w kolejnej linii						Źródło

[Redacted text block]

W Tab. 28. przedstawiono koszty leków stosowanych po progresji choroby. Średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na 1 stycznia 2024 r. [MZ 2023] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres: styczeń – październik 2023 r. [DGL 2023]. Koszt rybocyklibu oraz palbocyklibu oszacowano na podstawie danych przetargowych otrzymanych od Wnioskodawcy.

Tab. 28. Koszty leków stosowanych w stanie nawrotu choroby z przerzutami.

Nazwa substancji	Postać, droga podania	Średnia cena za 1 mg perspektywa płatnika publicznego [PLN]	Średnia cena za 1 mg, perspektywa wspólna [PLN]
Fulwestrant	roztwór do wstrzykiwań	1,0979	1,0979
Rybocyklib, wariant z RSS	tabl., doustnie	0,4167	0,4167
Rybocyklib, wariant bez RSS	tabl., doustnie	0,8638	0,8638
Palbocyklib, wariant z RSS	tabl., doustnie	1,8499	1,8499
Palbocyklib, wariant bez RSS	tabl., doustnie	3,8814	3,8814
Eksemestan	tabl., doustnie	0,0756	0,1020
Kapecytabina	tabl., doustnie	0,0075	0,0075
Winorelbina	IV	2,2896	2,2896
Winorelbina	tabl., doustnie	6,6629	6,6629
Cyklofosfamid	tabl., doustnie	0,0307	0,0307
Epirubicyna	IV	2,6330	2,6330
Gemcytabina	IV	0,0918	0,0918
Paklitaksel	IV	0,5368	0,5368
Docetaksel	IV	1,7172	1,7172

IV – dożylnie; PLN - nowy polski złoty; tabl. – tabletki;

2.6.6 Dawkowanie leków

Poniżej przedstawiono schematy dawkowania leków uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 29). W modelu przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują abemacyklib dwa razy dziennie w dawce 150 mg. U pacjentów u których dojdzie do wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagana może być redukcja dawki, jednakże koszt jednej tabletki zawierającej 100 mg lub 50 mg abemacyklibu jest taki sam jak koszt tabletki zawierającej 150 mg, w związku z tym powyższe założenie nie ma wpływu na końcowe wyniki. Dawkowanie chemioterapii w stadium zaawansowanym choroby przyjęto na podstawie polskich wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi [Jassem 2020].

Tab. 29. Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Substancja czynna	Droga podania	Dawka [mg]	Ilość dawek dziennie	Długość cyklu [dni]	Ilość dawek w cyklu
Abemacyklib	doustnie	150	2	28	56
		100	2	28	56
		50	2	28	56
Anastrozol	doustnie	1	1	28	28
Letrozol	doustnie	2,5	1	28	28
Tamoksyfen	doustnie	20	1	28	28
Eksemestan	doustnie	25	1	28	28
Tamoksyfen	doustnie	20	1	28	28
Fulwestrant (dawka nasycająca*)	domięśniowo	250	2	28	1
Fulwestrant	domięśniowo	250	2	28	1
Rybocyklib	tabl., doustnie	200	3	21	63
Palbocyklib	tabl., doustnie	125	1	21	21
Eksemestan	tabl., doustnie	25	1	28	28
Kapecytabina	tabl., doustnie	850-1250 mg/m ² 2 × dziennie, dni 1.-14. co 21 dni	2	21	28
Winorelbina	i.v.	25 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	raz na tydzień	28	4
Winorelbina	tabl., doustnie	60-80 mg/m ² 1. co 7 dni	raz na tydzień	28	4
Cyklofosfamid	tabl., doustnie	50 mg dziennie, leczenie bez przerw	1	28	28
Epirubicyna	i.v.	30 mg/m ² dzień 1. co 7 dni	raz na tydzień	28	4
Gemcytabina	i.v.	800-1200 mg/m ² dni 1., 8., i 15. co 28 dni	raz na tydzień	28	4
Paklitaksel	i.v.	80 mg/m ² i.v. dzień 1. co 7 dni	raz na tydzień	28	4

Substancja czynna	Droga podania	Dawka [mg]	Ilość dawek dziennie	Długość cyklu [dni]	Ilość dawek w cyklu
-------------------	---------------	------------	-------------------------	------------------------	------------------------

* Dawka nasycająca 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki.

i.v. – dożylnie;

2.6.7 Koszty monitorowania

2.6.7.1 Koszty badań przeprowadzanych przy kwalifikacji do Programu Lekowego

Zgodnie z zapisami proponowanego Programu Lekowego pacjenci przy kwalifikacji do leczenia przechodzą wymienione badania:

- morfologia krwi z rozmazem;
- stężenie kreatyniny;
- aktywność ALAT;
- aktywność AspAT;
- stężenie bilirubiny
- USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej,
- RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej;
- scyntygrafia kośćca (w III stopniu zaawansowania).

Wartości punktowe USG jamy brzusznej oraz RTG klatki piersiowej przyjęto z aktualnego rozporządzenia prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [57/2023/DSOZ]. Przyjęto założenie, że są objęte finansowaniem w ramach świadczenia W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu, które obejmuje wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2 (RTG klatki piersiowej oraz USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej).

Wartość punktową scyntygrafii kośćca przyjęto z rozporządzenia prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych: badania medycyny nuklearnej [57/2023/DSOZ].

W przypadku pozostałych badań przyjęto założenie, że są objęte finansowaniem w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, które obejmuje wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1. Na liście W1 znajduje się między innymi: morfologia krwi, badanie czynności wątroby (aktywności aminotransferazy alaninowej ALT, badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej AST), stężenie kreatyniny i bilirubiny. Przyjęto założenie, że koszt jest ponoszony jednorazowo na początku leczenia abemacyklibem [57/2023/DSOZ].

Przy wyznaczaniu jednostkowych kosztów świadczeń na podstawie odnalezionych wartości punktowych, zastosowano przelicznik 1,62 zł za punkt, zgodnie z wytycznymi zawartymi w zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ [16/2023/DEF].

Tab. 30. Koszty badań przeprowadzanych przy kwalifikacji do Programu Lekowego.

Kod	Nazwa świadczenia	Częstość wykonywania badań	Koszt [PLN]
[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]

2.6.7.2 Koszty monitorowania w ramach Programu Lekowego leczenia abemacyklibem

Koszty monitorowania w ramach Programu Lekowego dotyczą pacjentek w trakcie leczenia adjuwantowego (całkowity czas aktywnej terapii abemacyklibem trwa maksymalnie 24 miesiące), ponieważ wystąpienie nawrotu choroby nowotworowej, jest powodem wykluczenia z Programu Lekowego. Zgodnie z zapisami proponowanego Programu w ramach monitorowania leczenia, badania wykonywane są co 2 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez następne dwa miesiące, a następnie w zależności od wskazań klinicznych (przyjęto założenie, że w toku dalszego leczenia badania będą wykonywane raz w miesiącu). W trakcie monitorowania leczenia pacjenci przechodzą wymienione badania:

- morfologia krwi z rozmazem;
- aktywność ALAT;
- aktywności AspAT;
- stężenie bilirubiny.

Tab. 31. Koszty monitorowania w ramach Programu Lekowego leczenia abemacyklibem.

Kod	Nazwa świadczenia	Częstość wykonywania badań	Koszt jednostkowy [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6.7.3 Koszt monitorowania w stanie IDFS, remisji, nieprzerzutowa wznowa choroby

Polskie wytyczne nie uściślają sposobu i harmonogramu monitorowania pacjentów w zależności od stanu choroby, w związku z czym, dane dotyczące zużycia zasobów związanych z monitorowaniem pacjentów w stanach: IDFS, NMR oraz remisji oszacowano na podstawie danych przedstawionych w analizie ekonomicznej dla trastuzumabu emtanzyny w leczeniu adjuwantowym chorych na HER2-dodatniego raka piersi [Kadcyla AE] oraz oceny NICE dla pertuzumabu w adjuwantowym leczeniu wczesnego raka piersi HER-2-dodatniego [TA569].

W przypadku pacjentów w stanie IDFS założono 1-2 wizyty rocznie (średnio 1,5 wizyty rocznie) w pierwszym roku, 1 wizytę rocznie co 2 lata w ciągu lat 2-5 oraz powyżej 5 lat. Przyjęto, że pacjenci przechodzą 2 badania echokardiograficzne rocznie w ciągu pierwszego roku, a następnie 1 wizytę rocznie przez kolejne lata [Kadcyla AE]. W przypadku mammografii [Kadcyla AE] oraz konsylium lekarskiego założono jedną wizytę rocznie [TA569]. (por. Tab. 32.).

Tab. 32. Częstość monitorowania w stanie IDFS.

Stan w modelu	Nazwa świadczenia	Rok 1	Lata 2-5	Powyżej >5 lat
IDFS	Porada specjalistyczna - onkologia	1,5 wizyty na rok	0,5 wizyty na rok	0,5 wizyty na rok
	Mammografia	1 wizyta na rok	1 wizyta na rok	1 wizyta na rok
	Echokardiografia	2 wizyty na rok	1 wizyta na rok	1 wizyta na rok
	Konsylium lekarskie	1 wizyta na rok	1 wizyta na rok	1 wizyta na rok

W przypadku pacjentów w stanie NMR założono, że pacjenci odbywają 2 porady specjalistyczne u onkologa w ciągu roku, 1 mammografię rocznie, 4 badania echokardiograficzne rocznie oraz 2 tomografie komputerowe rocznie [Kadcyla AE].

Tab. 33. Częstość monitorowania w stanie nieprzerzutowej wznowy choroby (ang. *non-metastatic recurrence*).

Stan w modelu	Nazwa świadczenia	Częstość wizyt
Nieprzerzutowa wznowa choroby	Porada specjalistyczna – onkologia	2 wizyty na rok
	Mammografia	1 wizyta na rok
	Echokardiografia	4 wizyty na rok
	Tomografia komputerowa	2 wizyty na rok

NMR – nieprzerzutowa wznowa choroby;

Dodatkowo pacjenci w tym stanie przechodzą również radioterapię, zabiegi operacyjne w obrębie piersi i przypisany im zostaje koszt jednorazowego konsylium lekarskiego (por. Tab. 34.). Odsetek pacjentów korzystających z danych procedur oszacowano na podstawie badania TA569.

Tab. 34. Leczenie w stanie nieprzerzutowej wznowy choroby.

Stan w modelu	Nazwa świadczenia	Odsetek pacjentów	
NMR	Wznowa lokalna* (<i>local</i>)	Duże zabiegi w obrębie piersi	64,9%
	Nawrót regionalny# (<i>regional</i>)	Duże zabiegi w obrębie piersi	35%
	Wznowa lokalna/regionalna	Zabiegi rekonstrukcyjne piersi	100%
	Wznowa lokalna/regionalna	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją	100%
	Wznowa kontralateralna (<i>contralateral</i>)	Duże zabiegi w obrębie piersi	100%
	Wznowa kontralateralna (<i>contralateral</i>)	Zabiegi rekonstrukcyjne piersi	100%
	Wznowa kontralateralna (<i>contralateral</i>)	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją	100%
		Radioterapia	89%
		Konsylium lekarskie	100%

* Wznowa lokalna (miejscowa) raka - choroba nawraca w miejscu swojego pierwotnego wystąpienia. Dzieje się tak, ponieważ nowotwór posiada zdolność do naciekania okolicznych tkanek - czasami w postaci bardzo delikatnych wypustek, których nie sposób wykryć.

Nawrót regionalny nowotworu - jest podobny do wznowy miejscowej - nowotwór wnika w tkankę lub węzły chłonne w pobliżu pierwotnego miejsca wystąpienia choroby onkologicznej.

NMR – nieprzerzutowa wznowa choroby;

Założono że pacjenci w stanie remisji odbywają 1 wizytę u onkologa rocznie co 2 lata oraz 1 mammografię rocznie co 2 lata (średnio 0,5 wizyty rocznie) (por. Tab. 35.) [Kadcyla AE].

Tab. 35. Częstość monitorowania w stanie remisji.

Stan w modelu	Nazwa świadczenia	Częstość wizyt
Remisja	Porada specjalistyczna – onkologia	0,5 wizyty na rok
	Mammografia	0,5 wizyty na rok

W modelu nie uwzględniano kosztów wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz świadczeń pielęgniarstwa, gdyż są rozliczane poprzez stałą stawkę kapitacyjną na ubezpieczonego, niezależną od liczby udzielonych porad. Założono, że koszt porady onkologicznej będzie rozliczany w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, mammografia w ramach świadczenia: W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu, echokardiografia w ramach świadczenia W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu. Przy wyznaczaniu jednostkowych kosztów świadczeń na podstawie odnalezionych wartości punktowych, zastosowano przelicznik 1,62 zł za punkt, zgodnie z wytycznymi zawartymi w zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ [16/2023/DEF].

Koszty monitorowania przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Koszty monitorowania uwzględnione w stanie IDFS, nieprzerzutowej wznowy choroby oraz remisji.

Kod	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PLN - nowy polski złoty;

W przypadku leczenia w stanie NMR oprócz kosztów monitorowania uwzględniono również koszty zabiegów operacyjnych leczenia wznowy. Uwzględniono koszty dużych zabiegów

w obrębie piersi, zabiegów rekonstrukcyjnych po mastektomii, radyklanego odjęcia piersi z rekonstrukcją (por. Tab. 37) oraz koszt teleradioterapii (por. Tab. 38.).

Tab. 37. Koszt operacyjnego leczenia wznowy miejscowej.

Rodzaj leczenia	Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji, odsetek w danej grupie	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

Tab. 38. Koszt radioterapii.

Nazwa świadczenia	Zakres świadczeń	Liczba i odsetek hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nazwa świadczenia	Zakres świadczeń	Liczba i odsetek hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

PLN – nowy polski złoty;

2.6.7.4 Koszty monitorowania leczenia nawrotu choroby z przerzutami

W modelu uwzględniono również koszty monitorowania leczenia uogólnionego raka piersi (ang. *metastatic recurrence*), w zależności czy u pacjenta doszło do progresji w trakcie lub w ciągu 12. miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej (ang. *metastatic recurrence-HT-resistant*) lub do progresji doszło po upływie co najmniej 12. miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej (ang. *metastatic recurrence-HT-sensitive*). W modelu nie uwzględniano kosztów wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz świadczeń pielęgniarstwa, gdyż są rozliczane poprzez stałą stawkę kapitacyjną na ubezpieczonego, niezależną od liczby udzielonych porad.

Tab. 39. Monitorowania pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych na hormonoterapię (ang. *Metastatic Recurrence-HT-Resistant*).

Stan w modelu	Nazwa świadczenia	Częstość wizyt w cyklu (N/28 dni)	Źródło
Nawrót choroby z przerzutami (<i>metastatic recurrence-HT-resistant</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 40. Monitorowania pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię (ang. *Metastatic Recurrence-HT-Sensitive*).

Stan w modelu	Nazwa świadczenia	Częstość wizyt w cyklu (N/28 dni)	Źródło
Nawrót choroby z przerzutami (metastatic recurrence-HT-sensitive)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 41. Koszt monitorowania pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami.

Nazwa świadczenia	Koszt	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6.8 Koszt hospitalizacji

W badaniu MonarchE zbierano dane na temat hospitalizacji pacjentów (w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia). Zebrane dane dotyczące liczby hospitalizacji wynikają z działań niepożądanych związanych z leczeniem lub niezwiązanych z leczeniem. Mediana czasu pobytu w szpitalu wynosiła pięć dni w obu ramionach: ABE + HT i samej HT. W modelu uwzględnione są jedynie zdarzenia niepożądane stopnia III/IV o częstości występowania $\geq 1\%$, natomiast koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są oszacowane na podstawie rodzaju zdarzenia, które wystąpiło u pacjenta. Działania niepożądane są wyceniane z perspektywy pacjentów jednodniowych lub ambulatoryjnych co ogranicza możliwość podwójnego liczenia. W przypadku ramienia ABE + HT koszty hospitalizacji naliczono przez dwa lata, a w przypadku samego HT przez pięć lat. Koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie rozporządzeniem prezesa NFZ w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych dla grupy JGP „J08 Choroby piersi

złośliwe” [142/2023/DSOZ]. Przy wyznaczaniu jednostkowego kosztu świadczenia na podstawie wartości punktowej, zastosowano przelicznik 1,62 zł za punkt, zgodnie z wytycznymi zawartymi w zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ [16/2023/DEF].

