

Verzenios[®] (abemacyklib) w leczeniu
HR-dodatniego, HER2-ujemnego
raka piersi miejscowo zaawansowanego
lub z przerzutami w skojarzeniu
z niesteroidowym inhibitorem
aromatazy

Analiza kosztów-użyteczności

Warszawa, 2019

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
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. Zwirki 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	5
Streszczenie	7
1 Wprowadzenie	10
1.1 Cel analizy	10
1.2 Komparatory.....	10
1.3 Populacja	11
1.4 Typ analizy ekonomicznej	11
1.5 Perspektywa.....	11
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie.....	11
1.7 Cena przedmiotowej technologii	12
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	14
1.9 Ustalanie ceny progowej	14
2 Metodyka analizy	15
2.1 Opis modelu	15
2.1.1 [REDACTED]	16
2.1.2 Założenia dotyczące związków między korzyściami dla PFS i dla OS.....	18
2.1.3 Techniczna specyfikacja modelu	18
2.2 Parametry wejściowe modelu	18
2.2.1 Charakterystyka pacjentów	18
2.2.2 Wyniki kliniczne.....	18
2.2.3 Dawkowanie leków	47
2.2.4 Częstość zdarzeń niepożądanych.....	49
2.2.5 Struktura leczenia pacjentów po progresji choroby	49
2.2.6 Opieka terminalna	56
2.3 Użyteczności.....	56
2.3.1 [REDACTED]	56
2.3.2 [REDACTED]	57
2.3.3 [REDACTED]	57
2.3.4 [REDACTED]	57
2.4 Koszty.....	58
2.4.1 Koszty abemacyklibu	59
2.4.2 Koszty komparatorów	61
2.4.3 Koszty podania leków	63
2.4.4 Koszty monitorowania.....	63
2.4.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	66
2.4.6 Koszty leczenia pacjentów po progresji choroby.....	70

2.4.7	Koszt opieki terminalnej.....	71
2.4.8	Koszt hospitalizacji.....	72
2.4.9	Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)	73
2.5	Zestawienie parametrów	74
2.6	Zakres analizy wrażliwości.....	74
2.6.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	74
2.7	Cena progowa	74
2.8	Walidacja modelu	75
3	Wyniki.....	76
3.1	ABE + NSA1 vs NSA1.....	76
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej	76
3.1.2	Analiza wrażliwości – scenariusz A	76
3.1.3	Analiza wrażliwości – scenariusz B	77
3.1.4	Analiza wrażliwości – scenariusz C	78
3.2	ABE + NSA1 vs TMX.....	79
3.2.1	Wyniki analizy podstawowej	79
3.2.2	Analiza wrażliwości – scenariusz A	79
3.2.3	Analiza wrażliwości – scenariusz B	80
3.2.4	Analiza wrażliwości – scenariusz C	81
3.3	ABE + NSA1 vs EXE.....	82
3.3.1	Wyniki analizy podstawowej	82
3.3.2	Analiza wrażliwości – scenariusz A	82
3.3.3	Analiza wrażliwości – scenariusz B	83
3.3.4	Analiza wrażliwości – scenariusz C	84
3.4	ABE + NSA1 vs FUL	85
3.4.1	Wyniki analizy podstawowej	85
3.4.2	Analiza wrażliwości – scenariusz A	85
3.4.3	Analiza wrażliwości – scenariusz B	86
3.4.4	Analiza wrażliwości – scenariusz C	87
4	Dyskusja i ograniczenia	89
5	Wnioski końcowe	92
6	Aneks - Zestawienie badań wykonywanych w ramach Programu Lekowego	93
7	Aneks - wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych	95
8	Aneks - przegląd użyteczności	96
8.1	Metodyka przeglądu	96
8.2	Wyniki przeglądu	97
9	Aneks - przegląd analiz ekonomicznych.....	102
9.1	Metodyka przeglądu	102

9.2 Wyniki przeglądu	104
Spis rysunków.....	105
Spis tabel	106
Bibliografia	109

Wykaz skrótów i akronimów

ABE	abemacyklib
AFT	model przyspieszonej porażki (ang. <i>accelerated failure time</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikego (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>)
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
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>)
INV	badacz (ang. <i>investigator</i>)
IRC	niezależny komitet oceniający (ang. <i>independent review committee</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
KM	Kapłana-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
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	meta-analiza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</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>)
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® (substancja czynna abemacyklib) w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*, NSAI) – anastrozol lub letrozol, w leczeniu raka piersi 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), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (pacjentki mogły być poddane uprzedniej hormonoterapii o założeniu przedoperacyjnym – neoadjuwantowym lub uzupełniającym – adjuwantowym pod warunkiem, że czas od zakończenia tego leczenia do nawrotu wynosi powyżej 12 miesięcy).

Wniosek refundacyjny, złożony przez wnioskodawcę, obejmuje trzy prezentacje preparatu:

- 150 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500993,
- 100 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500986,
- 50 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500979.

Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego. Jako komparatory główne wybrano NSAI (anastrozol lub letrozol) i tamoksyfen (20 mg), a jako komparatory dodatkowe eksemestan i fulwestrant

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 ICON 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 35 lat, co nie zmienia interpretacji samego horyzontu - odsetek pacjentów przeżywających 35 lat wynosi w modelu <0,1%).

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, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie

Abemacyklib w skojarzeniu z NSAID przynosi istotne statystycznie korzyści dla pacjentów poprzez wydłużanie czasu PFS (zgodnie z wynikami analizy klinicznej dołączonej do wniosku). Przedstawiona analiza ekonomiczna wykazała wzrost QALY w stosunku do wszystkich komparatorów w analizie podstawowej przy jednoczesnym wzroście kosztów.

W ostatnich latach powstało wiele leków onkologicznych, które przedłużają pacjentom życie i poprawiają ich jakość życia. Jednocześnie wiąże się to często z ich większą ceną powodującą wzrost wydatków w sektorze ochrony zdrowia. Przeprowadzony przegląd systematyczny na podstawie 54 artykułów odnalezionych w bazie PubMed w zakresie lat 2003-2013 wykazał, że średni inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) dla leków onkologicznych był zwykle dwukrotnie większy od przeciętnego współczynnika ICUR dla leków nieonkologicznych.

Objęcie produktu leczniczego Verzenio® refundacją jest uzasadnione ze względu na jego udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia bez progresji przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i nie gorszą ogólną jakością życia pacjentek w stadium zaawansowanym raka piersi. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek z rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2, które obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka piersi (leki dostępne w zakresie istniejących programów lekowych dedykowane są pacjentkom wykazującym ekspresję HER2). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezaadresowanej obecnie potrzeby medycznej.

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 skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*, NSAI) – anastrozolem lub letrozolem, w leczeniu raka piersi 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), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego¹, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi

Wniosek refundacyjny, złożony przez wnioskodawcę, obejmuje trzy prezentacje preparatu:

- 150 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500993,
- 100 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500986,
- 50 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500979.

1.2 Komparatory

Zgodnie z argumentacją zawartą w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Verzenios 2019] jako komparatory główne wybrano:

- NSAI (anastrozol lub letrozol),
- tamoksyfen (20 mg),

jako komparatory dodatkowe:

- eksemestan,
- fulwestrant.

Tamoksyfen i fulwestrant są refundowane w leczeniu nowotworów złośliwych, natomiast anastrozol, eksemestan i letrozol są refundowane dopiero w II rzucie hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi, a niniejsza analiza dotyczy pacjentek, które nie otrzymywały wcześniejszego leczenia w stadium zaawansowanym. Niemniej jednak

¹W przypadku kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym wymagane jest skojarzenie hormonoterapii z farmakologiczną ablacją jajników z zastosowaniem agonisty hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (aLHRH).

miesięczny koszt terapii inhibitorami aromatazy (anastrozol, eksemestan, letrozol) nie jest wysoki i tym samym wydaje się, że będzie akceptowalny przez większość pacjentów.