Tab. 42. Koszt hospitalizacji.

Parametr	ABE + HT	HT
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

ABE – abemacyklib; HT – hormonoterapia; PLN –polski złoty;

2.6.9 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznym uwzględniono zdarzenia niepożądane w III i IV stopniu ciężkości:

2.6.9.1 Koszty związane ze zwiększoną aktywnością ALT, AST, GGT

Założono, że leczenie zwiększonej aktywności ALT, AST oraz GGT będzie polegało głównie na redukcji lub pominięciu dawki stosowanego leku, w związku z tym jako koszt związany z tymi zdarzeniami przyjęto jedynie koszt wykonania testu laboratoryjnego wycenionego na podstawie Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [57/2023/DSOZ]. Przy wyznaczaniu jednostkowych kosztów świadczeń na podstawie odnalezionych wartości punktowych, zastosowano przelicznik 1,62 zł za punkt, zgodnie z wytycznymi zawartymi w zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ [16/2023/DEF].

Przyjęto założenie, że całkowity koszt jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 43. Koszty związane ze zwiększoną aktywnością ALT i AST.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

2.6.9.2 Koszty związane z leczeniem anemii

Koszty leczenia anemii wyznaczono w oparciu o liczbę hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony” (S05, S06, S07) w 2022 r. oraz wycenę hospitalizacji z Zarządzenia nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (jednostkowy koszt świadczeń wyznaczono na podstawie odnalezionych wartości punktowych przy zastosowaniu przelicznika 1,62 zł za punkt, zgodnie z wytycznymi zawartymi w zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ [16/2023/DEF]).

Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii dla trzech grup JGP (por. Tab. 44) obliczono jako iloczyn ważony udziałem liczby hospitalizacji i wyceny hospitalizacji

z zarządzenia Prezesa NFZ [142/2023/DSOZ, 16/2023/DEF] (por. Tab. 45.).

Tab. 44. Wycena świadczenia „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony (S05, S06, S07)” na podstawie Zarządzenia nr 142/2023/DSOZ i 16/2023/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kod grupy JGP	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

Tab. 45. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07 związanych z leczeniem anemii.

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji (%)

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

Tab. 46. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii.

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji	Udział hospitalizacji (%)

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

2.6.9.3 Koszty związane z leczeniem biegunki

Tab. 47. Jednostkowy koszt leczenia biegunki.

2.6.9.4 Koszty związane z leczeniem leukopenii, limfopenii i trombocytopenii

Koszty leczenia leukopenii, limfopenii i trombocytopenii wyznaczono w oparciu o liczbę hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony” (S05, S06, S07) w 2022 roku dla kodu ICD-10 D70 [WHO ICD-10] oraz wycenę hospitalizacji z Zarządzenia nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (jednostkowy koszt świadczeń wyznaczono na podstawie odnalezionych wartości punktowych przy zastosowaniu przelicznika 1,62 zł za punkt, zgodnie z wytycznymi zawartymi w zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ [16/2023/DEF]).

Całkowity koszt hospitalizacji dla trzech grup JGP (por. Tab. 49) obliczono jako iloczyn ważony udziałem liczby hospitalizacji i wyceny hospitalizacji z zarządzenia Prezesa NFZ [142/2023/DSOZ, 16/2023/DEF] (por. Tab. 48.).

Tab. 48. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07.

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji (%)

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

Tab. 49. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem leukopenii.

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji	Udział hospitalizacji (%)

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji	Udział hospitalizacji (%)
-----------	-----------------------------	---------------------------

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – nowy polski złoty;

2.6.9.5 Koszty związane z leczeniem neutropenii

W przypadku neutropenii koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego przyjęto za publikacją Ługowska 2012, w której szacowano koszt z perspektywy NFZ [Ługowska 2012], przy czym w niniejszej analizie uwzględniono koszt samej farmakoterapii (po przeliczeniu na 2023 r. z uwzględnieniem danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie). [REDACTED]

Tab. 50. Jednostkowy koszt leczenia neutropenii.

Nazwa zdarzenia	Średni koszt farmakoterapii w 2012 r. [PLN]	Średni koszt farmakoterapii w 2023 r. [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PLN – nowy polski złoty;

2.6.9.6 Koszty związane z leczeniem nudności

Koszt leczenia nudności przyjęto z publikacji Ługowska 2012 [Ługowska 2012] (po przeliczeniu na 2023 r. z uwzględnieniem danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie). Koszt leczenia nudności z perspektywy NFZ i wspólnej przyjęto jako 3 642,33 PLN.

Tab. 51. Jednostkowy koszt leczenia nudności.

Nazwa zdarzenia	Średni koszt w 2012 r. [PLN]	Średni koszt w 2023 r. [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6.9.7 Koszty związane z leczeniem zmęczenia, duszności, zapalenia jamy ustnej, nadciśnienia

W przypadku leczenia zmęczenia, duszności, zapalenia jamy ustnej, nadciśnienia założono, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ. Przy wyznaczaniu jednostkowego kosztu świadczenia na podstawie wartości punktowej, zastosowano przelicznik 1,62 zł za punkt, zgodnie z wytycznymi zawartymi w zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ [16/2023/DEF].

Tab. 52. Jednostkowy koszt leczenia zmęczenia, duszności, zapalenia jamy ustnej, nadciśnienia.

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
-----------	--------------	-------------------	-------------------------------------

2.6.9.8 Koszt leczenia hipoglikemii

Koszty leczenia hipoglikemii oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji, wizyty na oddziale ratunkowym oraz dodatkowych wizyt ambulatoryjnych [Tresiba AE].

Tab. 53. Koszt leczenia hipoglikemii.

Rodzaj zdarzenia	Jednostkowy koszt zdarzenia [PLN]
------------------	-----------------------------------

2.6.9.9 Koszty leczenia bólu brzucha

W przypadku leczenia bólu brzucha przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ. Przy wyznaczaniu jednostkowego kosztu świadczenia na podstawie wartości punktowej, zastosowano przelicznik 1,62 zł za punkt, zgodnie z wytycznymi zawartymi w zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ [16/2023/DEF].

Tab. 54. Jednostkowy koszt leczenia bólu brzucha.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
------------------	-----------	--------------	-------------------	-------------------------------------

2.6.9.10 Koszty leczenia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej

Koszty leczenia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej dla ponatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji oraz dodatkowych wizyt ambulatoryjnych [AE ponatynib].

Tab. 55. Jednostkowy koszt leczenia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Rodzaj zdarzenia	Jednostkowy koszt zdarzenia [PLN]
------------------	-----------------------------------

2.6.10 Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)

W przypadku pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami założono również koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC, ang. *best supportive care*). Średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na 1 stycznia 2024 r. [MZ 2023] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres: styczeń – październik 2023 r. [DGL 2023]. O ile nie podano inaczej, koszty przedstawione są za 1 mg substancji.

Tab. 56 Koszt leków stosowanych w BSC.

Leczenie	Koszt za 1 mg (NFZ)	Koszt za 1 mg (perspektywa wspólna)
Oksykodon	0,0567	0,0647
Ondansetron	0,5103	0,5592
Denosumab	10,4522	10,4522
Erytropoetyna*	0,0229	0,0229
Filgrastym#	1,0850	1,1282
Rywaroksaban	0,2408	0,5096

* Koszt za 1 IU.

Koszt za 1 mln j.m.

BSC - najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; IU – jednostka międzynarodowa (ang. *international unit*);

2.6.11 Koszt opieki terminalnej

Jako koszt opieki terminalnej przyjęto koszt pobytu pacjenta w szpitalu, hospicjum lub hospicjum domowym w ciągu ostatnich 14 dni. Wagę punktową świadczenia przyjęto z rozporządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (por. Tab. 57) [45/2023/DSOZ].

Tab. 57. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej.

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: 45/2023/DSOZ

Na podstawie danych z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ wyceniono punkt rozliczeniowy w ramach opieki terminalnej (por. Tab. 58.) [NFZ IOU].

Tab. 58. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna.

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: NFZ IOU

Koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym oraz hospicjum domowym wyliczono jako iloczyn wagi punktowej/taryfy oraz wyceny punktu rozliczeniowego z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ (por. Tab. 59.). W modelu przyjęto koszt ostatnich 14 dni życia pacjenta. Koszt naliczany jest w momencie zgonu pacjenta. Całość kosztów ponosi płatnik publiczny.

Tab. 59. Koszt opieki terminalnej w modelu.

Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt osobodnia [PLN]	Koszt ostatnich 14 dni [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.7 Zestawienie parametrów

Ze względu na dużą ilość parametrów modelu nie przedstawiano ich dodatkowo w zbiorczej tabeli (która byłaby nieczytelna z uwagi na rozmiar). Parametry przedstawiono w tabelach w poprzedzających rozdziałach.

2.8 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać wrażliwość uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

2.8.1 Probabilistyczna analiza wrażliwości

PSA polegało na wylosowaniu wartości dla każdej zmiennej z jej indywidualnego rozkładu niepewności. Sam rozkład wybierano na podstawie granic, pomiędzy którymi parametr jest naturalnie ograniczony, np. rozkład beta był stosowany dla parametrów ograniczonych od 0 do 1. Czynność tę wykonywano jednocześnie dla wszystkich parametrów wejściowych i zapisywano uzyskane wyniki przyrostowe. Stanowiło to jedną "symulację" – ostatecznie w wykonywano ich 1000, co dało rozkład wyników przyrostowych, a w konsekwencji obraz

ogólnej niepewności związanej z wynikami efektywności kosztowej. Stosując metodę korzyści pieniężnych netto (NMB), prawdopodobieństwo, że każde leczenie jest opłacalne przy różnych poziomach gotowości do zapłaty (WTP) za QALY, przedstawiono na krzywej akceptowalności kosztów i korzyści (CEAC).

2.8.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach analizy scenariuszowej przyjęto alternatywne zestawy założeń dotyczące grup parametrów modelu. Poniżej zaprezentowano zestawienie parametrów przetestowanych w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości wraz z porównaniem do wariantu przyjętego w analizie podstawowej.

Tab. 60. Założenia scenariuszowej analizy wrażliwości.

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza scenariuszowa
Horyzont czasowy	Dożywotni	20 lat
Dyskontowanie	Efekty: 3,5% Koszty: 5%	Efekty: 0% Koszty: 0%
Ekstrapolacja IDFS	Zależna log-logistyczna	Zależna splajn 1 węzeł
Ekstrapolacja OS (bez nawrotu odległego)	Zależna wykładnicza	Zależny Weibull
		Zależna log-logistyczna
Reguła zakończenia leczenia	5 lat	10 lat
Zanikanie efektu leczenia	Początek w 8. roku, koniec w 26. roku	Początek w 3. roku, koniec w 8. roku
		Brak zanikania efektu leczenia
Stan tunelowy NMR	12 miesięcy	24 miesiące (z korektą użyteczności)
		3 miesiące (z korektą użyteczności)

2.9 Cena progowa

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (190 380 PLN/QALY). Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego, z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

W niniejszej analizie cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności.

2.10 Walidacja modelu

Aby zapewnić naukową i kliniczną poprawność modelu, autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację poprzez podjęcie następujących kroków:

- W całym procesie tworzenia modelu przestrzegano znanych wytycznych dotyczących opracowywania modeli efektywności kosztowej [NICE Guide 2013, Weinstein].

- W przypadku modelowanych wyników ekstrapolacji IDFS i OS (bez odległych nawrotów) porównano z obserwowanymi wynikami badań klinicznych, aby upewnić się, że model odzwierciedla dane na poziomie pacjentów monarchE.
- W ramach walidacji zewnętrznej, projekt modelu oraz kluczowe założenia kliniczne i strukturalne zostały zweryfikowane z jednym zewnętrznym oraz trzema wewnętrznymi ekspertami klinicznymi, a także z jednym zewnętrznym ekspertem ds. ekonomii zdrowia.
- W ramach walidacji wewnętrznej kontroli jakości dokonała osoba niezaangażowana w projekt, aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia błędów programistycznych. Ta kontrola jakości polegała na obserwowaniu, w jaki sposób seria zmian i testów wpływa na wyniki modelu. Do wsparcia wewnętrznego procesu walidacji wykorzystano także wewnętrzną *"listę kontrolną weryfikacji i walidacji modelu ekonomicznego"*. W przypadku kolejnych aktualizacji modelu przeprowadzono kontrole jakości, aby upewnić się, że dane wejściowe do modelu są zgodne z danymi zawartymi w raporcie i w modelu. Powtórzono testy logiczne, aby upewnić się, że model jest rzeczywiście funkcjonalny. Nie przeprowadzono pełnej walidacji struktury i założeń modelu, ponieważ struktura nie uległa zmianie w stosunku do danych IA2.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 61. przedstawiono uzyskane wyniki dla analizy podstawowej dla porównania ABE+HT vs HT.

Tab. 61. Wyniki analizy podstawowej ABE+HT vs HT. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Kategoria	ABE+HT	HT	ABE+HT vs HT
Efekty (QALY)	████████	████████	0,763
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite	████████	████████	125 696,63
ICUR	████	████	164 689,05
Progowa CZN	████████	████	n.d.
Perspektywa wspólna, bez RSS			
Koszty całkowite	████████	████████	126 424,94
ICUR	████	████	165 643,29
Progowa CZN	████████	████	n.d.
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite	████████	████████	████████
ICUR	████	████	████████
Progowa CZN	████████	████	████
Perspektywa wspólna, z RSS			
Koszty całkowite	████████	████████	████████
ICUR	████	████	████████
Progowa CZN	████████	████	████

ABE – abemacyklib; CZN – cena zbytu netto; HT – hormonoterapia; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life year*); RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*);

3.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej, przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu, na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności.

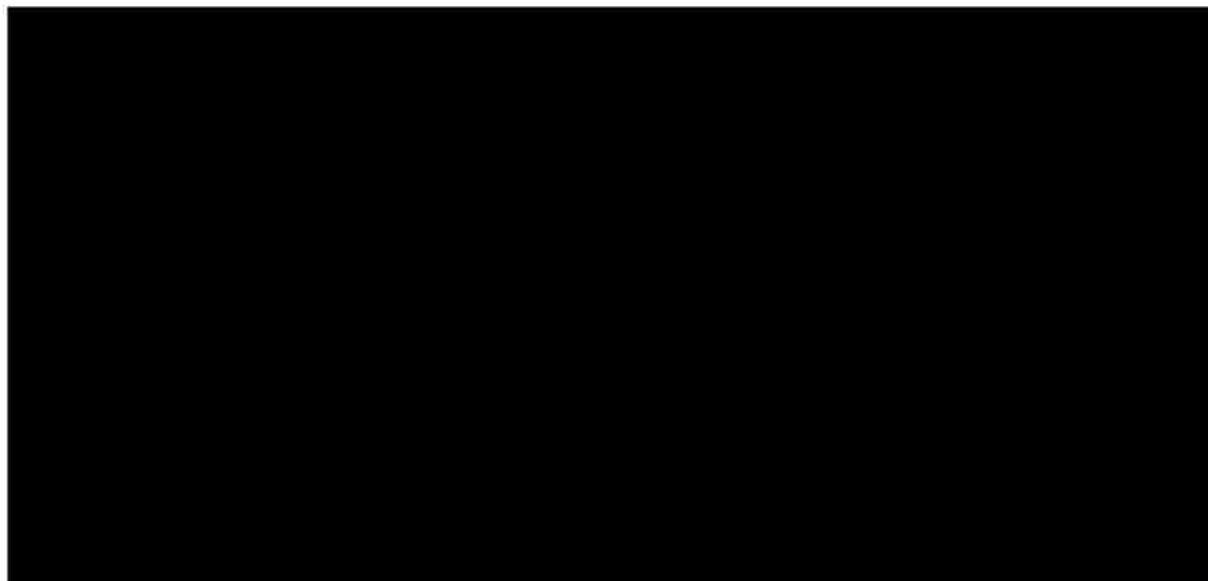
Rys. 8. Wyniki PSA, analiza z perspektywy płatnika publicznego bez RSS.