1.3 Populacja

Populacja w niniejszej analizie obejmuje pacjentki chore na raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji receptora HER2, miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego², bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi,

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel przez firmę ICON 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, 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 tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] 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 (z technicznych powodów ograniczono zliczanie do 35 lat, co nie zmienia interpretacji samego horyzontu - odsetek pacjentów przeżywających 35 lat wynosi w modelu <0,1%). Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia

²W przypadku kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym wymagane jest skojarzenie hormonoterapii z farmakologiczną ablacją jajników z zastosowaniem agonisty hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (aLHRH).

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 (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t = 0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto

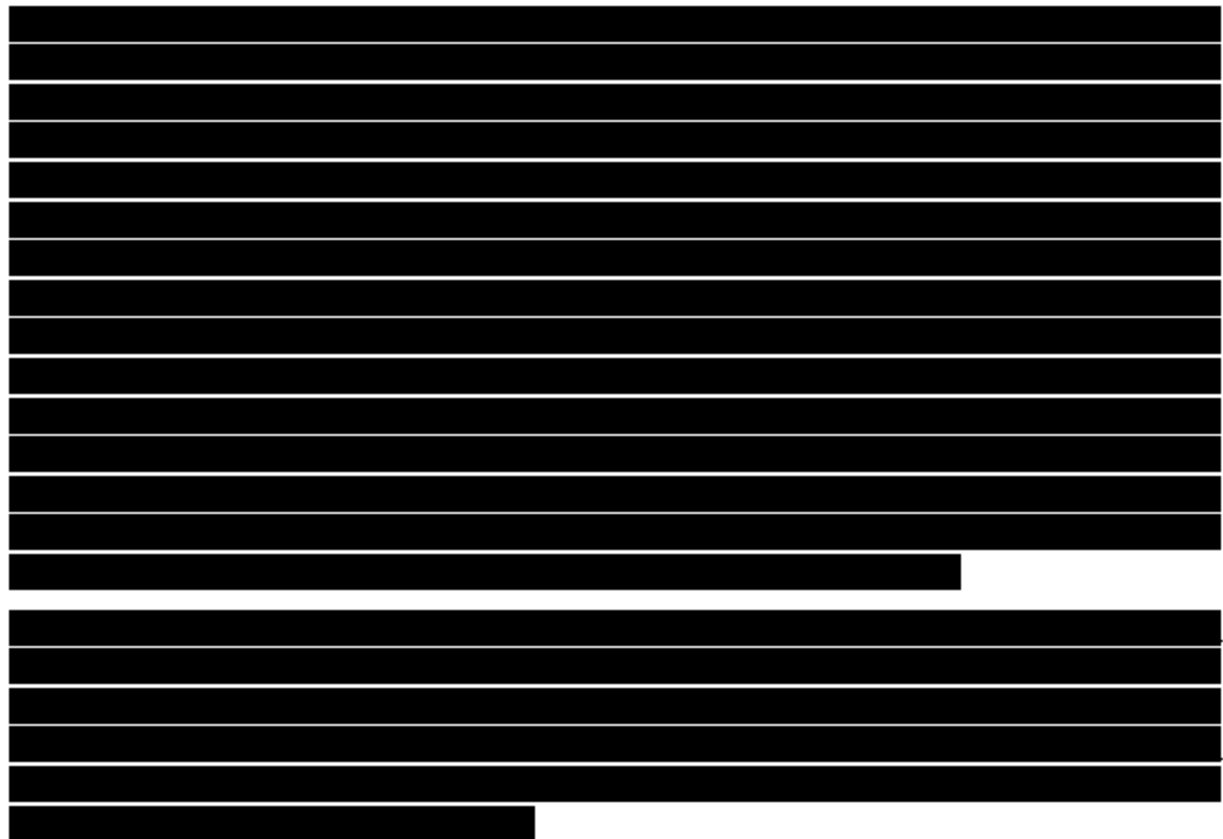
$$PV = c_T \times (1 + r)^{-T}.$$

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.



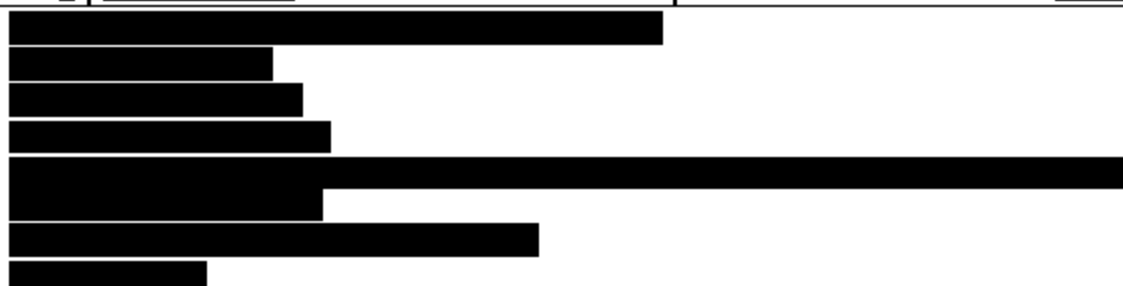
Abemacyklib jest pierwszą i obecnie jedyną substancją o tej nazwie międzynarodowej, a żadna z obecnie refundowanych molekuł dla tych samych wskazań (tj. NSAİ, eksemestan,

tamoksyfen i fulwestrant) nie ma podobnego działania terapeutycznego, zbliżonego mechanizmu działania ani podobnej skuteczności. Ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach analizy klinicznej wnioskowana jest refundacja abemacyklibu w ramach nowej grupy limitowej.

Wnioskodawca wnosi o objęcie preparatu Verzenios refundacją w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą o refundacji, leki objęte refundacją w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie dla świadczeniobiorcy [Ustawa refundacyjna 2011].



Tab. 1. Ceny rozważanego leku.



1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa NFZ, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.9 Ustalanie ceny progowej

[Redacted text block]

2 Metodyka analizy

W analizie wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego niniejszą analizę i opracowany przez firmę ICON w 2018 r. Model dostosowano do warunków polskich w następującym zakresie:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji choroby,
- struktura leczenia po progresji,
- 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.

[Redacted text block]

2.1 Opis modelu

[Redacted text block]

Rys. 1. Schemat modelu.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.2 Założenia dotyczące związków między korzyściami dla PFS i dla OS

[REDACTED]

2.1.3 Techniczna specyfikacja modelu

[REDACTED]

2.2 Parametry wejściowe modelu

2.2.1 Charakterystyka pacjentów

Masa i powierzchnia ciała (ang. *body weight and body surface area*, BSA) są wykorzystywane w obliczeniu dawki leków dla leków podawanych dożylnie. Informacje o BSA nie są dostępne w badaniu MONARCH 3, natomiast zbierano dane dot. wzrostu i wagi, które z kolei wykorzystano do obliczenia BSA ze wzoru Du Bois:

$$BSA(m^2) = 0,20247 \times \text{wzrost}(m)^{0,725} \times \text{waga}(kg)^{0,425}$$

Przyjęto średni wzrost 158,41 cm, średnią wagę 67,99 kg i wyliczono powierzchnię równą 1,7 m².

2.2.2 Wyniki kliniczne

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.2.1 Źródła danych i metody porównywania

W [REDACTED], zestawiono źródła danych wykorzystane do oszacowania skuteczności klinicznej.

[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]

[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 text block]

[Redacted text block]

2.2.2.3 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

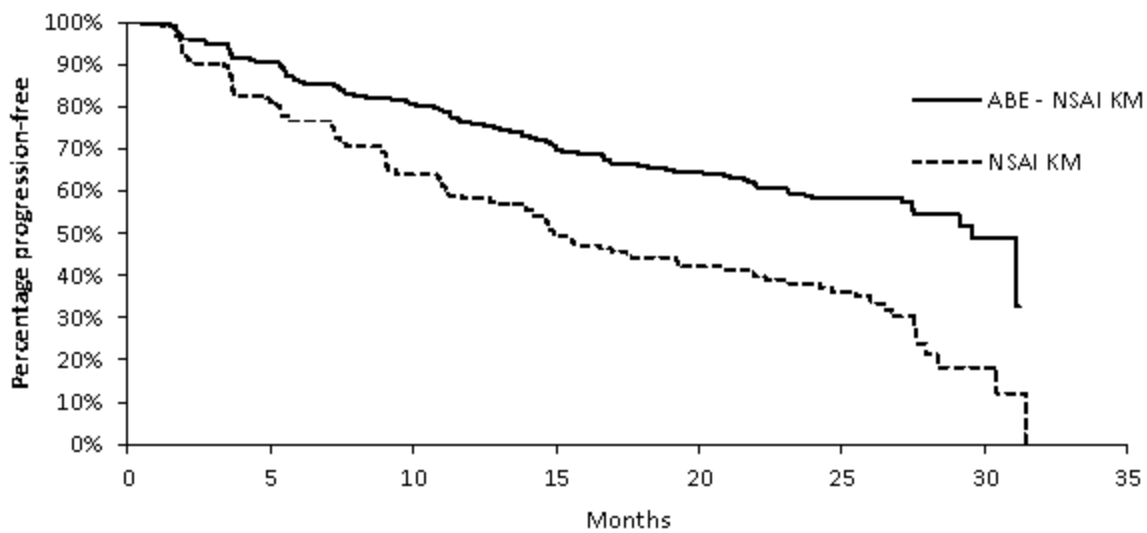
[REDACTED]

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

Analiza danych MONARCH 3

Krzywe KM na podstawie danych MONARCH 3 przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Krzywe KM dla badania MONARCH 3, czas do progresji.



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

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.2.2.3.1.2 Komparatory

[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]

2.2.2.3.1.3 Ekstrapolacje

[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]
[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]

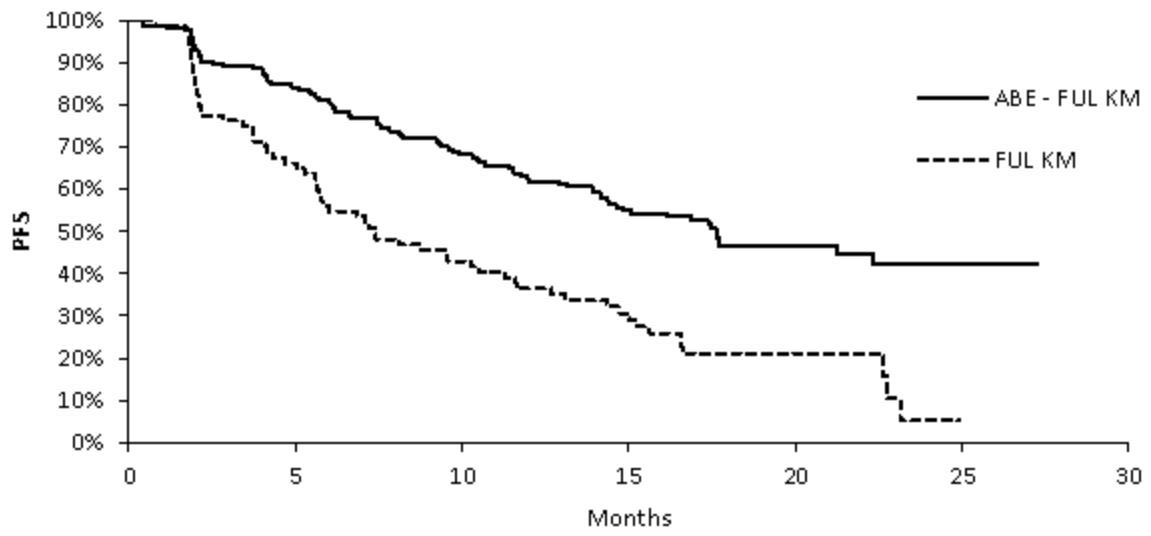
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rys. 14. Krzywe KM dla PFS w badaniu MONARCH 2.



[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]

[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]

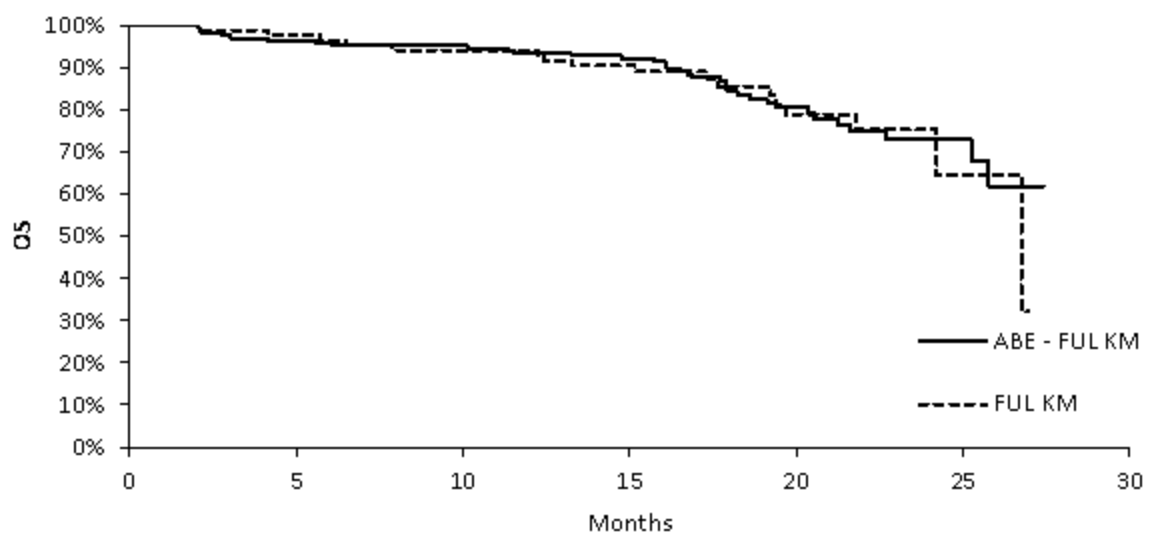
[Redacted]



2.2.2.4.2 Całkowite przeżycie

Aby obliczyć wypłatę przypisywaną pacjentowi po progresji w stanie PPS, wykorzystano dane dotyczące OS z MONARCH 2. Krzywe KM przedstawiono na Rys. 19.