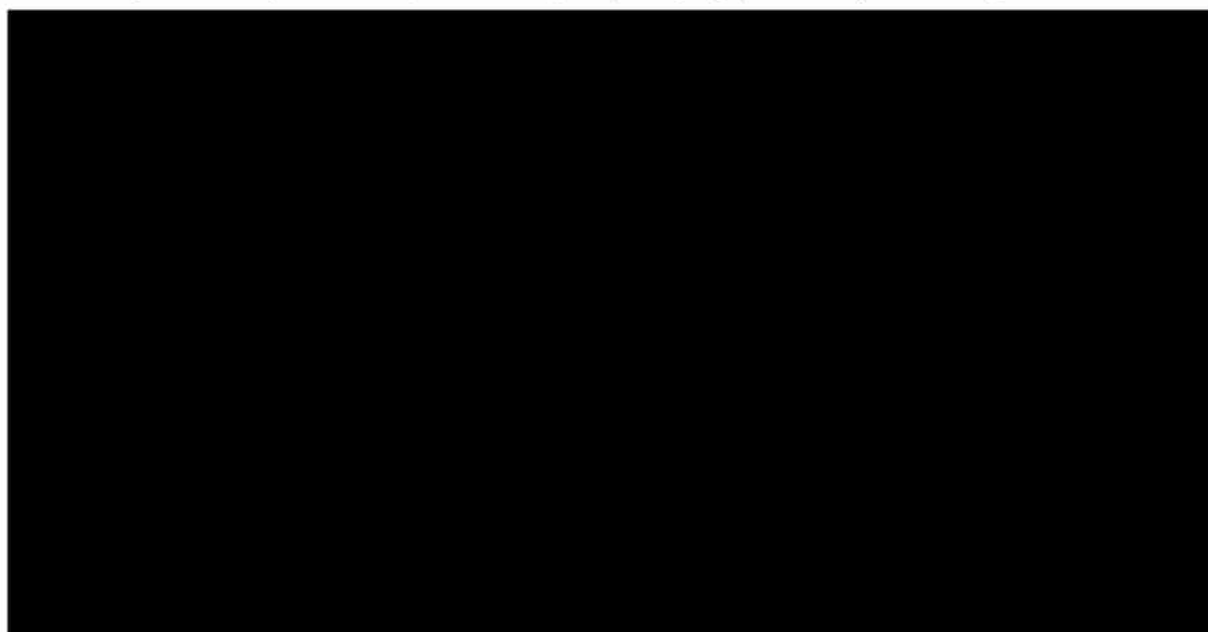
Rys. 9. Krzywa CEAC, analiza z perspektywy płatnika publicznego bez RSS.



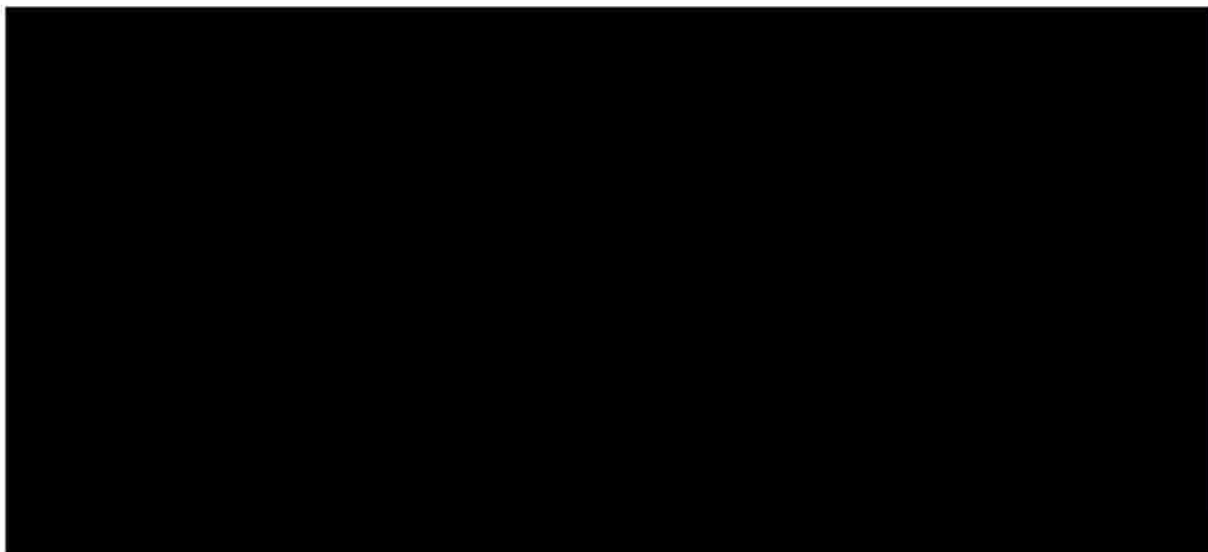
Rys. 10. Wyniki PSA, analiza z perspektywy płatnika publicznego z RSS.



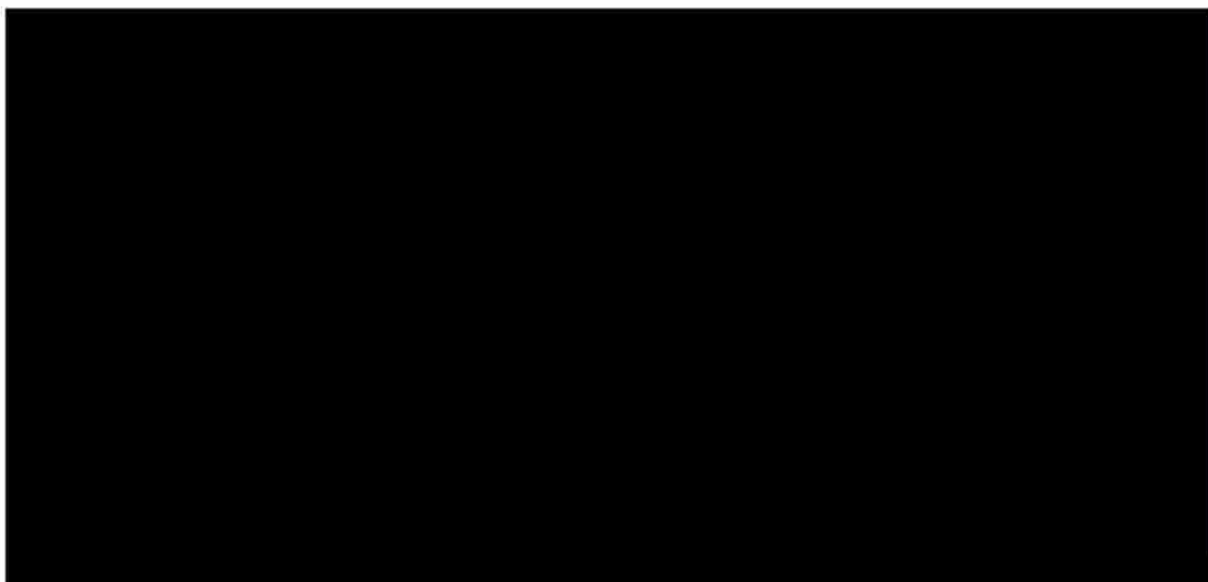
Rys. 11. Krzywa CEAC, analiza z perspektywy płatnika publicznego z RSS.



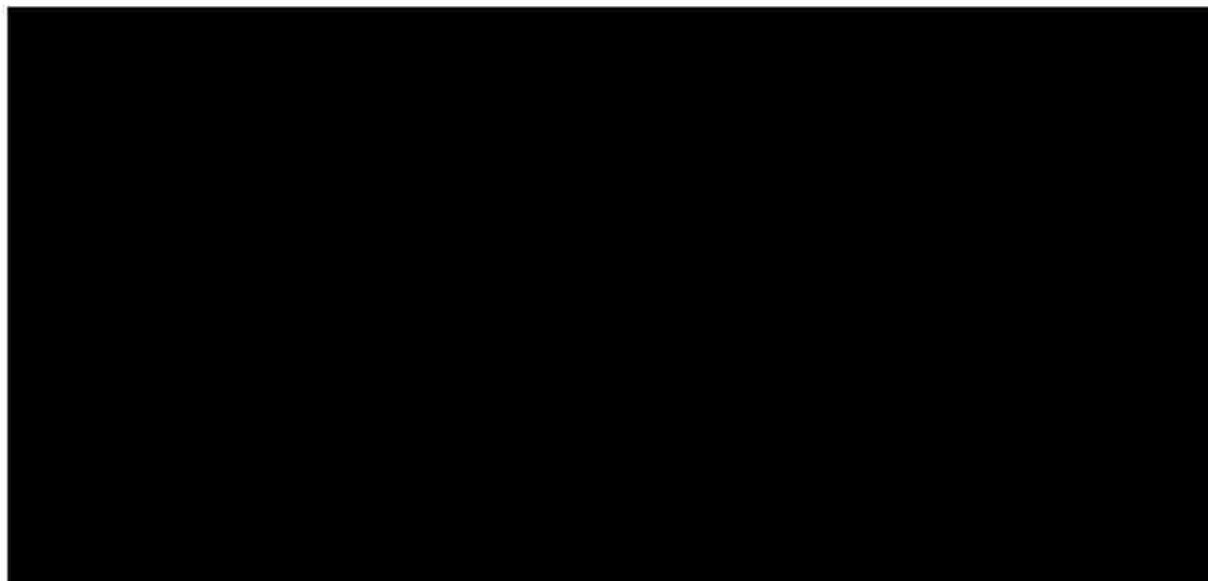
Rys. 12. Wyniki PSA, analiza z perspektywy wspólnej bez RSS.



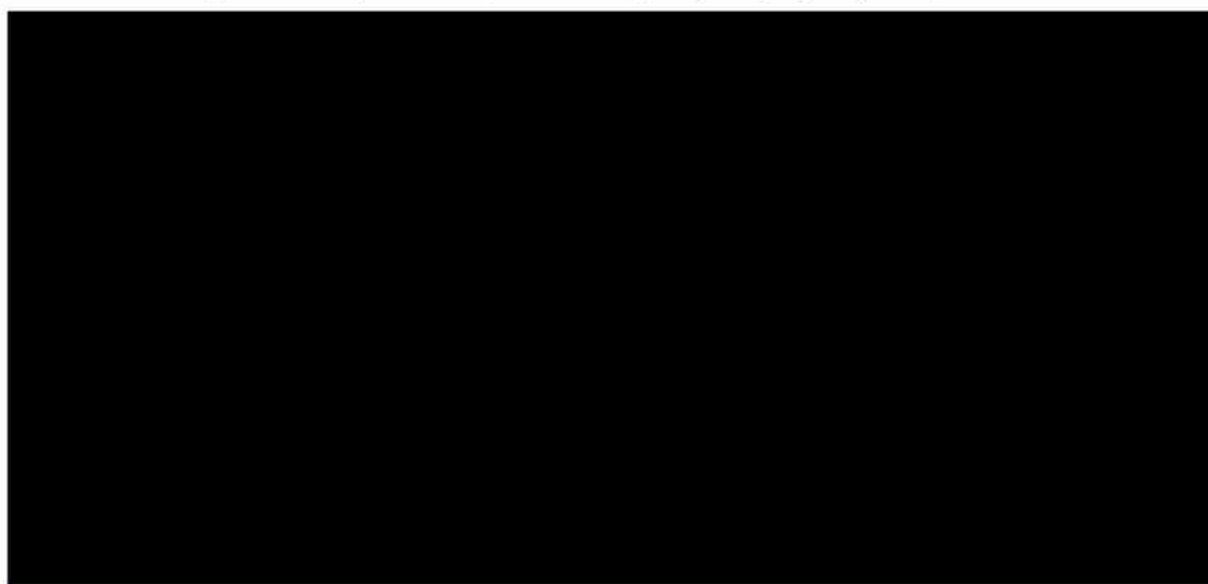
Rys. 13. Krzywa CEAC, analiza z perspektywy wspólnej bez RSS.



Rys. 14. Wyniki PSA, analiza z perspektywy wspólnej z RSS.



Rys. 15. Krzywa CEAC, analiza z perspektywy wspólnej z RSS.



3.3 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W Tab. 62 przedstawiono uzyskane wyniki dla scenariuszowej analizy wrażliwości dla porównania ABE+HT vs HT.

Tab. 62. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości ABE+HT vs HT. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.

Parametr	Scenariusz	Koszty inkrementalne	Inkrementalne QALY	ICUR
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS				
Horyzont czasowy	20 lat	133 083	0,436	305 396
Dyskontowanie	Efekty: 0% Koszty: 0%	74 426	1,541	48 287
Ekstrapolacja IDFS	Zależna splajn 1-węzeł	119 697	0,889	134 668
Ekstrapolacja OS (bez nawrotu odległego)	Zależny Weibull	125 634	0,760	165 218
	Zależna log-logistyczna	125 639	0,761	165 173
Reguła zakończenia leczenia	10 lat	129 706	0,763	169 942
Zanikanie efektu leczenia	Początek w 3. roku, koniec w 8. roku	127 339	0,421	302 298
	Brak zanikania efektu leczenia	125 267	0,845	148 248
Stan tunelowy NMR	24 miesiące (z korektą użyteczności)	126 618	0,767	165 039
	3 miesiące (z korektą użyteczności)	124 870	0,760	164 395
Perspektywa wspólna, bez RSS				
Horyzont czasowy	20 lat	133 592	0,436	306 564
Dyskontowanie	Efekty: 0% Koszty: 0%	76 107	1,541	49 377
Ekstrapolacja IDFS	Zależna splajn 1 węzeł	120 422	0,889	135 484
Ekstrapolacja OS (bez nawrotu odległego)	Zależny Weibull	126 362	0,760	166 176
	Zależna log-logistyczna	126 367	0,761	166 130
Reguła zakończenia leczenia	10 lat	130 461	0,763	170 931
Zanikanie efektu leczenia	Początek w 3. roku, koniec w 8. roku	128 073	0,421	304 041
	Brak zanikania efektu leczenia	125 993	0,845	149 108
Stan tunelowy NMR	24 miesiące (z korektą użyteczności)	127 347	0,767	165 989
	3 miesiące (z korektą użyteczności)	125 598	0,760	165 354
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS				
Horyzont czasowy	20 lat	■	■	■
Dyskontowanie	Efekty: 0% Koszty: 0%	■	■	■
Ekstrapolacja IDFS	Zależna splajn 1 węzeł	■	■	■

Parametr	Scenariusz	Koszty inkrementalne	Inkrementalne QALY	ICUR
Ekstrapolacja OS (bez nawrotu odległego)	Zależny Weibull	■	■	■
	Zależna log-logistyczna	■	■	■
Reguła zakończenia leczenia	10 lat	■	■	■
Zanikanie efektu leczenia	Początek w 3. roku, koniec w 8. roku	■	■	■
	Brak zanikania efektu leczenia	■	■	■
Stan tunelowy NMR	24 miesiące (z korektą użyteczności)	■	■	■
	3 miesiące (z korektą użyteczności)	■	■	■
Perspektywa wspólna, z RSS				
Horyzont czasowy	20 lat	■	■	■
Dyskontowanie	Efekty: 0% Koszty: 0%	■	■	■
Ekstrapolacja IDFS	Zależna splajn 1 węzeł	■	■	■
Ekstrapolacja OS (bez nawrotu odległego)	Zależny Weibull	■	■	■
	Zależna log-logistyczna	■	■	■
Reguła zakończenia leczenia	10 lat	■	■	■
Zanikanie efektu leczenia	Początek w 3. roku, koniec w 8. roku	■	■	■
	Brak zanikania efektu leczenia	■	■	■
Stan tunelowy NMR	24 miesiące (z korektą użyteczności)	■	■	■
	3 miesiące (z korektą użyteczności)	■	■	■

ABE – abemacyklib; CZN – cena zbytu netto; HT – hormonoterapia; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life year*); RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*);

4 Dyskusja i ograniczenia

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności kosztowej stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z HT w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji receptora HER2, wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. W tym celu wykorzystano model dostarczony od Wnioskodawcy, który przystosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących wszystkich kosztów.