Rys. 19. Krzywe KM dla OS dla badania MONARCH 2.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

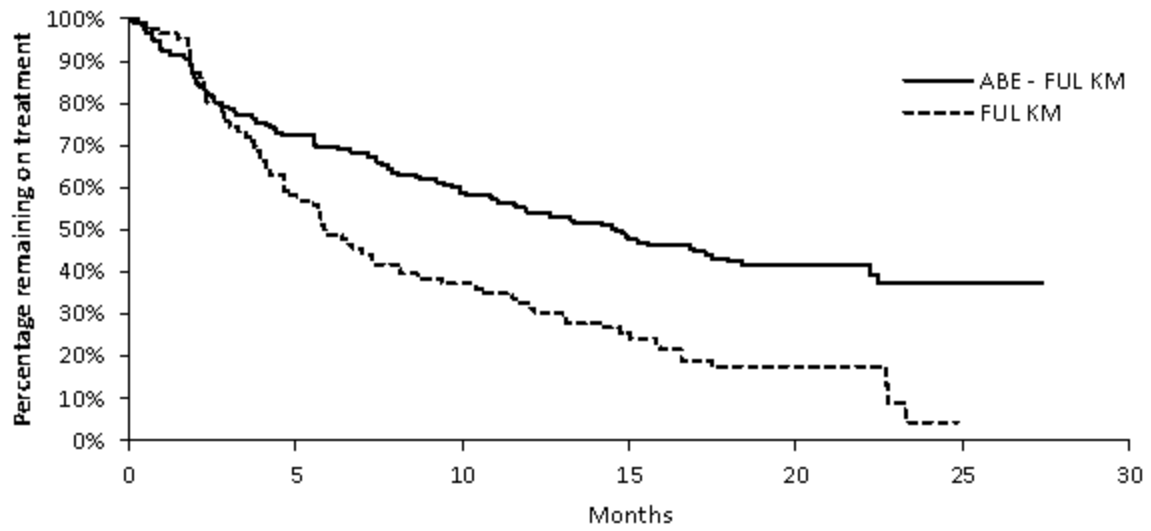
[Large redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rys. 24. Krzywe KM dla TTD dla badania MONARCH 2.



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

2.2.3 Dawkowanie leków

Poniżej przedstawiono schematy dawkowania interwencji i komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 15). Na podstawie badania MONARCH 3 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.

Tab. 15. Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Stosowane leczenie	Substancja czynna	Droga podania	Dawkowanie [mg]	Ilość dawek w cyklu	Długość cyklu [dni]	Dawka w cyklu [mg]	Dawka w miesiącu [mg]
Abemacyklib + NSAİ	Abemacyklib	doustnie	150	56	28	8 400	9 125
	Abemacyklib	doustnie	100	56	28	5 600	6 083
	Abemacyklib	doustnie	50	56	28	2 800	3 042
	Anastrozol	doustnie	1	28	28	28	30
	Letrozol	doustnie	2,5	28	28	70	76
NSAİ	Anastrozol	doustnie	1	28	28	28	30
	Letrozol	doustnie	2,5	28	28	70	76
	Eksemestan	doustnie	25	28	28	700	760
	Tamoksyfen	doustnie	20	28	28	560	608
	Fulwestrant	dożylnie	500	2 dawki w pierwszym cyklu, 1 dawka w następnych cyklach	28	1 cykl: 1 000 mg, następnie 500 mg	1 cykl: 1 086 mg, następnie 543 mg

NSAİ - niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*);

2.2.4 Częstość zdarzeń niepożądanych

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 zostały włączone, jeśli wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów z dowolnego ramienia leczenia na podstawie badania MONARCH 3 dla abemacyklibu i badań zidentyfikowanych dla komparatorów.

Tab. 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

	Abemacyklib + NSA I	NSAI	Eksemestan	Tamoksyfen	Fulwestrant
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	6,1%	1,2%	0,0%	0,00%	1,30%
Anemia	5,5%	0,6%	0,0%	0,00%	0,00%
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	3,4%	0,6%	0,0%	2,0%	1,3%
Biegunka	9,2%	1,2%	0,0%	0,00%	0,00%
Leukopenia	8,3%	0,0%	0,0%	0,00%	0,00%
Nudności	0,9%	0,6%	0,00%	5,00%	0,00%
Neutropenia	22,3%	0,0%	0,0%	0,00%	0,00%
Źródło	MONARCH 3	MONARCH 3	Iwata 2013	Hayes 1995	FALCON

NSAI - niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*);

Poniżej przedstawiono czas trwania zdarzeń niepożądanych (por. Tab. 17.).

Tab. 17. Czas trwania zdarzeń niepożądanych.

	Liczba dni	Źródło
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	28,00	Założenie na podstawie TA503
Anemia	16,07	Swinburn 2010
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	0,00	Założenie na podstawie TA503
Biegunka	8,00	Nafees 2008
Leukopenia	13,96	Nafees 2008
Nudności	6,00	Nafees 2008
Neutropenia	15,09	Nafees 2008

2.2.5 Struktura leczenia pacjentów po progresji choroby

Polskie wytyczne nie precyzują schematów chemioterapii, z tego powodu strukturę leczenia u pacjentek u których doszło do progresji opracowano w oparciu o analizę dla ewerolimisu

która była oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wspomniana analiza dotyczyła populacji kobiet z ER-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi w pierwszej linii leczenia (po niepowodzeniu terapii uzupełniającej) [MAHTA 2016].

W analizie ekonomicznej dla ewerolimusu strukturę leczenia wyznaczono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Eksperti podali sposób postępowania terapeutycznego w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie w trakcie leczenia w pierwszej linii (PFS < 6 miesięcy oraz PFS > 6 miesięcy).

Tab. 18. Częstość stosowania wybranej terapii systemowej w zależności od czasu trwania o odpowiedzi na leczenie.

Terapia	Częstość stosowania w drugiej linii leczenia [*]
Progresja poniżej 6 miesięcy	
chemioterapia	80%
hormonoterapia	20%
Progresja powyżej 6 miesięcy	
chemioterapia	30%
hormonoterapia	70%

*Średnia wartość na podstawie odpowiedzi trzech ekspertów.

Źródło: opracowano na podstawie [MAHTA 2016]

W Tab. 19. przedstawiono odsetek pacjentek z krótszą (PFS przed 6 miesiącem) oraz dłuższą (PFS po 6 miesiącach) odpowiedzią na leczenie dla analizowanej interwencji oraz komparatorów.

Tab. 19. Odsetek pacjentek bez progresji po 6 miesiącach.

Terapia	PFS przed 6 miesiącem	PFS po 6 miesiącach	Źródło
ABE+NSAI	15%	85%	MONARCH 3
NSAI	25%	75%	MONARCH 3
TMX	27%	73%	AE rybocyklib
EXE	25%	75%	Założenie jak dla NSAI
FUL	25%	75%	Założenie jak dla NSAI

ABE – abemacyklib; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAI – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); TMX – tamoksyfen;

Biorąc pod uwagę odsetki pacjentek z dłuższą i krótszą odpowiedzią na leczenie stosowane w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi oszacowano średnią częstość stosowania danej terapii systemowej w zależności od rodzaju terapii stosowanej w pierwszej linii.

Tab. 20. Odsetki pacjentek stosujących chemioterapię lub hormonoterapię w zależności od terapii stosowanej w pierwszej linii leczenia.

Terapia	Chemioterapia	Hormonoterapia
---------	---------------	----------------

ABE+NSAI	37,50%	62,50%
NSAI	42,50%	57,50%
TMX	43,50%	56,50%
EXE	42,50%	57,50%
FUL	43,00%	57,00%

ABE – abemacyklib; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; NSAI – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); TMX – tamoksyfen;

W analizie dla ewerolimusu przedstawiono średnie udziały substancji stosowanych w ramach hormonoterapii oraz chemioterapii w drugiej linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi (por. Tab. 21.).

Tab. 21. Częstość stosowania różnych terapii systemowych w drugiej linii leczenia.

Terapia	Częstość stosowania w drugiej linii leczenia	
	PFS przed 6 miesiącem	PFS po 6 miesiącach
Hormonoterapia		
TMX	10,00%	8,33%
FUL	63,33%	60,00%
EXE	26,67%	30,00%
Octan megestrolu	0,00%	1,67%
Chemioterapia		
Dokсорubicyna	13,33%	21,67%
Paklitaksel	33,3%	33,3%
Docetaksel	1,7%	0,0%
Kapecytabina	33,3%	15,0%
Winorelbina	11,7%	13,3%
Pochodne platyny	0,0%	3,3%
Gemcytabina	3,3%	10,0%
Winorelbina 25 mg/m ² + fluorouracyl 500 mg/m ²	1,3%	1,0%
Winorelbina 60 mg/m ² (doustna) + kapecytabina 1650 mg/m ²	1,3%	1,0%
Docetaksel 75 mg/m ² + cyklofosfamid 800 mg/m ²	0,7%	1,3%

EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); TMX – tamoksyfen;

Źródło: opracowano na podstawie [MAHTA 2016]

W analizie ekonomicznej dla ewerolimusu nie uwzględniono stosowania w drugiej linii NSAI, jednak w przypadku niniejszej analizy istnieje możliwość zastosowania tego leku. W związku z tym przyjęto założenie, że NSAI będą stosowane z taką samą częstością jak tamoksyfen. W niniejszej analizie przyjęto, że jeśli lek był stosowany w pierwszej linii to nie będzie podawany w kolejnej linii leczenia. Poniżej przedstawiono strukturę leczenia w ramach II (i kolejnych) linii dla pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi.

Tab. 22. Odsetek pacjentów stosujących chemo- lub hormonoterapię w zależności od leczenia stosowanego w I linii leczenia.

Leczenie stosowane w I linii	Odsetek pacjentów stosujący chemioterapię	Odsetek pacjentów stosujący hormonoterapię
Abemacyklib + NSAİ	37,50%	62,50%
NSAI	42,50%	57,50%
Eksemestan	25,92%	67,00%
Tamoksyfen	43,50%	56,50%
Fulwestrant	43,00%	57,00%

NSAI - niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*);

Tab. 23. Struktura leczenia pacjentów z zastosowaniem chemioterapii, u pacjentów po progresji choroby.

I linia	Odsetek pacjentów wśród stosujących chemioterapię									
	Kapecytabina	Pochodne platyny	Dokсорubicyna	Gemcytabina	Paklitaksel	Docetaksel	Winorelbina [^]	Docetaksel + cyklofosamid	Winorelbina + kapecytabina	Winorelbina + fluorouracyl
ABE+NSAI	20,88%	2,25%	17,76%	7,86%	33,33%	0,54%	12,80%	1,11%	1,10%	1,10%
NSAI	23,64%	1,75%	17,76%	6,85%	33,33%	0,80%	12,56%	1,02%	1,14%	1,14%
EXE	23,64%	1,75%	17,76%	6,85%	33,33%	0,80%	12,56%	1,02%	1,14%	1,14%
TAMX	24,11%	1,66%	17,55%	6,68%	33,33%	0,84%	12,52%	1,00%	1,15%	1,15%
FUL	23,64%	1,75%	17,76%	6,85%	33,33%	0,80%	12,56%	1,02%	1,14%	1,14%

[^]Postać doustna.

ABE - abemacyklid; EXE - eksemestan; FUL - fulwestrant; NSAI - niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); TAMX - tamoksyfen;

Tab. 24. Struktura leczenia pacjentów z zastosowaniem hormonoterapii, u pacjentów po progresji choroby.

I linia	Odsetek pacjentów wśród stosujących hormonoterapię				
	Fulwestrant	Anastrozol	Letrozol	Eksemestan	Tamoksyfen
ABE+NSAI	61,16%	0,00%	0,00%	30,32%	8,52%
NSAI	61,21%	0,00%	0,00%	30,19%	8,59%
EXE	70,40%	9,87%	9,87%	0,00%	9,87%
TAMX	56,43%	7,92%	7,92%	27,74%	0,00%
FUL	0,00%	15,36%	15,36%	53,91%	15,36%

[^]Postać doustna.

ABE - abemacyklid; EXE - eksemestan; FUL - fulwestrant; NSAI - niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); TAMX - tamoksyfen;

Schematy dawkowania leków zaczerpnięto z analizy dla ewerolimusu [MAHTA 2016] oraz najnowszych polskich wytycznych dotyczących leczenia zaawansowanego raka piersi [PTOK 2018], a także na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Tab. 25. Schematy dawkowania leków stosowanych w chemioterapii.

Nazwa substancji		Droga podania	Dawka	Liczba podań w cyklu	Długość cyklu	Źródło
Kapecytabina		Doustnie	2 500 mg/m ²	14	21	MAHTA 2016, PTOK 2018
Paklitaksel		Dożylnie	80 mg/m ²	4	28	PTOK 2018
Docetaksel		Dożylnie	100 mg/m ²	1	21	MAHTA 2016, PTOK 2018
Pochodne platyny		Dożylnie	25 mg/m ²	1	21	MAHTA 2016, PTOK 2018
Doksorubicyna		Dożylnie	20 mg	4	28	PTOK 2018
Gemcytabina		Dożylnie	1250 mg/m ²	2	21	MAHTA 2016, ChPL Gemcitabine Accord
Winorelbina		Doustnie	60 mg/m ² w pierwszym tygodniu, 80 mg/m ² w następnych	1	7	MAHTA 2016, PTOK 2018
Docetaksel + Cyklofosfamid	Docetaksel	Dożylnie	60 mg/m ²	1	21	PTOK 2018
	Cyklofosfamid	Dożylnie	600 mg/m ²	1	21	PTOK 2018
Winorelbina + Kapecytabina	Winorelbina	Doustnie	80 mg/m ² (w 1. cyklu 60 mg/m ²)	dzień 1. i 8.	21	PTOK 2018
	Kapecytabina	Doustnie	1000 mg/m ²	2 razy dziennie, dzień 1-14	21	PTOK 2018
Winorelbina + Fluorouracyl	Winorelbina	Doustnie	25 mg/m ²	2	21	MAHTA 2016
	Fluorouracyl	Dożylnie	500 mg/m ²	2	21	MAHTA 2016

2.2.6 Opieka terminalna

Odsetek pacjentów korzystających z opieki terminalnej w ramach oddziału medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnego i hospicjum domowego określonego na podstawie analizy dla ewerolimusu (por. Tab. 26.) [MAHTA 2016].

Tab. 26. Odsetek pacjentów korzystających z różnych typów opieki terminalnej.

Nazwa świadczenia	Odsetek pacjentów
Opieka terminalna – w oddziale medycyny paliatywnej	19,00%
Opieka terminalna - hospicjum stacjonarne	22,00%
Opieka terminalna – hospicjum domowe	53,00%
Opieka terminalna – dom opieki społecznej	6,00%

Źródło: opracowano na podstawie [MAHTA 2016]

2.3 Użyteczności



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

2.4 Koszty

Koszty substancji czynnych, leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania, leczenia pacjentów po progresji, opieki terminalnej, hospitalizacji i najlepszego leczenia

podtrzymującego (ang. *best supportive care*, BSC) występujące w modelu wyznaczono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

2.4.1 Koszty abemacyklibu

Koszt stosowania abemacyklibu przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.4.2 Koszty komparatorów

Średni koszt substancji czynnych dla anastrozolu, letrozolu, eksemestanu oraz tamoksyfenu zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obw. MZ) w sprawie wykazu refundowanych leków na dzień 1 marca 2019 r. [MZ 2019] wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów oraz ich udziałów w rynku według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za ostatni dostępny okres styczeń – grudzień 2018 r.