W badaniu monarchE osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, a mediana czasu obserwacji dla analizy OS IA3 wynosi 54 miesiące. Wybór modeli przeżycia i rozkładów do ekstrapolacji poza okres badania był podyktowany dopasowaniem statystycznym i oceną wizualną. W ramach analiz scenariuszy przetestowano alternatywne rozkłady IDFS i OS. Wyniki tych analiz wykazały, że rozkłady przyjęte w analizie podstawowej zapewniały konserwatywne wartości ICUR w porównaniu z alternatywnymi, drugim i trzecim najlepiej dopasowanymi rozkładami dla IDFS i OS.

Analiza wykazała zysk w latach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life year*, QALY) dla ABE w skojarzeniu z HT w porównaniu do komparatorów.

W grupie pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z HT otrzymano zdyskontowany koszt leczenia równy:

- 205 493 PLN w wersji bez RSS i [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego,
- 207 045 PLN w wersji bez RSS i [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

Pacjenci średnio uzyskują 10,980 QALY.

W grupie pacjentów stosujących HT średni koszt leczenia wynosi 79 796 PLN w wersji bez RSS i [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego. Z perspektywy wspólnej średni koszt leczenia wynosi 80 620 PLN w wersji bez RSS i [REDACTED]. Pacjenci średnio uzyskują 10,216 QALY.

ICUR dla abemacyklibu w skojarzeniu z HT vs HT jest zatem równy 164 689 PLN/QALY w wersji bez RSS i [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz 165 643 PLN/QALY w wersji bez RSS i [REDACTED] w perspektywie wspólnej. Tym samym zarówno w wariancie bez RSS jak i z RSS Verzenio w skojarzeniu z hormonoterapią wykazał efektywność kosztową w analizowanym wskazaniu.

5 Wnioski końcowe

Abemacyklib w skojarzeniu z HT przynosi wyraźne korzyści dla pacjentów poprzez wydłużanie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej oraz przerzutów odległych, zaś niniejsza analiza wykazała wzrost QALY w stosunku do komparatorów w analizie podstawowej przy jednoczesnym wzroście kosztów. W wyniku przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie abemacyklibem jest terapią efektywną kosztowo w wariancie zarówno bez RSS, jak i z RSS – wszystkie wyniki niezależnie od perspektywy, były niższe od wartości progowej dla współczynnika kosztów-użyteczności, tj. 190 380 PLN/QALY.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Verzenios jest zasadne, gdyż lek ten ma udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej i przerzutów odległych - co według ekspertów stanowi główny cel terapeutyczny leczenia wczesnego raka piersi - przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [AKL Verzenios 2024].

Wnioskowane zapisy programu lekowego adresowane są do pacjentów z wczesnym hormonozależnym rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2 z wysokim ryzykiem nawrotu, a więc grupy, która obecnie w ramach programu lekowego nie posiada możliwości innowacyjnego leczenia. Należy podkreślić, że choroba zdiagnozowana na wczesnym stadium daje szansę na całkowite wyleczenie chorego. Dlatego też strategię leczenia wczesnego raka piersi obejmują kombinację leczenia chirurgicznego, chemioterapii, radioterapii, hormonoterapii i leczenia celowanego, aby maksymalnie możliwie zminimalizować ryzyko nawrotu choroby i tak ważne jest zapewnienie dostępu do jak najszerszego spektrum terapii zwiększających szansę na całkowite wyleczenie chorego.



Tym samym lek ten dostępny jest także w wielu krajach o PKB zbliżonym do Polski, a Polska pozostaje jednym z nielicznych krajów, w którym pacjenci nadal nie mają dostępu do tego skutecznego, bezpiecznego i wysoce efektywnego kosztowo leczenia.

6 Aneks - przegląd użyteczności

6.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed. Przeszukanie przeprowadziło dwóch analityków ([REDACTED] [REDACTED]). Ostatnią aktualizację przeglądu wykonano 19.02.2024 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 63.

Do przeglądu włączano analizy, przeprowadzone w populacji pacjentek z rakiem piersi, w których odnaleziono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tab. 63. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 19.02.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Breast Neoplasms"[Mesh]	350051
#2	Breast Cancer	512915
#3	Breast Tumor	452386
#4	Breast Carcinoma	425787
#5	((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)	520318
#6	early	1982838
#7	adjuvant	409275
#8	((adjuvant) OR (early))	2354079
#9	(((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)) AND (((adjuvant) OR (early))))	91599
#10	(Euroqol OR Euroquol OR EQ5D OR EQ 5D OR QALY OR "quality-adjusted life year")	42019
#11	(((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)) AND (((adjuvant) OR (early)))) AND ((Euroqol OR Euroquol OR EQ5D OR EQ 5D OR QALY OR "quality-adjusted life year"))	569

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności:
 - IDFS,
 - nawrót choroby bez przerzutów (*ang. non-metastatic recurrence*),:
 - drugi pierwotny nowotwór (*ang. second primary neoplasm*),
 - nawrót lokoregionalny,

- nawrót kontralateralny,
- stan remisji,
- nawrót choroby z przerzutami (ang. *metastatic recurrence*):
 - oporny na leczenie endokrynologiczne,
 - wrażliwy na leczenie endokrynologiczne,
- populacja pacjentów z rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym,
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

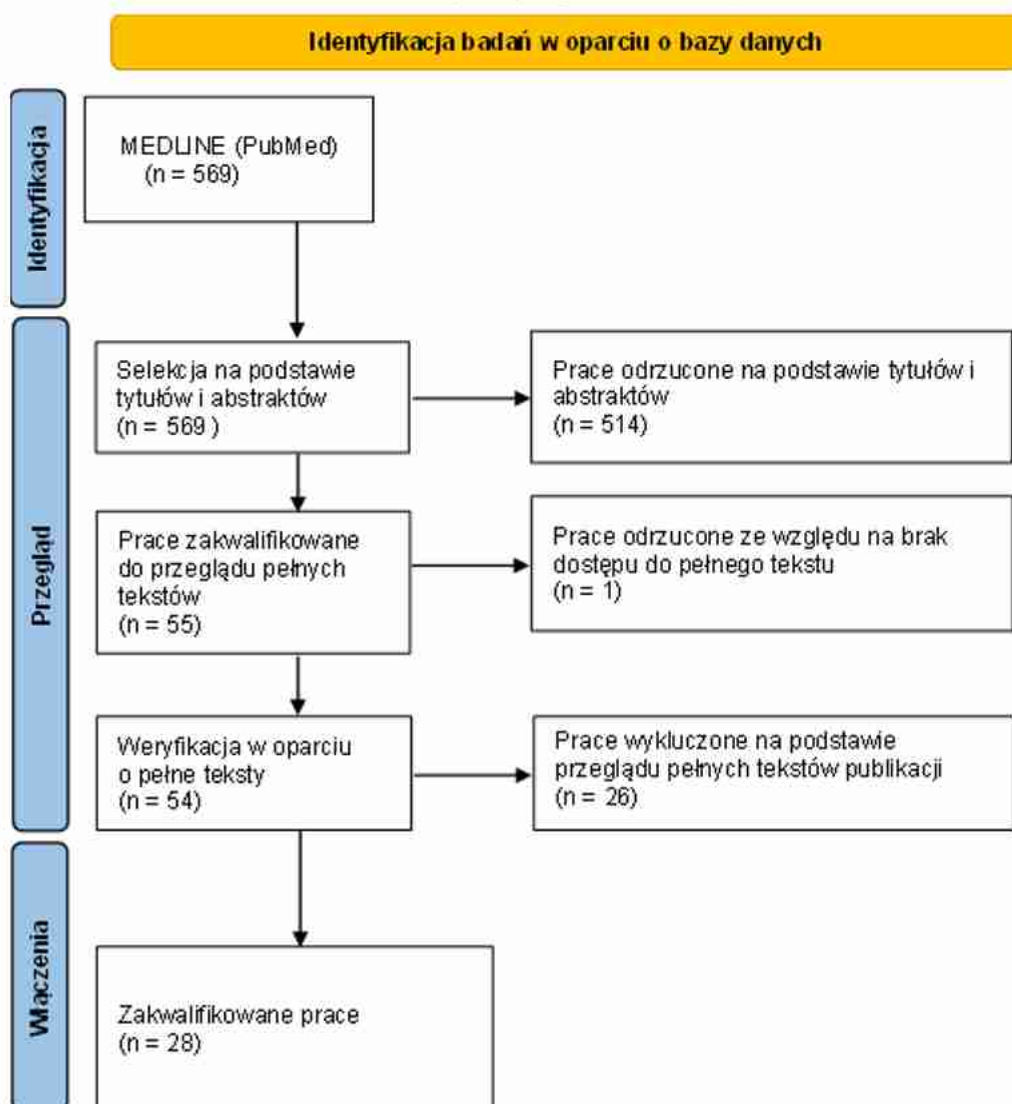
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

6.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 569 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu 514 prac na podstawie abstraktu i tytułu oraz 1 pracy ze względu na brak dostępu do pełnego tekstu, zidentyfikowano 54 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 26 zostało wykluczonych z analizy. Zakwalifikowano 28 prac, które spełniały kryteria włączenia. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych zestawiono w Tab. 64 i Tab. 65. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 16.). W Tab. 66. omówiono wyniki włączonych do analizy prac.

Rys. 16. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 64. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Braun 2009	Braun, S., Mittendorf, T., Menschik, T., Greiner, W., & von der Schulenburg, J. M. (2009). Cost effectiveness of exemestane versus tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer in Germany. <i>Breast Care</i> , 4(6), 389-396.
2.	Butani 2021	Butani, D., Gupta, N., Jyani, G., Bahuguna, P., Kapoor, R., & Prinja, S. (2021). Cost-effectiveness of Tamoxifen, Aromatase Inhibitor, and Switch Therapy (Adjuvant Endocrine Therapy) for Breast Cancer in Hormone Receptor Positive Postmenopausal Women in India. <i>Breast Cancer: Targets and Therapy</i> , 625-640.
3.	Delea 2006	Delea, T. E., Karnon, J., Smith, R. E., Johnston, S. R., Brandman, J., Sung, J. C., & Goss, P. E. (2006). Cost-effectiveness of extended adjuvant letrozole therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy in

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		postmenopausal women with early-stage breast cancer. <i>American Journal of Managed Care</i> , 12(7), 374
4.	Delea 2007b	Delea TE, El-Ouagari K, Karnon J, Sofrygin O. Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone-receptor positive early breast cancer from a Canadian perspective. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2008 Apr;108(3):375-87.
5.	Djalalov 2015	Djalalov S, Beca J, Amir E, Krahn M, Trudeau ME, Hoch JS. Economic evaluation of hormonal therapies for postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer in Canada. <i>Curr Oncol.</i> 2015 Apr;22(2):84-96.
6.	Erman 2014	Erman A, Nugent A, Amir E, Coyte PC. Cost-effectiveness analysis of extended adjuvant endocrine therapy in the treatment of post-menopausal women with hormone receptor positive breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2014 Jun;145(2):267-79.
7.	Gil 2006	Gil JM, Rubio-Terrés C, Del Castillo A, González P, Canorea F. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant therapy with exemestane, anastrozole, letrozole or tamoxifen in postmenopausal women with operable and estrogen receptor-positive breast cancer. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2006 May;8(5):339-48
8.	Hind 2007	Hind D, Ward S, De Nigris E, Simpson E, Carroll C, Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2007 Jul;11(26):iii-iv, ix-xi, 1-134
9.	Ito 2013	Ito K, Elkin E, Blinder V, Keating N, Choudhry N. Cost-effectiveness of full coverage of aromatase inhibitors for Medicare beneficiaries with early breast cancer. <i>Cancer.</i> 2013 Jul 1;119(13):2494-502.
10.	Karnon 2006	Karnon J, Delea T, Johnston SR, Smith R, Brandman J, Sung J, Goss PE. Cost effectiveness of extended adjuvant letrozole in postmenopausal women after adjuvant tamoxifen therapy: the UK perspective. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2006;24(3):237-50.
11.	Karnon 2008	Karnon J, Delea T, Barghout V. Cost utility analysis of early adjuvant letrozole or anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with early invasive breast cancer: the UK perspective. <i>Eur J Health Econ.</i> 2008 May;9(2):171-83.
12.	Kaur 2022	Kaur MN, Yan J, Klassen AF, David JP, Pieris D, Sharma M, Bordeleau L, Xie F. A Systematic Literature Review of Health Utility Values in Breast Cancer. <i>Med Decis Making.</i> 2022 Jul;42(5):704-719.
13.	Locker 2007	Locker GY, Mansel R, Cella D, Dobrez D, Sorensen S, Gandhi SK; ATAC Trialists' Group. Cost-effectiveness analysis of anastrozole versus tamoxifen as primary adjuvant therapy for postmenopausal women with early breast cancer: a US healthcare system perspective. The 5-year completed treatment analysis of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen Alone or in Combination) trial. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2007 Dec;106(2):229-38.
14.	Lundkvist 2006	Lundkvist J, Wilking N, Holmberg S, Jönsson L. Cost-effectiveness of exemestane versus tamoxifen as adjuvant therapy for early-stage breast cancer after 2-3 years treatment with tamoxifen in Sweden. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2007 May;102(3):289-99
15.	Lux 2010	Lux MP, Wöckel A, Benedict A, Buchholz S, Kreif N, Harbeck N, Kreienberg R, Kaufmann M, Beckmann MW, Jonat W, Hadji P, Distler W, Raab G, Tesch H, Weyers G, Possinger K, Schneeweiss A. Cost-effectiveness analysis of anastrozole versus tamoxifen in adjuvant therapy for early-stage breast cancer - a health-economic analysis based on the 100-month analysis of the ATAC trial and the German health system. <i>Onkologie.</i> 2010;33(4):155-66

Nr	Oznaczenie	Publikacja
16.	Lux 2011	Lux MP, Reichelt C, Karnon J, Tänzer TD, Radosavac D, Fasching PA, Beckmann MW, Thiel FC. Cost-Benefit Analysis of Endocrine Therapy in the Adjuvant Setting for Postmenopausal Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer, Based on Survival Data and Future Prices for Generic Drugs in the Context of the German Health Care System. <i>Breast Care (Basel)</i> . 2011 Oct;6(5):381-389
17.	Mansel 2007	Mansel R, Locker G, Fallowfield L, Benedict A, Jones D. Cost-effectiveness analysis of anastrozole vs tamoxifen in adjuvant therapy for early stage breast cancer in the United Kingdom: the 5-year completed treatment analysis of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen alone or in combination) trial. <i>Br J Cancer</i> . 2007 Jul 16;97(2):152-61
18.	Moeremans 2006	Moeremans K, Annemans L. Cost-effectiveness of anastrozole compared to tamoxifen in hormone receptor-positive early breast cancer. Analysis based on the ATAC trial. <i>Int J Gynecol Cancer</i> . 2006;16 Suppl 2:576-8.
19.	Ouagari 2006	El Ouagari K, Karnon J, Delea T, Talbot W, Brandman J. Cost-effectiveness of letrozole in the extended adjuvant treatment of women with early breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2007 Jan;101(1):37-49.
20.	Polyzoi 2023	Polyzoi M., Ekman M., Reithmeier A., Jacob J. i in., Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Olaparib Versus Watch and Wait in the Treatment of Germline BRCA1/2-Mutated, High-Risk, HER2-Negative Early Breast Cancer in Sweden, <i>Pharmacoecon Open</i> , 2023.
21.	Risebrough 2007	Risebrough NA, Verma S, Trudeau M, Mittmann N. Cost-effectiveness of switching to exemestane versus continued tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with primary breast cancer. <i>Cancer</i> . 2007 Aug 1;110(3):499-508.
22.	Rocchi 2006	Rocchi A, Verma S. Anastrozole is cost-effective vs tamoxifen as initial adjuvant therapy in early breast cancer: Canadian perspectives on the ATAC completed-treatment analysis. <i>Support Care Cancer</i> . 2006 Sep;14(9):917-27.
23.	Shih 2012	Shih V, Chan A, Xie F, Ko Y. Economic Evaluation of Anastrozole Versus Tamoxifen for Early Stage Breast Cancer in Singapore. <i>Value Health Reg Issues</i> . 2012 May;1(1):46-53.
24.	Skedgel 2007	Skedgel C, Rayson D, Dewar R, Younis T. Cost-utility of adjuvant hormone therapies for breast cancer in post-menopausal women: sequential tamoxifen-exemestane and upfront anastrozole. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2007 Mar;101(3):325-33
25.	Thompson 2007	Thompson D, Taylor DC, Montoya EL, Winer EP, Jones SE, Weinstein MC. Cost-effectiveness of switching to exemestane after 2 to 3 years of therapy with tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. <i>Value Health</i> . 2007 Sep-Oct;10(5):367-76.
26.	Wei 2023	Wei Q., Xu Y., Liu W., Guan X., Cost-effectiveness of abemaciclib plus endocrine therapy in high-risk HR+/HER2-early breast cancer in China, <i>Cost Eff Resour Alloc</i> , 21 (1): 91, 2023.
27.	Wu 2023	Wu H. L., Luo Z. Y., He Z. L., Gong Y. i in., All HER2-negative breast cancer patients need gBRCA testing: cost-effectiveness and clinical benefits, <i>Br J Cancer</i> , 128 (4): 638-646, 2023.
28.	Ye 2018	Ye M, Lu J, Yang F, Wu B. Economic Evaluation of Letrozole for Early Breast Cancer in a Health Resource-Limited Setting. <i>Biomed Res Int</i> . 2018 Aug 2;2018:9282646