Anastrozol, letrozol oraz eksemestan refundowane są w II rzucie hormonoterapii oraz we wczesnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii (anastrozol i letrozol), natomiast wnioskowana interwencja dotyczy leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi w I rzucie hormonoterapii, w związku z tym założono, że koszt leczenia anastrozolem, letrozolem oraz eksemestaniem jest w tym przypadku w całości ponoszony przez pacjenta.

Tamoksyfen dostępny jest w refundacji aptecznej oraz w katalogu chemioterapii. Koszt dla tej substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen preparatów oraz ich udziałów w rynku biorąc pod uwagę zarówno refundację apteczną jak i chemioterapię.

Fulwestrant refundowany jest w ramach chemioterapii i jest dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Koszt refundacji oszacowany na podstawie danych sprzedażowych NFZ był niższy od wysokości limitu finansowania w Obwieszczeniu (1 283,15 vs 2 835,00), różnica może wynikać z ewentualnych mechanizmów RSS. W analizie uwzględniono koszt z danych sprzedażowych NFZ jako bardziej odpowiadający kosztom rzeczywistym ponoszonym przez płatnika.

Tab. 31. Koszty komparatorów.

Substancja czynna, postać i dawka; zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Koszt jednostkowy opakowania		Koszt cyklu [PLN]		Koszt miesięczny [PLN]	
		Perspektywa płatnika publicznego [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Anastrozol, tabl. powl., 1 mg; 28 szt.	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	0,00	63,74	0,00	63,74	0,00	69,25
Eksemestan, tabl. powl., 25 mg; 30 szt.	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	0,00	83,49	0,00	77,92	0,00	84,65
Letrozol, tabl. powl., 2,5 mg; 30 szt.	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	0,00	62,88	0,00	58,69	0,00	63,75
Tamoksyfen, tabl. powl., 20 mg	Nowotwory złośliwe*, Nowotwór złośliwy sutka†	13,88	14,47	12,95	13,51	14,07	14,67
Fulwestrant, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.ost.	Nowotwór złośliwy sutka†	1 283,15	1 283,15	1. cykl: 2 566,30, następane: 1 283,15	1. cykl: 2 566,30, następane: 1 283,15	1. miesiąc: 2 787,80, następane: 1 393,90	1. miesiąc: 2 787,80, następane: 1 393,90

*Katalog leków dostępnych w aptece na receptę.

†Katalog leków stosowanych w ramach chemioterapii.

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

2.4.3 Koszty podania leków

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

Anastrozol, eksemestan, letrozol i tamoksyfen dostępne są w formie tabletek przyjmowanych doustnie przez pacjentów, po przepisaniu przez lekarza w trakcie wizyty w trybie ambulatoryjnym związanej z monitorowaniem leczenia. W związku z tym założono zerowy koszt związany z podaniem tych leków.

Fulwestrant znajduje się w katalogu leków dostępnych w ramach chemioterapii i jest podawany pacjentkom dożylnie. W związku z tym, w modelu przyjęto, że koszt podania będzie związany z wykonaniem porady w trybie ambulatoryjnym w ramach chemioterapii. Koszt ten wyznaczono w oparciu o zarządzenie numer 2018/056/DGL Prezesa NFZ w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (por. Tab. 32.) [2018_056_DGL].

Tab. 32. Jednostkowy koszt podania fulwestrantu.

Substancja czynna	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
Fulwestrant	5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	108,16

PLN – nowy polski złoty;

W przypadku podania chemioterapii podawanej dożylnie przyjęto, że jej koszt będzie związany z wykonaniem świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku. Koszt ten wyznaczono w oparciu o zarządzenie numer 2018/056/DGL Prezesa NFZ w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (por. Tab. 33.) [2018_056_DGL].

Tab. 33. Jednostkowy koszt podania chemioterapii dożylnej.

Terapia	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
Chemioterapia dożylna	5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	378,56

PLN – nowy polski złoty;

2.4.4 Koszty monitorowania

Koszty monitorowania pacjentów w modelu podzielono na koszt:

- monitorowania pacjentek przyjmujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAi w ramach Programu Lekowego (rozdz. 2.4.4.1),
- monitorowania w ramach hormonoterapii (rozdz. 2.4.4.2),

- monitorowania w ramach chemioterapii (dotyczy także fulwestrantu, który jest finansowany w ramach chemioterapii) (rozdz. 2.4.4.3).

2.4.4.1 Koszty monitorowania w ramach Programu Lekowego leczenia abemacyklidem

Przyjęto założenie, że pacjentki przyjmujące abemacyklid w skojarzeniu z NSAID będą objęte monitorowaniem w ramach Programu Lekowego. Koszt ten dotyczy jedynie pacjentek w stanie przed progresją choroby, ponieważ wystąpienie progresji jest powodem wykluczenia z Programu Lekowego. W rozdz. 6. przedstawiono zestawienie badań niezbędnych podczas monitorowania w proponowanym Programie Lekowym. Zgodnie z aktualnym rozporządzeniem prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe w katalogu ryczałtów znajdują się dwa świadczenia dotyczące leczenia raka piersi [2018_124_DGL]:

- „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi”;
- „Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi”.

W związku z tym, że wnioskowany program lekowy dotyczy leczenia pacjentów w stadium zaawansowanym jako koszt monitorowania przyjęto koszt świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” (por. Tab. 34.). Koszt monitorowania w jednym cyklu przyjęto jako 251,08 PLN, całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny.

Tab. 34. Koszt monitorowania w ramach leczenia w programie lekowym w ramach leczenia abemacyklidem w skojarzeniu z anastrozolem lub letrozolem.

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [PLN]	Koszt jednego cyklu (28 dni) [PLN]
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi*	3 273,00	251,08

*2018_124_DGL -załączniki 2 - Katalog ryczałtów.

PLN - nowy polski złoty;

Źródło: 2018_124_DGL

2.4.4.2 Koszty monitorowania w ramach hormonoterapii

Polskie wytyczne nie uściślają sposobu i harmonogramu monitorowania w ramach hormonoterapii. W analizie dla ewerolimusu [MAHTA 2016], przyjęto metodykę monitorowania przedstawioną w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [NCCN 2018]. Podobne założenie przyjęto w niniejszej analizie, w Tab. 35. przedstawiono rodzaj badań oraz zalecaną częstość ich wykonywania zgodnie z wytycznymi NCCN 2018.

Tab. 35. Sposób monitorowania oraz częstota wykonywania badań zgodnie z wytycznymi NCCN 2018.

Sposób monitorowania	Zalecana częstota wykonywania badań
Badanie czynności wątroby	Co 1 - 3 miesiące
Badanie przedmiotowe	Co 1 - 3 miesiące
Masa ciała	Co 1 - 3 miesiące
Morfologia krwi	Co 1 - 3 miesiące
Ocena objawów	Co 1 - 3 miesiące
Scyntygrafia kości	Co 4 - 6 miesięcy
Stan sprawności	Co 1 - 3 miesiące
Tomografia komputerowa	Co 2 - 3 miesiące
Marker nowotworowy	Opcjonalnie
Pozytonowa tomografia emisyjna/Tomografia komputerowa	Opcjonalnie

Źródło: NCCN 2018

W niniejszej analizie przyjęto, że badania, które zaleca się wykonywać co 1 - 3 miesiące będą wykonywane średnio co 2 miesiące, a pozostałe co 4 miesiące.

Koszt tomografii oraz scyntygrafii kości przyjęto z aktualnego rozporządzeniem prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (por. Tab. 36) [2018_022_DS0Z]. 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 (między innymi badanie aktywności aminotransferazy alaninowej ALT, GPT; badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej AST). Przyjęto założenie, że miesiąc obejmuje jeden cykl (28 dni) i całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny.

Tab. 36. Koszty monitorowania w ramach hormonoterapii.

Kod	Nazwa świadczenia	Częstota wykonywania badań	Częstota w cyklu	Koszt je dnostkowy [PLN]
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	Co 4 miesiące	0,25	481,00
5.03.00.0000020	Scyntygrafia układu kostnego	Co 4 miesiące	0,25	377,00
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	Co 2 miesiące	0,50	65,00

PLN - nowy polski złoty; TK - tomografia komputerowa;

Źródło: opracowano na podstawie 2018_022_DS0Z

2.4.4.3 Koszty monitorowania w ramach chemioterapii

Koszt monitorowania w ramach chemioterapii (dotyczy leczenia fulwestranem, który jest finansowany w ramach chemioterapii) przyjęto jako koszt wykonania świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii zgodnie z aktualnym rozporządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [2018_056_DGL]. Przyjęto, że ocena skuteczności chemioterapii ma miejsce przed każdym cyklem chemioterapii, założono, że jeden cykl obejmuje 28 dni, a całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny.

Tab. 37. Koszt monitorowania pacjentów w ramach chemioterapii.

Kod	Nazwa świadczenia	Częstość wykonywania badań	Częstość w cyklu	Koszt je dnostkowy [PLN]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	Co 28 dni	1	270,40

PLN - nowy polski złoty;

2.4.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznym uwzględniono poniższe zdarzenia niepożądane:

- zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ang. *alanine aminotransferase*, ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (ang. *aspartate aminotransferase*, AST) (por. 2.4.5.1),
- anemia (por. 2.4.5.2),
- biegunka (por.2.4.5.3),
- leukopenia (por. 2.4.5.4),
- neutropenia (por. 2.4.5.5),
- nudności (por. 2.4.5.6).

Częstość występowania tych zdarzeń opisano w rozdz. 2.2.4.

2.4.5.1 Koszty związane ze zwiększoną aktywnością ALT i AST

Leczenie zwiększonej aktywności ALT oraz AST w badaniu MONARCH 3 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 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [2018_064_DSOZ]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 38. Koszty związane ze zwiększoną aktywnością ALT i AST.

Rodzaj zdarzenia	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
ALT	W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00
AST				

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; PLN – nowy polski złoty;

2.4.5.2 Koszty związane z leczeniem anemii

Koszty leczenia anemii wyznaczono w oparciu o średni koszt hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony” (S05, S06, S07) za 2016 rok dla kodów ICD-10 dla anemii (D50-D64) [WHO ICD-10] oraz wycenę hospitalizacji z Zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [2018_087_DSOZ].

Średni koszt hospitalizacji dla danej grupy JGP oszacowano jako iloczyn współczynnika JGP (wyrażonego jako iloraz średniej wartości hospitalizacji i średniej wartości grupy dla danego kodu JGP, por. Tab. 39.) i wyceny hospitalizacji z zarządzenia Prezesa NFZ [2018_087_DSOZ] (por. Tab. 40). Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii dla trzech grup JGP (por. Tab. 42.) obliczono jako iloczyn średniego kosztu hospitalizacji danej grupy JGP ważony udziałem liczby hospitalizacji (por. Tab. 41.). Średni koszt związany z leczeniem anemii wyniósł 2 656,15 PLN. Przyjęto założenie, że koszt leczenia anemii jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 39. Współczynnik JGP dla grup JGP S05, S06 i S07.

Kod grupy JGP	Średnia wartość grupy [PLN]	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]	Współczynnik JGP
S05	3 373,46	4 767,08	1,4131
S06	570,32	1 672,57	2,9327
S07	312,16	517,84	1,6589

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

Tab. 40. Wycena świadczenia Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony (S05, S06, S07) z Zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kod grupy JGP	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
S05	5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	3 515,00

S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	595,00
S07	5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	324,00

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

Tab. 41. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07 związanych z leczeniem anemii.

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji (%)
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	10 730	34,87%
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	14 627	47,54%
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	5 413	17,59%

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

Tab. 42. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii.

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji ¹	Udział hospitalizacji (%)
S05	4 967,09	34,87%
S06	1 744,95	47,54%
S07	537,48	17,59%
Średni ważony koszt [PLN]		2 656,15

¹Iloczyn współczynnika JGP i jednostkowego kosztu świadczenia z Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

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

2.4.5.3 Koszty związane z leczeniem biegunki

Leczenie biegunki w badaniu MONARCH 3 polegało w głównej mierze na podawaniu przez kilka dni leków przeciwbiegunkowych, z czego większość pacjentów stosowała loperamid. W związku z tym jako koszt leczenia biegunki przyjęto koszt jednego opakowania loperamidu z aktualnego Obw. MZ w sprawie wykazu refundowanych leków na dzień 1 listopada 2018 r. [MZ 2018] (por. Tab. 43.).

Tab. 43. Jednostkowy koszt leczenia biegunki.

Nazwa postać i dawka	CD	WLF	Poziom odpłatności	Koszt z perspektywy płatnika publicznego [PLN]	Koszt z perspektywy wspólnej [PLN]
Loperamid WZF, tabl., 2 mg	7,56	7,56	50%	3,78	7,56

Nazwa postać i dawka	CD	WLF	Poziom odpłatności	Koszt z perspektywy płatnika publicznego [PLN]	Koszt z perspektywy wspólnej [PLN]
----------------------	----	-----	--------------------	--	------------------------------------

CD - cena detaliczna; PLN – nowy polski złoty; WLF - wysokość limitu finansowania;

2.4.5.4 Koszty związane z leczeniem leukopenii

Koszty leczenia leukopenii wyznaczono w oparciu o średni koszt hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony” (S05, S06, S07) za 2016 rok dla kodu ICD-10 D70 [WHO ICD-10] oraz wycenę hospitalizacji z Zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [2018_087_DSOZ].

Średni koszt hospitalizacji dla danej grupy JGP oszacowano jako iloczyn współczynnika JGP (wyrażonego jako iloraz średniej wartości hospitalizacji i średniej wartości grupy dla danego kodu JGP, por. Tab. 39.) i wyceny hospitalizacji z zarządzenia Prezesa NFZ [2018_087_DSOZ] (por. Tab. 40). Całkowity koszt hospitalizacji dla trzech grup JGP (por. Tab. 45) obliczono jako iloczyn średniego kosztu hospitalizacji danej grupy JGP ważony udziałem liczby hospitalizacji (por. Tab. 44.). Średni koszt związany z leczeniem leukopenii wyniósł 1 522,12 PLN. Przyjęto założenie, że koszt leczenia leukopenii jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 44. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07.

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji (%)
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	191	13,49%
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	454	32,06%
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	771	54,45%

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

Tab. 45. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem leukopenii.

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji ¹	Udział hospitalizacji (%)
S05	4 967,09	13,49%
S06	1 744,95	32,06%
S07	537,48	54,45%
Średni ważony koszt [PLN]		1 522,12

¹ Iloczyn współczynnika JGP i jednostkowego kosztu świadczenia z Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

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

2.4.5.5 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 2019 r. z uwzględnieniem danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie). Analiza danych wskazała na wzrost cen o 6,43% w kategorii Zdrowie w stosunku do 2012 r. Koszt leczenia neutropenii z perspektywy NFZ przyjęto jako 1 881,00 PLN.

Tab. 46. Jednostkowy koszt leczenia neutropenii.