Tab. 65. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Alshreef, A., MacQuilkan, K., Dawkins, B., Riddin, J., Ward, S., Meads, D., ... & Edeka, I. (2019). Cost-effectiveness of docetaxel and paclitaxel for adjuvant treatment of early breast cancer: Adaptation of a model-based economic evaluation from the United Kingdom to South Africa. <i>Value in Health Regional Issues</i> , 19, 65-74.	Brak informacji jaki typ raka piersi obejmuje analiza.
2.	Chan K. S., Chong M. T. H., Chia C. L. K., Cheung K. L., Revisiting primary endocrine therapy versus surgery in older women with breast cancer: meta-analysis, <i>Br J Surg</i> , 110 (4): 420-431, 2023.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
3.	Corry, J. F., & Lønning, P. E. (1994). Systemic Therapy in Breast Cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> , 5(3), 198-212.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
4.	Delea, T. E., Karnon, J., Sofrygin, O., Thomas, S. K., Papo, N. L., & Barghout, V. (2007). Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy in hormone receptor-positive postmenopausal women with early-stage breast cancer. <i>Clinical breast cancer</i> , 7(8), 608-618.	Brak wartości użyteczności.
5.	Davie A., Traoré S., Giovannitti M., Pompilio G. i in., Cost-effectiveness analysis of abemaciclib with endocrine therapy (ET) versus ET alone for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer in Italy, <i>Glob Reg Health Technol Assess</i> , 10 62-69, 2023.	Brak wartości użyteczności.
6.	Frederix, G. W., Severens, J. L., Hövels, A. M., Raaijmakers, J. A., & Schellens, J. H. (2012). Reviewing the cost-effectiveness of endocrine early breast cancer therapies: influence of differences in modeling methods on outcomes. <i>Value in Health</i> , 15(1), 94-105.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
7.	Galactionova K., Loibl S., Salari P., Marmé F. i in., Cost-effectiveness of palbociclib in early breast cancer patients with a high risk of relapse: Results from the PENELOPE-B trial, <i>Front Oncol</i> , 12 886831, 2022.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
8.	García-Sáenz J. A., Marmé F., Untch M., Bonnefoi H. i in., Patient-reported outcomes in high-risk HR+ /HER2- early breast cancer patients treated with endocrine therapy with or without palbociclib within the randomized PENELOPE(B) study, <i>Eur J Cancer</i> , 196 113420, 2024.	Brak wartości użyteczności.
9.	Griffin, S., Dunn, G., Palmer, S., Macfarlane, K., Brent, S., Dyker, A., ... & Thomas, S. (2009). The use of paclitaxel in the management of early stage breast cancer. <i>Health Technol Assess</i> , 13(Suppl 1), 15-22.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
10.	Huang X., Liu Y., Lin S., Wang H. i in., Adjuvant zoledronic acid therapy for postmenopausal women with early breast cancer in China: a cost-effectiveness analysis, <i>Int J Qual Health Care</i> , 35 (2): 2023.	Typ raka piersi niezgodny z kryteriami włączenia.
11.	Ichimura T., Nomura H., Shimizu H., Community pharmacists' measurement of health-related quality of life for breast cancer with positive hormone receptors: A prospective observational study, <i>SAGE Open Med</i> , 11 20503121231164491, 2023.	Typ raka piersi niezgodny z kryteriami włączenia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
12.	John-Baptiste, A. A., Wu, W., Rochon, P., Anderson, G. M., & Bell, C. M. (2013). A systematic review and methodological evaluation of published cost-effectiveness analyses of aromatase inhibitors versus tamoxifen in early stage breast cancer. <i>PLoS One</i> , 8(5), e62614.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
13.	Jongbloed E. M., Blommestein H. M., van Schoubroeck H. M., Martens J. W. M. i in., Cost-Effectiveness of Abemaciclib in Early Breast Cancer Patients: One Size Fits All or Tailoring to Patients' Needs?, <i>Breast Cancer (Dove Med Press)</i> , 15 147-161, 2023.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
14.	Karnon, J., & Brown, J. (2002). Tamoxifen plus chemotherapy versus tamoxifen alone as adjuvant therapies for node-positive postmenopausal women with early breast cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> , 20(2), 119-137.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
15.	Karnon, J. (2007). Cost-effectiveness of letrozole, anastrozole and exemestane for early adjuvant breast cancer. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> , 7(2), 143-153.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
16.	Kleijburg A., Braal C. L., Westenberg J. D., Jager A. i in., Health-related quality of life and productivity costs in breast cancer patients treated with tamoxifen in the Netherlands, <i>Biomed Pharmacother</i> , 158 114158, 2023.	Typ raka piersi niezgodny z kryteriami włączenia.
17.	Lipsitz, M., Delea, T. E., & Guo, A. (2010). Cost effectiveness of letrozole versus anastrozole in postmenopausal women with HR+ early-stage breast cancer. <i>Current medical research and opinion</i> , 26(10), 2315-2328.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
18.	Lønning, P. E. (2006). Comparing cost/utility of giving an aromatase inhibitor as monotherapy for 5 years versus sequential administration following 2-3 or 5 years of tamoxifen as adjuvant treatment for postmenopausal breast cancer. <i>Annals of oncology</i> , 17(2), 217-225.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
19.	Luyendijk M., Jager A., Buijs S. M., Siesling S. i in., Cost-Effectiveness Analysis of MammaPrint(®) to Guide the Use of Endocrine Therapy in Patients with Early-Stage Breast Cancer, <i>Pharmacoeconomics</i> , 41 (8): 981-997, 2023.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.
20.	Monteiro M. R., Nunes N. C. C., Crespo J., Abrahão A. B. K. i in., Patient-centered Outcomes in Breast Cancer: Description of EQ-5D-5L and EORTC-QLQ-BR23 Measurements in Real-world Data and Their Association With Survival, <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> , 34 (9): 608-616, 2022.	Brak wartości użyteczności.
21.	Orozco Leal G., Armstrong N., Kernohan A., Ahmadu C. i in., Abemaciclib in Combination with Endocrine Therapy for Adjuvant Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Node-Positive Early Breast Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal, <i>Pharmacoeconomics</i> , 41 (7): 741-750, 2023.	Brak wartości użyteczności.
22.	Skedgel, C., Rayson, D., Dewar, R., & Younis, T. (2007). Cost-utility of adjuvant hormone therapies with aromatase inhibitors in post-menopausal women with breast cancer: upfront anastrozole, sequential tamoxifen-exemestane and extended tamoxifen-letrozole. <i>The Breast</i> , 16(3), 252-261.	Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
23.	Saptaningsih A. B., Nikmah U. S., Aryandono T., Dwiprahasto I. i in., Cost-Effectiveness Analysis of Two Chemotherapy Regimens FAC vs. Taxane for Operable Breast Cancer Patients in Indonesia, <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> , 23 (4): 1147-1154, 2022.	Brak informacji jaki typ raka piersi obejmuje analiza.
24.	Wang Y., Gavan S. P., Steinke D., Cheung K. L. i in., The impact of age on health utility values for older women with early-stage breast cancer: a systematic review and meta-regression, <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 20 (1): 169, 2022.	Brak informacji jaki typ raka piersi obejmuje analiza.
25.	Wyld L., Reed M. W. R., Collins K., Ward S. i in., Programme Grants for Applied Research, Improving outcomes for women aged 70 years or above with early breast cancer: research programme including a cluster RCT, 2022.	Brak wartości użyteczności.
26.	Younis, T., Rayson, D., Sellon, M., & Skedgel, C. (2008). Adjuvant chemotherapy for breast cancer: a cost-utility analysis of FEC-D vs. FEC 100. <i>Breast cancer research and treatment</i> , 111(2), 261-267.	Brak informacji jaki typ raka piersi obejmuje analiza.
27.	Zettler C. M., De Silva D. L., Blinder V. S., Robson M. E. i in., Cost-Effectiveness of Adjuvant Olaparib for Patients With Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations, <i>JAMA Netw Open</i> , 7 (1): e2350067, 2024.	Typ raka piersi niezgodny z kryteriami włączenia.

6.3 Omówienie włączonych prac

Poniżej przedstawiono omówienie włączonych badań wraz ze szczegółami badania, podanymi wartościami użyteczności oraz komentarzem dotyczącym uwzględnienia wartości w niniejszej analizie (por. Tab. 66). Wśród włączonych prac nie zidentyfikowano publikacji, która obejmowałaby wszystkie stany i podstawy zdrowia ujęte w modelu, ponieważ nie odnaleziono pełnego zestawu użyteczności, nie testowano alternatywnych wartości użyteczności w ramach analizy wrażliwości. Spośród włączonych publikacji, w 15 badaniach populację ograniczono do kobiet po menopauzie.

Tab. 66. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
1.	Braun 2009	Populacja: Analiza ekonomiczna porównująca eksemestan vs tamoksyfen u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi w Niemczech. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla	Locoregional recurrence: 0,700 Remission: 0,850 Contralateral recurrence: 0,700	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
		ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.		
2.	Butani 2021	<p>Populacja: Analiza ekonomiczna porównująca efektywność kosztową stosowania tamoksyfenu, inhibitorów aromatazy i zmiany terapii (adiuwantowej terapii hormonalnej) w leczeniu raka piersi u kobiet po menopauzie z dodatnim receptorem hormonalnym w Indiach</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: kwestionariusz EQ-5D.</p>	<p>Locoregional recurrence: 0,725</p> <p>Contralateral recurrence: 0,725</p> <p>Metastatic: 0,58</p>	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu.
3.	Delea 2006	<p>Populacja: Analiza ekonomiczna porównująca efektywność kosztową przedłużonego leczenia adjuwantowego letrozolem po 5 latach leczenia adjuwantowego tamoksyfenem u kobiet po menopauzie z wczesnym stadium raka piersi.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>DFS: 0.97</p> <p>Contralateral recurrence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok po nawrocie choroby: 0,77, • ≥ 2 lata po nawrocie choroby: 0,97. <p>Locoregional recurrence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok po nawrocie choroby: 0,77, • ≥ 2 lata po nawrocie choroby: 0,97. 	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
4.	Delea 2007b	<p>Populacja: Analiza ekonomiczna porównująca efektywność kosztową letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem jako terapii adjuwantowej u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z dodatnim receptorem hormonalnym w Kanadzie.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>Contralateral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,79, • ≥ 2 lata po nawrocie choroby: 0,79. <p>Locoregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,79, • ≥ 2 lata po nawrocie choroby: 0,79. 	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu.
5.	Djalalov 2015	<p>Populacja: Analiza ekonomiczna porównująca terapie hormonalne u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z dodatnim receptorem estrogenowym w Kanadzie.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>DFS: 0,85</p> <p>Locoregional: 0,725</p>	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu.
6.	Erman 2014	<p>Populacja: Analiza ekonomiczna porównująca efektywność kosztową przedłużonej hormonalnej terapii</p>	<p>DFS: 0,965</p> <p>Locoregional: 0,766</p>	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
		<p>adjuwantowej w leczeniu kobiet po menopauzie z rakiem piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>		
7.	Gil 2006	<p>Populacja: Analiza farmakoekonomiczna adjuwantowego leczenia eksemestanem, anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi z dodatnim receptorem estrogenowym.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>DFS (bez komplikacji): 0,820</p> <p>DFS (z komplikacjami): 0,741</p> <p>Locoregional: 0,718</p> <p>Metastatic: 0,462</p>	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu.
8.	Hind 2007	<p>Populacja: Przegląd systematyczny i ocena ekonomiczna hormonalnych metod leczenia wczesnego raka piersi.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów</p>	<p>AstraZeneca - model adjuwantowy: DFS: 0.989 Contralateral: 0.914 Locoregional: 0.911</p> <p>Novartis - opłacalność stosowania letrozolu: DFS: 0.974 Contralateral:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. rok: 0,816 	W opracowaniu przedstawiono wartości użyteczności odnalezione w opublikowanych modelach ekonomicznych leczenia wczesnego raka piersi.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
		zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.	<ul style="list-style-type: none"> • kolejne lata: 0,974 Locoregional: <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,816 • kolejne lata: 0,974 Pfizer - opłacalność stosowania eksemestanu: Locoregional: 0,700 Contralateral: 0,700 Remission: 0,85 Model SchARR: DFS: 0,94 Contralateral: 0,74 Locoregional: 0,74 Remission: 0,85	
9.	Ito 2013	Populacja: Efektywność kosztowa stosowania inhibitorów aromatazy u pacjentów z wczesnym rakiem piersi leczonych w Medicare. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.	DFS: 0,922 Locoregional: 0,789 Contralateral: 0,789	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
10.	Karnon 2006	<p>Populacja: Efektywność kosztowa przedłużonego adjuwantowego stosowania letrozolu u kobiet w okresie pomenopauzalnym po adjuwantowej terapii tamoksyfenem.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>DFS: 0,97</p> <p>Contralateral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,82, • kolejne lata: 0,97. <p>Locoregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,82, • kolejne lata: 0,97. 	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu.
11.	Karnon 2008	<p>Populacja: Analiza kosztów- użyteczności terapii adjuwantowej letrozolem lub anastrozolem w porównaniu z tamoksyfenem u kobiet po menopauzie z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>DFS: 0,989</p> <p>Contralateral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,911, • kolejne lata: 0,989. <p>Locoregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,911, • kolejne lata: 0,989. 	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu.
12.	Kaur 2022	<p>Populacja: Systematyczny przegląd literatury na temat wartości użyteczności w raku piersi.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności:</p>	<p>Wartości odczytane z wykresu:</p> <p>DFS: 0,72; 0,81</p> <p>Locoregional: 0,70; 0,74</p> <p>Remission: 0,79</p>	Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
		Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.		
13.	Locker 2007	<p>Populacja: Analiza kosztów-efektywności anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem jako terapii adjuwantowej u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>DFS: 0,965</p> <p>Locoregional: 0,766</p>	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu.
14.	Lundkvist 2006	<p>Populacja: Efektywność kosztowa eksemestanu w porównaniu z tamoksyfenem jako terapii adjuwantowej w przypadku wczesnego raka piersi po 2-3 latach leczenia tamoksyfenem w Szwecji</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Dane użyteczności dla populacji szwedzkiej</p>	<p>Locoregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50-59 lat: 0,456, ○ 60-69 lat: 0,436, ○ 70-79 lat: 0,351, ○ 80+ lat: 0,301, • kolejne lata: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50-59 lat: 0,704, ○ 60-69 lat: 0,673, 	Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
			<ul style="list-style-type: none"> ○ 70-79 lat: 0,542, ○ 80+ lat: 0,464. <p>Contralateral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50-59 lat: 0,456, ○ 60-69 lat: 0,436, ○ 70-79 lat: 0,351, ○ 80+ lat: 0,301, • kolejne lata: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50-59 lat: 0,829, ○ 60-69 lat: 0,792, ○ 70-79 lat: 0,638, ○ 80+ lat: 0,546. 	
15.	Lux 2010	<p>Populacja: Analiza kosztów-efektywności stosowania anastrozolu i tamoksyfenu w adjuwantowej terapii wczesnego raka piersi</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>DFS: 0,965</p> <p>Locoregional: 0,766</p>	Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu.
16.	Lux 2011	<p>Populacja: Analiza kosztów i korzyści terapii hormonalnej</p>	<p>DFS: 75,000</p> <p>Metastatic: 70,000</p>	Ograniczenie do kobiet po menopauzie.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
		<p>w adjuwantowym leczeniu pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Użyteczności uzyskano w Klinice Ginekologii Szpitala Uniwersyteckiego w Erlangen przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS; skala 0-100).</p>		Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu.
17.	Mansel 2007	<p>Populacja: Analiza kosztów-efektywności anastrozolu i tamoksyfenu w leczeniu adjuwantowym wczesnego stadium raka piersi w Wielkiej Brytanii</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>DFS: 0,989</p> <p>Locoregional: 0,911</p>	Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
18.	Moeremans 2006	<p>Populacja: Efektywność kosztowa anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem we wczesnym raku piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>DFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 rok: 0,86, • kolejne lata: 0,92 <p>Locoregional: 0,51 Remission: 0,81 Metastatic: 0,54</p>	Oceniono cztery stany zdrowia ujęte w modelu.
19.	Ouagari 2006	<p>Populacja: Efektywność kosztowa letrozolu w przedłużonym adjuwantowym leczeniu kobiet z wczesnym rakiem piersi</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>DFS: 0,740</p> <p>Contralateral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,606, • kolejne lata: 0,700 <p>Locoregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 rok: 0,606, • kolejne lata: 0,700 	Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu.
20.	Polyzoi 2023	<p>Populacja: Analiza efektywności kosztowej terapii adjuwantowej olaparibem w porównaniu z podejściem "obserwuj i czekaj" w leczeniu HER2-wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka z mutacją BRCA1/2 w Szwecji.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności:</p>	<p>IDFS: 0,869</p> <p>Non-metastatic recurrence: 0,869</p> <p>Metastatic recurrence: 0,685</p>	W badaniu OlympiA, stanowiącym źródło danych o użytecznościach, pacjenci z HR+ HER2- rakiem piersi stanowili 17,7% całkowitej populacji. Oceniono trzy stan zdrowia ujęte w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
		Wartości użyteczności IDFS uzyskano poprzez mapowanie danych EORTC QLQ-C30 z badania OlympiA na EQ-5D-3L, przy użyciu algorytmu Crotta i Briggsa. Na podstawie danych literaturowych założono, że wartość użyteczności dla non-mBC jest taka sama jak IDFS. Użyteczności dla nawrotu choroby z przerzutami przyjęto zgodnie z danymi literaturowymi.		
21.	Risebrough 2007	Populacja: Efektywność kosztowa przejścia na eksemestan w porównaniu z kontynuacją leczenia tamoksyfenem jako terapii adjuwantowej u kobiet po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.	DFS: 0,959 Locoregional/ Contralateral: 0,816 Remission: 0,959	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono cztery stany zdrowia ujęte w modelu.
22.	Rocchi 2006	Populacja: Analiza ekonomiczna efektywności kosztowej anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem jako początkowa terapia adjuwantowa we	DFS: 0,974 Locoregional: 0,816 Contralateral: 0,775	Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
		wczesnym raku piersi Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.		
23.	Shih 2012	Populacja: Ocena ekonomiczna stosowania anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem we wczesnym stadium raka piersi w Singapurze. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności uzyskano za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS).	Locoregional: 0,468; 0,491; 0,473	Oceniono jeden stan zdrowia ujęty w modelu.
24.	Skedgel 2007	Populacja: Efektywność kosztowa adjuwantowej hormonoterapii raka piersi u kobiet po menopauzie: sekwencyjna terapia tamoksyfenem-eksemestanem i wstępna terapia anastrozolem Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.	DFS: 1,00	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono jeden stan zdrowia ujęty w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
25.	Thompson 2007	<p>Populacja: Efektywność kosztowa przejścia na eksemestan po 2-3 latach terapii tamoksyfenem u kobiet po menopauzie z wczesnym stadium raka piersi</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>Locoregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 rok: 0,611, • kolejne lata: 0,769 <p>Contralateral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 rok: 0,611, • kolejne lata: 0,769 	Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu.
26.	Wei 2023	<p>Populacja: Analiza efektywności kosztowej stosowania abemacyklibu w połączeniu z terapią hormonalną w HR+/HER2-wczesnym raku piersi wysokiego ryzyka w Chinach.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	<p>IDFS: 0,965 Non-metastatic recurrence: 0,766 Metastatic recurrence: 0,642 Remission: 0,850</p>	Stan <i>non-metastatic recurrence</i> obejmował zarówno nawrót lokoregionalny, jak i kontralateralny. Oceniono cztery stany zdrowia ujęte w modelu.

LP	Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
27.	Wu 2023	<p>Populacja: Analiza efektywności kosztowej badania mutacji germinalnej BRCA u pacjentów z HER2- rakiem piersi.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	DF: 0,85	Stan DF oznacza stan zdrowia, w którym u pacjentów z inwazyjnym rakiem piersi po resekcyjnym zabiegu chirurgicznym nie występują zdarzenia, których czas trwania można oszacować za pomocą przeżycia wolnego od choroby (DFS). Oceniono jeden stan zdrowia ujęty w modelu.
28.	Ye 2018	<p>Populacja: Ocena ekonomiczna stosowania letrozolu we wczesnym raku piersi w warunkach ograniczonych zasobów zdrowotnych</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.</p>	DFS: 0,94	Oceniono jeden stan zdrowia ujęty w modelu.

EQ-5D – kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D

7 Aneks - przegląd analiz ekonomicznych

7.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w uzupełniającym leczeniu wczesnego raka piersi. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz The Cochrane Library. Przeszukanie przeprowadziło dwóch analityków ([REDACTED]). Ostatnią aktualizację przeglądu wykonano 20.02.2024 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 67 i Tab. 68.

Tab. 67. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 20.02.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	abemaciclib	856
#2	"abemaciclib" [Supplementary Concept]	366
#3	LY2835219	868
#4	LY-2835219	856
#5	LY2385219	857
#6	abemaciclib mesylate	856
#7	LY2835210	856
#8	Verzenio	856
#9	Verzenios	2
#10	(((((abemaciclib) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (LY2835219)) OR (LY-2835219)) OR (LY2385219)) OR (abemaciclib mesylate)) OR (LY2835210)) OR (Verzenio)	869
#11	"Breast Neoplasms"[Mesh]	350051
#12	Breast Cancer	512930
#13	Breast Tumor	452385
#14	Breast Carcinoma	425788
#15	((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)	520333
#16	((((((((((abemaciclib) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (LY2835219)) OR (LY-2835219)) OR (LY2385219)) OR (abemaciclib mesylate)) OR (LY2835210)) OR (Verzenio)) OR (verzenio)) OR (Verzenios)) AND (((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma))	669
#17	economic*	927805
#18	cost*	1063377
#19	CEA	54414
#20	CUA	3106
#21	CMA	7958
#22	((((economic*) OR (CUA)) OR (CMA)) OR (cost*)) OR (CEA)	1755402

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#23	(((((abemaciclib) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (LY2835219)) OR (LY-2835219)) OR (LY2385219)) OR (abemaciclib mesylate)) OR (LY2835210)) OR (Verzenio)) OR (verzenio)) OR (Verzenios)) AND (((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma))) AND (((economic*) OR (cost*)) OR (CEA)) OR (CUA)) OR (CMA))	40

Tab. 68. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 20.02.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	abemaciclib	334
#2	LY2835219	42
#3	LY-2835219	0
#4	LY2385219	0
#5	abemaciclib mesylate	0
#6	LY2835210	0
#7	Verzenio	3
#8	Verzenios	9
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	337
#10	"Breast Neoplasms"[Mesh]	19974
#11	Breast Cancer	46644
#12	Breast Tumor	12002
#13	Breast Carcinoma	4987
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	47923
#15	#9 AND #14	297
#16	economic*	42089
#17	cost*	104331
#18	CEA	2456
#19	CUA	260
#20	CMA	3060
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	124443
#22	#15 AND #21	26

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią,
- w uzupełniającym leczeniu wczesnego raka piersi,

- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

oraz inne istotne elementy.

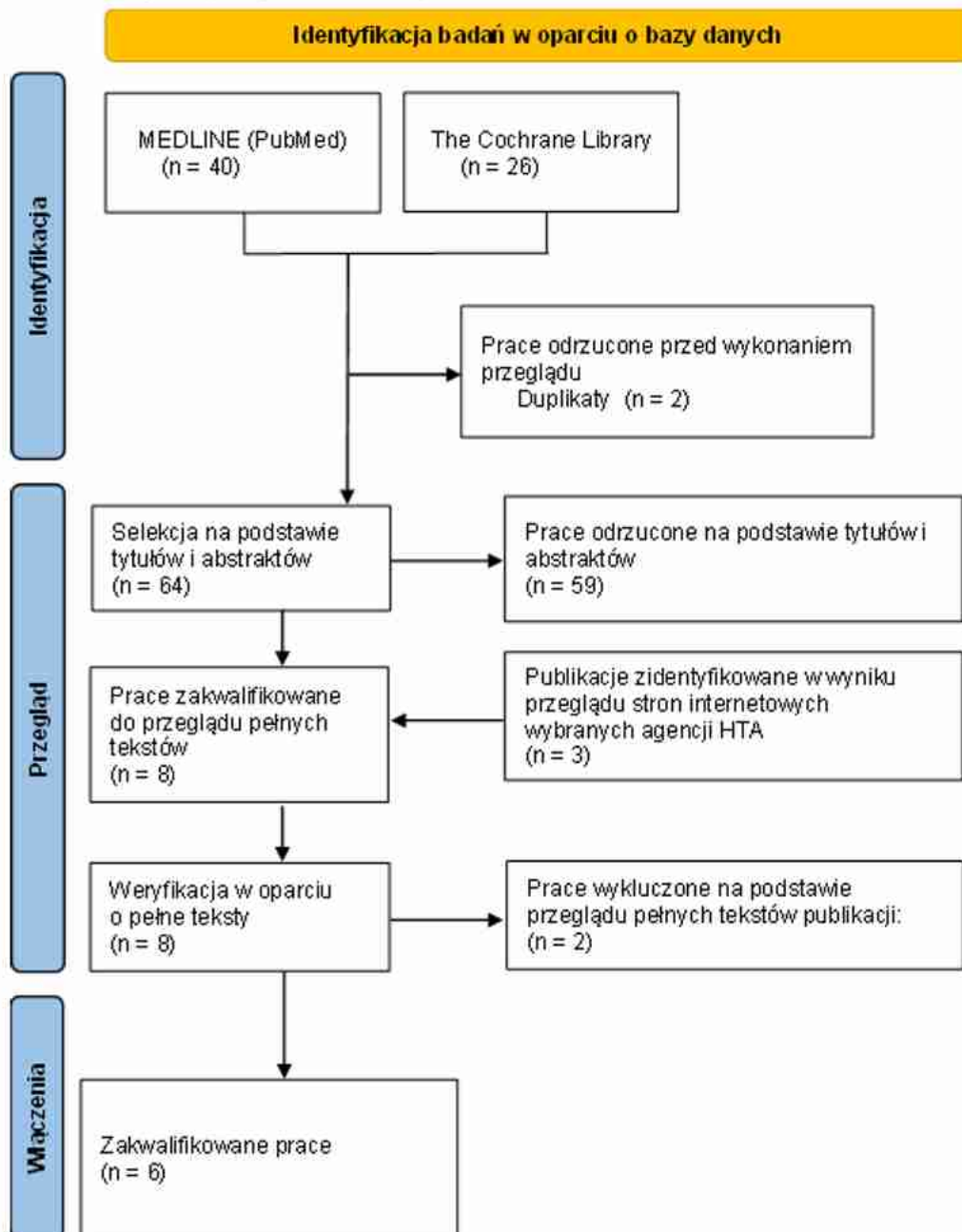
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

7.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 64 artykuły pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano pięć opracowań, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Dodatkowo, w wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych, odnaleziono trzy publikacje spełniające kryteria włączenia do badania.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych włączono trzy analizy ekonomiczne [Davie 2023, Jongbloed 2023, Wei 2023] oraz trzy raporty HTA [CADTH 2022, NICE 2022 i PBAC 2023]. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych zestawiono w Tab. 69 i Tab. 70. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 17.).

Rys. 17. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 69. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Analizy ekonomiczne		
1.	Davie 2023	Davie A., Traoré S., Giovannitti M., Pompilio G. i in., Cost-effectiveness analysis of abemaciclib with endocrine therapy (ET) versus ET alone for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer in Italy, <i>Glob Reg Health Technol Assess</i> , 10 62-69, 2023.
2.	Jongbloed 2023	Jongbloed E. M., Blommestein H. M., van Schoubroeck H. M., Martens J. W. M. i in., Cost-Effectiveness of Abemaciclib in Early Breast Cancer Patients: One Size Fits All or Tailoring to Patients' Needs?, <i>Breast Cancer (Dove Med Press)</i> , 15 147-161, 2023.
3.	Wei 2023	Wei Q., Xu Y., Liu W., Guan X., Cost-effectiveness of abemaciclib plus endocrine therapy in high-risk HR+/HER2-early breast cancer in China, <i>Cost Eff Resour Alloc</i> , 21 (1): 91, 2023.
Raporty HTA		
4.	CADTH 2022	Abemaciclib (Verzenio) CADTH Reimbursement Review 2022 https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0282-Verzenio.pdf
5.	NICE 2022	Abemaciclib in combination with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2- negative, node-positive early breast cancer [ID3857] National Institute for Health and Care Excellence 2022 https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/evidence/committee-papers-pdf-11137628269
6.	PBAC 2023	ABEMACICLIB, Tablet 50 mg, Tablet 100 mg, Tablet 150 mg Verzenio® Public Summary Document - March 2023 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/abemaciclib-psd-03-2023.pdf

Tab. 70. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyny wykluczenia
1.	Chang S. H., Wang H. M., Wang Y., Wilson D. L. i in., EE183 Cost-Effectiveness Analysis of Early Versus Delayed Use of Abemaciclib Combination Treatment in Patients with HR+/HER2- High-Risk Early Breast Cancer: a US Payer Perspective, <i>Value in health</i> , 25 (7): S369, 2022.	Abstrakt konferencyjny
2.	Talwar A., Deshmukh A., Trivedi M., Aparasu R. R., Cost-effectiveness analysis of abemaciclib and endocrine therapy combination for the adjuvant treatment of HR+/HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer, <i>Cancer research</i> , 83 (7): 2023.	Abstrakt konferencyjny

7.3 Omówienie włączonych prac

7.3.1 Davie 2023

Celem opracowania Davie 2023 była ocena efektywności kosztowej stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w porównaniu do samej hormonoterapii u pacjentów z HR+,

HER2- wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, z perspektywy włoskiego systemu opieki zdrowotnej.

Opracowano kohortowy model obejmujący pięć stanów zdrowia: przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), nawrót bez przerzutów, remisja, nawrót z przerzutami i śmierć. W analizie przyjęto horyzont czasowy wynoszący 30 lat. Do wygenerowania szacunków IDFS wykorzystano dane dotyczące poszczególnych pacjentów z badania monarchE (NCT03155997). Zużycie zasobów obejmowało zakup/podawanie leków, najlepszą opiekę wspomagającą, opiekę terminalną, zdarzenia niepożądane, hospitalizację, terapię po progresji choroby i zużycie zasobów w stanie zdrowia z chorobą przerzutową. Koszty jednostkowe obliczono na podstawie źródeł krajowych we Włoszech i wcześniejszych ocen technologii medycznych. Leki wyceniono według ceny netto (efektywnej ceny płaconej przez włoski system opieki zdrowotnej). Koszty zostały uzyskane na rok 2021. Użyteczności zdrowia uzyskano na podstawie danych na poziomie pacjentów z badania monarchE i innych źródeł, stosując, tam, gdzie było to możliwe, włoskie taryfy.

W analizie podstawowej szacunkowe całkowite zdyskontowane koszty (39 249 EUR vs. 16 806 EUR; różnica: 22 443 EUR) i QALY (11,49 vs. z 10,50; różnica: 0,99) były wyższe odpowiednio w przypadku abemacyklibu w skojarzeniu z HT w porównaniu z samą HT. Przy dodaniu abemacyklibu przez maksymalnie 2 lata do adjuwantowej HT inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) wyniósł 22 651 EUR/QALY (por. Tab. 71). Koszt abemacyklibu było głównym czynnikiem generującym koszty w grupie otrzymującej abemacyklib w skojarzeniu z HT. W przypadku pacjentów otrzymujących samą HT znaczący wpływ na koszty miał całkowity koszt leczenia choroby z przerzutami.

Autorzy opracowania podsumowują, że dodanie abemacyklibu przez maksymalnie 2 lata do co najmniej 5-letniej hormonoterapii uzupełniającej było opłacalne w porównaniu z samą HT u pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi z zajęтыми węzłami chłonnymi i wysokim ryzykiem nawrotu choroby we Włoszech. Prawdopodobieństwo, że abemacyklib w skojarzeniu z HT będzie efektywny kosztowo w porównaniu z samą HT, wyniosło 99% przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 30 000 EUR/QALY.

Tab. 71. Wyniki z opracowania Davie 2023.

Punkt końcowy	ABE+HT	HT	Inkrement
Koszt całkowity, EUR	39 249	16 806	22 443
QALY	11,49	10,50	0,99
ICER, costs per QALY			22 651 EUR

ABE - abemacyklib; EUR - euro; HT - hormonoterapia; ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności.

7.3.2 Jongbloed 2023

W opracowaniu Jongbloed 2023 badano efektywność kosztową dodania dwuletniej terapii abemacyklibem do standardowej uzupełniającej terapii hormonalnej u wszystkich pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka. Dodatkowo obliczono potencjalny wpływ na opłacalność selekcji pacjentów pod kątem choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*) jako warunku włączenia do dwuletniego leczenia

abemacyklibem. W niniejszym streszczeniu skupiono się jedynie na porównaniu terapii ABE+HT z samą HT.

Analizę przeprowadzono z holenderskiej perspektywy społecznej. Skonstruowano model semi-Markowa w celu porównania kosztów i skuteczności terapii hormonalnej z abemacyklibem i bez niego u pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+/HER2-. Model obejmował trzy następujące stany zdrowia: brak nawrotów, nawrót choroby i śmierć. Zastosowano hipotetyczną populację 1000 pacjentów z wczesnym rakiem piersi w średnim wieku 57 lat, zgodnie ze średnim wiekiem pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi w Holandii, która wchodziła do modelu w stanie wolnym od nawrotów bezpośrednio w momencie rozpoczęcia uzupełniającej terapii hormonalnej. Dane z badania monarchE wykorzystano do modelowania przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS). Ponieważ dane dotyczące IDFS i całkowitego przeżycia (OS) były ograniczone, działanie abemacyklibu ekstrapolowano, stosując scenariusz korzystnego, pośredniego i niekorzystnego działania. Horyzont czasowy analizy był dożywotni.

Całkowity średni koszt standardowej uzupełniającej terapii hormonalnej wyniósł 198 929 EUR na pacjenta. Gdy wszyscy pacjenci z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi byli również leczeni abemacyklibem przez dwa lata, całkowite koszty leczenia wzrosły do 261 995 EUR, 264 255 EUR i 267 551 EUR w przypadku scenariuszy niekorzystnego, pośredniego i korzystnego efektu. Główna różnica w kosztach pomiędzy leczeniem standardowym, a schematem leczenia z abemacyklibem wynika z kosztu nabycia leku, ale po dodaniu abemacyklibu zwiększają się także koszty wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty społeczne. Średnia liczba lat życia wyniosła 19,16 u pacjentów leczonych HT oraz 19,20, 20,05 i 20,46 lat życia u pacjentów leczonych zgodnie ze strategią ABE+HT, odpowiednio dla scenariusza niekorzystnego, pośredniego i korzystnego. Pacjenci, którzy otrzymali standardowe leczenie, uzyskali 15,81 QALY, a pacjenci leczeni z dodatkiem ABE uzyskali 15,85 (scenariusz niekorzystny), 16,57 (scenariusz pośredni) i 16,90 (scenariusz korzystny) QALY związane z kosztami inkrementalnymi w wysokości 63 066 EUR; 65 326 EUR i 68 622 EUR. Łącznie daje to ICER w wysokości 1 551 876 EUR/QALY; 86 632 EUR/QALY i 62 935 EUR/QALY odpowiednio dla scenariusza niekorzystnego, pośredniego i korzystnego. Oznacza to, że dodanie abemacyklibu na 2 lata do standardowego leczenia hormonalnego u wszystkich pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka nie jest opłacalne w świetle prognozy gotowości do zapłaty wynoszącego 50 000 EUR/QALY. Wyniki z opracowania Jongbloed 2023 zebrano w Tab. 72.

Tab. 72. Wyniki z opracowania Jongbloed 2023.

Punkt końcowy	HT	ABE+HT		
		Niekorzystny scenariusz działania ANE	Pośredni scenariusz działania ABE	Korzystny scenariusz działania ABE
Całkowite koszty, EUR	198 929	261 995	264 255	267 551
Efekty (LY)	19,16	19,20	20,05	20,46
Efekty (QALY)	15,81	15,85	16,57	16,90

Punkt końcowy	HT	ABE+HT		
		Niekorzystny scenariusz działania ANE	Pośredni scenariusz działania ABE	Korzystny scenariusz działania ABE
Koszty inkrementalne, EUR	n.d.	63 066	65 326	68 622
Inkrementalne efekty (LY)	n.d.	0,04	0,89	1,30
Inkrementalne efekty (QALY)	n.d.	0,04	0,75	1,09
ICER, costs per LY, EUR	n.d.	1 678 039	73 598	52 750
ICER, costs per QALY, EUR	n.d.	1 551 876	86 632	62 935

ABE - abemacyklíb; EUR - euro; HT - hormonoterapia; ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności; LY - lata życia; n.d. - nie dotyczy; QALY - lata życia skorygowane o jakość.

7.3.3 Wei 2023

Opracowanie Wei 2023 dotyczyło oceny efektywności kosztowej stosowania abemacyklíbu w skojarzeniu z hormonoterapią (ABE + HT) w porównaniu z HT jako leczenia uzupełniającego u chorych z HR+ i HER2- wczesnym rakiem piersi z perspektywy chińskiego systemu opieki zdrowotnej.

Opracowano pięciostanowy model Markowa (IDFS, nawrót choroby bez przerzutów, remisja, nawrót choroby z przerzutami, zgon) z dożywotnym horyzontem czasowym. Populacja docelowa tego badania była zgodna z badaniem monarchE i w momencie wejścia do modelu otrzymała jedną z dwóch poniższych terapii:

- ABE+HT: Pacjenci otrzymywali 150 mg ABE dwa razy dziennie przez 2 lata. Ponadto jako standardową HT wybrano letrozol, najczęściej stosowany lek hormonalny w badaniu monarchE. Pacjenci otrzymywali letrozol w dawce 2,5 mg na dobę przez 5 lat.
- HT: Pacjenci otrzymywali letrozol w dawce 2,5 mg na dobę przez 5 lat.

Dane z badania klinicznego III fazy monarchE wykorzystano do modelowania przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS), a do ekstrapolacji danych wykorzystano modele standardowych parametrów. Informacje o kosztach uzyskano z krajowych źródeł danych, opinii ekspertów oraz opublikowanej literatury i przeliczono je na dolary amerykańskie zgodnie z kursem z 2023 r. Koszty zdyskontowano o 5%. Wyniki kliniczne oceniano pod względem lat życia (LY) i lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W celu sprawdzenia wiarygodności podstawowych wyników przeprowadzono analizy wrażliwości i analizy scenariuszowe.

Przewidywane średnie efekty były lepsze w grupie ABE + HT (13,80 LY i 13,11 QALY) w porównaniu z grupą HT (13,15 LY i 12,39 QALY). Przewidywane średnie koszty były również wyższe w grupie ABE + HT (29 049,28 USD) w porównaniu z grupą HT (12 991,56 USD).

Współczynnik ICER porównujący grupę ABE + HT z grupą HT wynosił 24 841 USD/LY i 22 385 USD/QALY (por. Tab. 73)

Tab. 73. Wyniki z opracowania Wei 2023.

Punkt końcowy	ABE+HT	HT	Inkrement
Całkowite koszty, \$	29 049,28	12 991,56	16 057,72
Efekty (LY)	13,80	13,15	0,65
Efekty (QALY)	13,11	12,39	0,72
ICER, costs per LY, \$			24 841
ICER, costs per QALY, \$			22 385

ABE - abemacyklib; EUR - euro; HT - hormonoterapia; ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności; LY - lata życia; QALY - lata życia skorygowane o jakość.

Z punktu widzenia chińskiego systemu opieki zdrowotnej leczenie uzupełniające ABE + HT może nie zapewniać przewagi ekonomicznej w porównaniu z HT przy progu WTP wynoszącym 11 864 USD/QALY (1-krotność wartości PKB na mieszkańca). Jednakże ABE + HT prawdopodobnie będzie opłacalne przy progu WTP wynoszącym 35 594 USD/QALY (3-krotność wartości PKB na mieszkańca). Ze względu na ograniczoną dojrzałość danych dla IDFS zastosowano modele standardowych parametrów i modele leczenia, aby oszacować wartość planów leczenia. Autorzy opracowania podkreślili, że chociaż wyniki uzyskane przy użyciu trzech różnych metod ekstrapolacji wykazały pewne różnice, nie zmieniły one ogólnego wniosku. Planowana była dalsza analiza po udostępnieniu danych z badań długoterminowych. Autorzy nie podali w tekście, jaka była mediana czasu obserwacji danych z badania monarchE, które zostały wykorzystane do modelowania IDFS. Warto jednak zwrócić uwagę, że najnowszą publikacją dotyczącą skuteczności w badaniu monarchE, na którą się powołują, jest publikacja Harbeck 2021, gdzie analizowano wyniki analizy PO (ang. *primary outcomes*) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 19,1 miesiąca oraz AFU-1 (ang. *additional follow-up*) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 27,1 miesiąca. Obecnie dostępne są już wyniki z medianą czasu obserwacji równą 54 miesiące. Zostały one zastosowane w niniejszej analizie ekonomicznej.

7.3.4 Raport HTA - CADTH 2022

Raport CADTH 2022 dotyczył stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu adjuwantowym HR+, HER2- wczesnego raka piersi z zajętymi węzłami chłonnymi i wysokim ryzykiem nawrotu ocenianym na podstawie cech kliniczno-patologicznych oraz wyniku Ki-67 wynoszącego 20% lub więcej. Warunek dotyczący wyniku Ki-67 nie jest uwzględniony we wskazaniu w niniejszym wniosku. Należy zatem zaznaczyć, że populacja analizowana w opracowaniu CADTH 2022 dotyczy zawężonej grupy pacjentów w porównaniu do populacji uwzględnionej w niniejszym wniosku.

W raporcie przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy kanadyjskiego systemu opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych. Koszty i wyniki kliniczne (LY i QALY) symulowano w całym horyzoncie czasowym wynoszącym 49 lat (cykl 28-dniowy) i dyskontowano stopą 1,5% rocznie. Zastosowano model Markowa z 5 stanami zdrowia: IDFS, nawrót bez przerzutów, remisja, nawrót z przerzutami

i śmierć. Pacjenci zostali włączeni do modelu w stanie wolnym od choroby inwazyjnej i otrzymywali ABE + HT lub samą HT.

Wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej przez wnioskującego, pokazały, że stosowanie ABE + HT wiązało się z dodatkowym kosztem wynoszącym 78 094 USD i 1,86 QALY w porównaniu z samym HT w horyzoncie 49 lat, co skutkowało współczynnikiem ICER wynoszącym 42 008 USD/QALY (por. Tab. 74). W analizie podstawowej prawdopodobieństwo, że ABE + HT będzie efektywne kosztowo, wyniosło 79% w porównaniu z samym HT przy proggu gotowości do zapłaty (WTP) równym 50 000 USD/QALY.

CADTH zidentyfikowało kilka kluczowych ograniczeń w analizie ekonomicznej przedłożonej przez wnioskującego. W ponownych analizach CADTH rozważono alternatywną ekstrapolację dla IDFS i alternatywne założenia dotyczące spadku skuteczności leczenia. Zespół CADTH stwierdził, że leczenie uzupełniające za pomocą ABE + HT jest droższe (inkrementalne koszty = 81 924 USD) i bardziej skuteczne (inkrementalne QALY = 1,04) w porównaniu z samą HT, co skutkuje ICER wynoszącym 78 438 USD/QALY (por. Tab. 74). Aby osiągnąć ICER wynoszący 50 000 USD/QALY dla ABE + HT, w porównaniu z samym HT, konieczna byłaby obniżka ceny abemacyklibu o 24%.

Tab. 74 Wyniki z raportu CADTH 2022.

Punkt końcowy	ABE+HT	HT	Inkrement
Analiza wnioskującego			
Całkowite koszty, \$	205 727	127 634	78 094
Efekty (QALY)	12,63	10,77	1,86
ICER, costs per QALY, \$			42 008
Analiza CADTH			
Całkowite koszty, \$	204 502	122 578	81 924
Efekty (QALY)	13,21	12,16	1,04
ICER, costs per QALY, \$			78 438

ABE - abemacyklib; HT - hormonoterapia; ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności; QALY - lata życia skorygowane o jakość.

Autorzy raportu podsumowują, że efektywność kosztowa zależy od trzech głównych czynników: długoterminowego IDFS w przypadku abemacyklibu w skojarzeniu z HT, tego, czy poprawa IDFS przekłada się na korzyści w zakresie OS oraz czy przewidywane oszczędności zostaną zrealizowane wśród pacjentów, u których wystąpiła wznowa przerzutów po leczeniu uzupełniającym abemacyklibem w skojarzeniu z HT. Warto zaznaczyć, że w raporcie CADTH 2022 opierano się na wynikach klinicznych badania monarchE z medianą czasu obserwacji 27 miesiące, natomiast w niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano najnowsze wyniki z medianą czasu obserwacji równą 54 miesiące.

7.3.5 Raport HTA- NICE 2022

W raporcie NICE 2022 przeprowadzona została analiza *de novo* kosztów-użyteczności stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w porównaniu do samej hormonoterapii w leczeniu HR+, HER2- wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka. Analizę

przeprowadzono z perspektywy NHS (ang. *National Health Service*) i PSS (ang. *Personal Social Services*) w horyzoncie całego życia z 28-dniowym cyklem. W modelu życie odpowiada 49 latom, ponieważ jest to moment, w którym przeżycie w obu ramionach spadło do <0,1% w przypadku ekstrapolacji przypadku podstawowego. Zgodnie z postawionym problemem decyzyjnym analizę przeprowadzono w populacji chorych na HR+, HER2- wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu.

Strukturę modelu oparto na wcześniejszych modelach wczesnego raka piersi w populacji pacjentów HER2+, ścieżce leczenia pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+/HER2- oraz dostępności danych z badania monarchE. Model składał się z kohortowego modelu przejścia stanu z pięcioma stanami zdrowia: IDFS, nawrót bez przerzutów, remisja, nawrót z przerzutami i śmierć. Śmierć i nawrót przerzutów modelowano jako absorbujące stany zdrowia. Stan zdrowia z nawrotem z przerzutami podzielono na dwa podstany: oporny na hormonoterapię i wrażliwy na hormonoterapię. Przejście do tych podstanów było zależne od tego, po jakim czasie od zakończenia uzupełniającej HT wystąpił nawrót choroby. Dane dotyczące skuteczności abemacyklibu + HT i samej HT dla stanu zdrowia IDFS uzyskano z badania monarchE. Dane dotyczące skuteczności dla pozostałych stanów zdrowia uzyskano z literatury. Wyniki IDFS, TTD i OS (bez nawrotów odległych) z badania monarchE wykorzystano do parametryzacji przejść w ramionach leczenia ABE + HT i HT.

Stwierdzono, że ABE + HT powoduje inkrementalny wzrost niezdyktowanych wartości LY i QALY w porównaniu z samą HT. Terapia ABE + HT wiązała się z większymi kosztami całkowitymi. Było to spowodowane głównie wyższymi kosztami abemacyklibu w przypadku ABE + HT w leczeniu w stanie IDFS w porównaniu z samą HT. Z analizy podstawowej wynika, że dla ABE + HT współczynnik ICER w porównaniu z samą HT wyniósł 3 786 GBP/QALY.

Przeprowadzono szereg analiz scenariuszowych w celu zbadania wpływu kluczowych założeń i alternatywnych wyborów wejściowych w ramach analizy ekonomicznej przypadku podstawowego, w tym zmiany wyborów krzywych i założeń zaniku leczenia. Chociaż wystąpiły niewielkie różnice w ICER, wnioski dotyczące efektywności kosztowej pozostały takie same we wszystkich scenariuszach, a współczynnik ICER uznano za opłacalny przy prognozie gotowości do zapłaty wynoszącym 30 000 GBP/QALY.

Autorzy raportu reasumują, że w przypadku pacjentek z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi i wysokim ryzykiem nawrotu, dodanie abemacyklibu do HT oznaczałoby ważną zmianę paradygmatu w leczeniu wczesnego raka piersi, zapewniając pacjentkom większą szansę na potencjalne wyleczenie choroby, a tym samym unikając progresji do nieuleczalnego zaawansowanego raka piersi i związanego z tym znacznego obniżenia jakości życia oraz nieuniknionej przedwczesnej śmierci. Analiza ta pokazuje, że abemacyklib stanowiłby opłacalne wykorzystanie zasobów NHS dla tych pacjentów.

7.3.6 Raport HTA - PBAC 2023

W raporcie PBAC 2023 przedstawiono analizę ekonomiczną, w której oceniano efektywność kosztową terapii abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią u pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu w porównaniu do samej hormonoterapii w Australii.

Ocena ekonomiczna została oparta na badaniu monarchE i dodatkowych stanach zdrowia, które opierały się na oddzielnych ocenach ekonomicznych na podstawie badań MONARCH-2 i MONARCH-3. Populację stanowiła kohorta 1 pochodząca z badania monarchE. W analizie zastosowano model Markowa z 5 stanami zdrowotnymi: nawrót choroby bez przerzutów (składający się z trzech podstanów: drugi nawrót pierwotny, nawrót lokoregionalny, nawrót kontralateralny), remisja, nawrót z przerzutami (składający się z dwóch podstanów: oporny na hormonoterapię i wrażliwy na hormonoterapię) oraz zgon. Koszty i wyniki kliniczne (QALY) symulowano w całym horyzoncie czasowym wynoszącym 30 lat (cykl 28-dniowy).

Po aktualizacji modelu i wprowadzeniu zaleconych przez PBAC zmian dotyczących ekstrapolacji danych i obliczeń użyteczności skorygowanych o wiek, stwierdzono, że terapia ABE + HT powoduje inkrementalny wzrost QALY równy 0,436. Wyniki kosztów zostały ocenzone, podano jednak, że uzyskany ICER mieścił się w zakresie 25 000 - 35 000 USD/QALY.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu. *Oporność na hormonoterapię – nawrót choroby w trakcie lub ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej. #Wrażliwość na hormonoterapię: nawrót choroby po upływie co najmniej 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej. ⁵ Uwzględnia leczenie tamoksyfenem. IDFS – czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej	14
Rys. 2. Wykres log-skumulowany – IDFS, Kohorta I.....	22
Rys. 3. Wykres reszt Schoenfelda – IDFS, Kohorta I.....	22
Rys. 4. Wykres log-skumulowany – TTD, Kohorta I.....	24
Rys. 5. Wykres reszt Schoenfelda – TTD, Kohorta I.....	25
Rys. 6. Wykres log-skumulowany – OS (bez nawrotu odległego), Kohorta I.....	26
Rys. 7. Wykres reszt Schoenfelda – OS (bez nawrotu odległego), Kohorta I.....	27
Rys. 8. Wyniki PSA, analiza z perspektywy płatnika publicznego bez RSS.....	62
Rys. 9. Krzywa CEAC, analiza z perspektywy płatnika publicznego bez RSS.....	62
Rys. 10. Wyniki PSA, analiza z perspektywy płatnika publicznego z RSS.....	63
Rys. 11. Krzywa CEAC, analiza z perspektywy płatnika publicznego z RSS.....	63
Rys. 12. Wyniki PSA, analiza z perspektywy wspólnej bez RSS.....	64
Rys. 13. Krzywa CEAC, analiza z perspektywy wspólnej bez RSS.....	64
Rys. 14. Wyniki PSA, analiza z perspektywy wspólnej z RSS.....	65
Rys. 15. Krzywa CEAC, analiza z perspektywy wspólnej z RSS.....	65
Rys. 16. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).....	72
Rys. 17. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).....	94

Spis tabel

Tab. 1. Ceny rozważanego leku.	11
Tab. 2. Wysokość refundacji preparatu abemacyklib - wariant z RSS.	12
Tab. 3. Charakterystyka pacjentów w Kohorcie I.	16
Tab. 4. Podsumowanie źródeł danych o efektywności klinicznej i metod parametryzacji.	18
Tab. 5. Miary dopasowania rozkładów – Kohorta I.....	23
Tab. 6. Miary dopasowania rozkładów – Kohorta I.....	25
Tab. 7. Miary dopasowania rozkładów – Kohorta I.....	27
Tab. 8. Struktura leczenia inhibitorami CDK 4 i 6 w skojarzeniu z fulwestrantem i NSAI. ..	29
Tab. 9. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych na hormonoterapię w pierwszej linii leczenia w stadium zaawansowanym (ang. <i>metastatic recurrence-HT-resistant</i>).	29
Tab. 10. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię w pierwszej linii leczenia w stadium zaawansowanym (ang. <i>metastatic recurrence-HT-sensitive</i>).	29
Tab. 11. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych na hormonoterapię (ang. <i>metastatic recurrence-HT-resistant</i>) w kolejnej linii leczenia.....	30
Tab. 12. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię (ang. <i>metastatic recurrence-HT-sensitive</i>) w kolejnej linii leczenia.	30
Tab. 13. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię (ang. <i>metastatic recurrence-HT-sensitive</i>) w kolejnej linii leczenia.	31
Tab. 14. Użyteczności stanów przyjęte w analizie.	31
Tab. 15. Dekrementy użyteczności oraz czas trwania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	33
Tab. 16. Koszt stosowania abemacyklibu bez i z RSS.	33
Tab. 17. Koszty leczenia anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem.....	34
Tab. 18. Koszty komparatorów.	35
Tab. 19. Jednostkowy koszt podania chemioterapii dożylniej oraz leków podawanych domięśniowo.	36
Tab. 20. Odsetek pacjentów przyjmujących dane leczenie według ramienia leczenia.....	37
Tab. 21. Koszty <i>Background Therapy</i>	37
Tab. 22. Struktura leczenia inhibitorami CDK 4 i 6 w skojarzeniu z fulwestrantem i NSAI.	38
Tab. 23. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych na hormonoterapię w pierwszej linii leczenia w stadium zaawansowanym (ang. <i>metastatic recurrence-HT-resistant</i>).	38

Tab. 24. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię w pierwszej linii leczenia w stadium zaawansowanym (ang. <i>metastatic recurrence-HT-sensitive</i>).	38
Tab. 25. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych na hormonoterapię (ang. <i>metastatic recurrence-HT-resistant</i>) w kolejnej linii leczenia.	39
Tab. 26. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię (ang. <i>metastatic recurrence-HT-sensitive</i>) w kolejnej linii leczenia.	39
Tab. 27. Struktura leczenia pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię (ang. <i>metastatic recurrence-HT-sensitive</i>) w kolejnej linii leczenia.	40
Tab. 28. Koszty leków stosowanych w stanie nawrotu choroby z przerzutami.	41
Tab. 29. Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu ekonomicznym.	42
Tab. 30. Koszty badań przeprowadzanych przy kwalifikacji do Programu Lekowego.	45
Tab. 31. Koszty monitorowania w ramach Programu Lekowego leczenia abemacyklibem.	46
Tab. 32. Częstość monitorowania w stanie IDFS.	46
Tab. 33. Częstość monitorowania w stanie nieprzerzutowej wznowy choroby (ang. <i>non-metastatic recurrence</i>).	47
Tab. 34. Leczenie w stanie nieprzerzutowej wznowy choroby.	47
Tab. 35. Częstość monitorowania w stanie remisji.	48
Tab. 36. Koszty monitorowania uwzględnione w stanie IDFS, nieprzerzutowej wznowy choroby oraz remisji.	48
Tab. 37. Koszt operacyjnego leczenia wznowy miejscowej.	49
Tab. 38. Koszt radioterapii.	49
Tab. 39. Monitorowania pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami opornych na hormonoterapię (ang. <i>Metastatic Recurrence-HT-Resistant</i>).	50
Tab. 40. Monitorowania pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami wrażliwych na hormonoterapię (ang. <i>Metastatic Recurrence-HT-Sensitive</i>).	51
Tab. 41. Koszt monitorowania pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami.	51
Tab. 42. Koszt hospitalizacji.	52
Tab. 43. Koszty związane ze zwiększoną aktywnością ALT i AST.	52
Tab. 44. Wycena świadczenia „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony (S05, S06, S07)” na podstawie Zarządzenia nr 142/2023/DSOZ i 16/2023/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.	53
Tab. 45. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07 związanych z leczeniem anemii.	53
Tab. 46. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii.	53
Tab. 47. Jednostkowy koszt leczenia biegunki.	54
Tab. 48. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07.	54

Tab. 49. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem leukopenii.	54
Tab. 50. Jednostkowy koszt leczenia neutropenii.	55
Tab. 51. Jednostkowy koszt leczenia nudności.	55
Tab. 52. Jednostkowy koszt leczenia zmęczenia, duszności, zapalenia jamy ustnej, nadciśnienia.....	55
Tab. 53. Koszt leczenia hipoglikemii.	56
Tab. 54. Jednostkowy koszt leczenia bólu brzucha.	56
Tab. 55. Jednostkowy koszt leczenia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.	56
Tab. 56 Koszt leków stosowanych w BSC.	57
Tab. 57. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej.	57
Tab. 58. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna.....	58
Tab. 59. Koszt opieki terminalnej w modelu.....	58
Tab. 60. Założenia scenariuszowej analizy wrażliwości.	59
Tab. 61. Wyniki analizy podstawowej ABE+HT vs HT. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	61
Tab. 62. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości ABE+HT vs HT. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.....	66
Tab. 63. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 19.02.2024 r.	70
Tab. 64. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności.	72
Tab. 65. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.	75
Tab. 66. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	77
Tab. 67. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 20.02.2024 r.	91
Tab. 68. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 20.02.2024 r.	92
Tab. 69. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	95
Tab. 70. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.	95
Tab. 71. Wyniki z opracowania Davie 2023.	96
Tab. 72. Wyniki z opracowania Jongbloed 2023.	97
Tab. 73. Wyniki z opracowania Wei 2023.	99
Tab. 74 Wyniki z raportu CADTH 2022.	100

Bibliografia

- 142/2023/DSOZ Zarządzenie nr 142/2023/DSOZ z dnia 2 października 2023 r. Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- 157/2023/DSOZ Zarządzenie nr 157/2-23/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 listopada 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych
- 16/2023/DEF Zarządzenie nr 16/2023/DEF Prezesa NFZ z dnia 27 stycznia 2023 r. w sprawie zmian planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2023 rok.
- 45/2023/DSOZ Zarządzenie nr 45/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
- 57/2023/DSOZ Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ z dnia 30 marca 2023 r. Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- 62/2023/DGL Zarządzenie nr 62/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 6 kwietnia 2023 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- AE ponatynib Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Ponatynib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AW/134_AW_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_AE_2016.07.22.pdf, dostęp: 2024.01.08
- AKL Verzenios 2024 ██████████ Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią. Analiza kliniczna. 2024
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APD Verzenios 2024 ██████████ Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią. Analiza problemu decyzyjnego. 2024
- Ara 2011a Ara R, Wailoo A. NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models.; 2011.
- Ara 2011b Ara R, Brazier JE. Using Health State Utility Values from the General Population to Approximate Baselines in Decision Analytic Models when Condition-Specific Data are Not Available. *Value in Health*. 2011;14(4):539-545. doi:10.1016/j.jval.2010.10.029
- Bae 2014 Bae Y.H.J, Mullins C.D. Do value thresholds for oncology drugs differ from nononcology drugs? *Journal of Managed Care Pharmacy* 2014. 20(11), 1086-1092.
- BOLERO 2 Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England journal of medicine* 2012; 366(6).
- Cardoso 2020 Cardoso, F., et al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*, 2020. 31(12): p. 1623-1649.
- ChPL Verzenios Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios®

DGL 2023	Raport refundacyjny. Wielkość kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-październik 2023 r., https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8535.html , dostęp: 2024.01.08
Gennari 2021	Gennari, A., et al., ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer ☆. <i>Annals of oncology</i> , 2021. 32(12): p. 1475-1495.
Hamilton 2015	Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2015;91(5):977-985.
Hudgens 2016	Hudgens S, Briggs A, Forsythe A, I in. A Method of Deriving Estimates of Health State Utilities for Patients With Metastatic Breast Cancer. <i>Journal of Clinical Pathways</i> . 2016;2(5) 39-45.
Jassem 2020	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16.
Johnston 2019	Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. <i>npj Breast Cancer</i> . 2019;5(1):5. doi:10.1038/s41523-018-0097-z
Johnston 2020 (monarchE)	Johnston, S. R., Harbeck, N., Hegg, R., Toi, M., Martin, M., Shao, Z. M., ... & Rastogi, P. (2020). Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 38(34), 3987.
Kadcyla AE	Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoidy i lek anty-HER2. <i>Analiza Ekonomiczna</i> . 2020
Lidgren 2007	Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. <i>Qual Life Res</i> . 2007;16(6):1073-1081.
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki P.J, Barszcz E, Rutkowski P. (2012). Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> , (2), 41-47.
MONARCH 2 raport techniczny	ICON. A Cost-Effectiveness Analysis of Abemaciclib in the Treatment of Advanced or Metastatic Breast Cancer in the MONARCH 2 Indication Global Technical Report.; 2018.
MONARCH 3 raport techniczny	ICON. A Cost-Effectiveness Analysis of Abemaciclib in the Treatment of Advanced Breast Cancer in the MONARCH 3 Indication Global Technical Report.; 2018.
monarchE CSR MP online	Eli Lilly and Company. MonarchE CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM.; 2020. <i>Medycyna praktyczna</i> . https://www.mp.pl/ , dostęp: 2022.03.01
Obwieszczenie MZ 2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
Obwieszczenie MZ 2024	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.
NFZ IOU	NFZ. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy

NICE Guide 2013	National Institute of Health and Care Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal.; 2013.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika
TA306	National Institute for Health and Care Excellence. Pixantrone Monotherapy for Treating Multiply Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's B-cell Lymphoma Technology Appraisal Guidance [TA306].; 2014.
TA359	National Institute for Health and Care Excellence, Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance [TA359]. 2015.
TA503	National Institute for Health and Care Excellence. Fulvestrant for Untreated Locally Advanced or Metastatic Oestrogen-Receptor Positive Breast Cancer Technology Appraisal Guidance [TA503].; 2018.
TA569	National Institute for Health and Care Excellence. Pertuzumab for Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Stage Breast Cancer [Technology Appraisal Guidance TA569].; 2019.
TA579	National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with Fulvestrant for Treating Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer after Endocrine Therapy Technology Appraisal Guidance [TA579].; 2019.
TA612	National Institute for Health and Care Excellence. Neratinib for Extended Adjuvant Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Positive Early Stage Breast Cancer after Adjuvant Trastuzumab [Technology Appraisal Guidance TA612].; 2019.
TA632	National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab Emtansine for Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer [Technology Appraisal Guidance TA632].; 2020.
TA725	National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy 9Technology Appraisal Guidance [TA725].; 2021.
Tolley 2013	Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2013;14(5):749-759.
Tresiba AE	Tresiba® (insulina degludec) w leczenie cukrzycy. Analiza ekonomiczna. 2016.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Weinstein	Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 6(1):9-17.
Wzór Du Bois	Du BOIS D. CLINICAL CALORIMETRY: TENTH PAPER A FORMULA TO ESTIMATE THE APPROXIMATE SURFACE AREA IF HEIGHT AND WEIGHT BE KNOWN. Arch Intern Med (Chic). 1916;XVII(6_2):863. doi:10.1001/archinte.1916.00080130010002