Nazwa zdarzenia	Średni koszt farmakoterapii w 2012 r. [PLN]	Średni koszt farmakoterapii w 2019 r. [PLN]
Neutropenia	1 767,29	1 881,00

PLN – nowy polski złoty;

2.4.5.6 Koszty związane z leczeniem nudności

Koszt leczenia nudności przyjęto z publikacji Ługowska 2012 [Ługowska 2012] (po przeliczeniu na 2019 r. z uwzględnieniem danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie). Analiza danych wskazała na wzrost cen o 6,43% w kategorii Zdrowie w stosunku do 2012 r. Koszt leczenia nudności z perspektywy NFZ przyjęto jako 3 041,04 PLN.

Tab. 47. Jednostkowy koszt leczenia nudności.

Nazwa zdarzenia	Średni koszt w 2012 r. [PLN]	Średni koszt w 2019 r. [PLN]
Nudności	2 860,00	3 044,02

PLN – nowy polski złoty;

2.4.6 Koszty leczenia pacjentów po progresji choroby

Poniżej przedstawiono średnie ceny leków stosowanych w chemioterapii za 1 mg substancji. Ceny substancji czynnych obliczone jako iloczyn ceny za opakowanie z danych sprzedażowych NFZ za ostatni dostępny miesiąc – grudzień 2018 r. oraz udziałów w rynku. Całość kosztów ponosi płatnik publiczny.

Tab. 48. Koszty substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii.

Nazwa substancji	Droga podania	Średnia cena za 1 mg [PLN]
Cyklofosfamid	Dożylnie	0,0559
Docetaksel	Dożylnie	0,7921
Dokсорubicyna	Dożylnie	0,6289
Fluorouracyl	Dożylnie	0,0197
Gemcytabina	Dożylnie	0,0500
Kapecytabina	Doustnie	0,0031
Paklitaksel	Dożylnie	0,3465

Nazwa substancji	Droga podania	Średnia cena za 1 mg [PLN]
Pochodne platyny	Dożylnie	0,5339
Winorelbina	Doustnie	9,1546
Winorelbina	Dożylnie	2,1354

PLN - nowy polski złoty;

2.4.7 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 aktualnego rozporządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (por. Tab. 49.) [2018_074_DSOZ].

Tab. 49. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej.

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	7,95*
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	1,00

*Średnia waga punktowa/taryfa z trzech produktów rozliczeniowych (5.15.00.0000146, 5.15.00.0000147, 5.15.00.0000148) realizowanych w ramach świadczenia 15.4180.021.02.

Źródło: 2018_074_DSOZ

Na podstawie danych z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ wyceniono punkt rozliczeniowy w ramach opieki terminalnej (por. Tab. 50.) [NFZ IOU].

Tab. 50. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna.

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	54,95*
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	52,60

*Średnia cena punktu rozliczeniowego z trzech produktów rozliczeniowych (5.15.00.0000146, 5.15.00.0000147, 5.15.00.0000148) realizowanych w ramach świadczenia 15.4180.021.02.

PLN - nowy polski złoty;

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. 51.). W modelu przyjęto koszt ostatnich 14 dni życia pacjenta. Koszt naliczany jest w momencie zgonu pacjenta. Koszt przebywania pacjenta w domu opieki społecznej założono jako zerowy, podobnie jak w analizie ekonomicznej dla ewerolimusu [MAHTA 2016]. Całość kosztów ponosi płatnik publiczny.

Tab. 51. Koszt opieki terminalnej w modelu.

Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt osobodnia [PLN]	Koszt ostatnich 14 dni [PLN]
Opieka terminalna – w oddziale medycyny paliatywnej	7,95	54,95	436,81	6 115,38
Opieka terminalna - hospicjum stacjonarne	7,95	54,95	436,81	6 115,38
Opieka terminalna – hospicjum domowe	1,00	52,60	52,60	736,37
Opieka terminalna – dom opieki społecznej	–	–	0,00	0,00

PLN - nowy polski złoty;

2.4.8 Koszt hospitalizacji

Koszt hospitalizacji pacjentów wyznaczono z danych NFZ dla JGP J08 - Choroby piersi złośliwe za rok 2016 [NFZ JGP], tj. najbardziej aktualne dostępne dane w momencie przygotowywania niniejszej analizy. Poniżej przedstawiono odsetek hospitalizacji dla raka piersi (ICD 10: C50).

Tab. 52. Odsetek hospitalizacji pacjentów z rakiem piersi.

ICD-10	Odsetek hospitalizacji
Sutek, nie określony (C50.9)	50,22%
Zmiana przekraczająca granice sutka (C50.8)	13,21%
Ćwiartka górna zewnętrzna sutka (C50.4)	7,59%
Brodawka i otoczka brodawki sutkowej (C50.0)	4,85%
Centralna część sutka (C50.1)	2,22%
Ćwiartka dolna zewnętrzna sutka (C50.5)	1,15%
SUMA	79,24%

Źródło: NFZ JGP

Na podstawie danych NFZ wyznaczono współczynnik JGP jako iloraz średniej wartości hospitalizacji i średniej wartości grupy dla JGP J08 - Choroby piersi złośliwe [NFZ JGP].

Tab. 53. Dane o hospitalizacji dla JGP J08 - Choroby piersi złośliwe.

JGP	Średnia wartość grupy [PLN]	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]	Odsetek hospitalizacji	Współczynnik JGP
-----	-----------------------------	--------------------------------------	------------------------	------------------

JGP	Średnia wartość grupy [PLN]	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]	Odsetek hospitalizacji	Współczynnik JGP
J08 - Choroby piersi złośliwe	1 516,76	1 753,25	79,24%	1,1559

JGP - Jednorodne Grupy pacjentów; PLN - nowy polski złoty;

Źródło: NFZ JGP

Z aktualnego zarządzenia Prezesa NFZ Nr 87/2018/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne-świadczenia wysokospecjalistyczne wyznaczono koszt świadczenia.

Tab. 54. Wycena hospitalizacji z rozporządzenia Prezesa NFZ.

JGP	Kod produktu	Wycena świadczenia z rozporządzenia
J08 - Choroby piersi złośliwe	5.51.01.0009008	1 893,00

JGP - Jednorodne Grupy pacjentów; NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia;

Źródło: 2018_087_DSOZ

Koszt hospitalizacji pacjentów z rakiem piersi w modelu wyznaczono jako iloczyn współczynnika JGP (por. Tab. 53.) i wyceny hospitalizacji zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ (por. Tab. 54.). Otrzymany koszt hospitalizacji przemnożono przez odsetek hospitalizacji wśród pacjentów z rozpoznaniem raka piersi (ICD 10: C50). Koszt hospitalizacji uwzględniony w modelu wyniósł 1 733,95 (por. Tab. 55.). Całość kosztów ponosi płatnik publiczny.

Tab. 55. Koszt hospitalizacji pacjentów z rakiem piersi w modelu.

J08 Choroby piersi złośliwe	
Współczynnik JGP	1,1559
Wycena świadczenia z rozporządzenia	1 893,00
Wycena hospitalizacji*	2 188,15
Odsetek hospitalizacji	79,24%
Średnia ważona cena [#]	1 733,95

*Iloczyn współczynnika JGP i wyceny świadczenia z rozporządzenia.

[#]Iloczyn wyceny hospitalizacji i odsetka hospitalizacji dla pacjentów z rozpoznaniem ICD 10 C50 - rak piersi.

JGP - Jednorodne Grupy pacjentów;

2.4.9 Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)

Koszt BSC przyjęto na podstawie analizy dla ewerolimusu. Uwzględniono koszt stosowania bifosfonianów (kwasu zoledronowego, pamidronowego i kłodronowego). Odsetki pacjentów zostały wyznaczone w oparciu o opinie ekspertów, a dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL [MAHTA 2016] (por. Tab. 56.).

Tab. 56. Miesięczny koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC).

Leczenie	Odsetek pacjentów	Koszt w cyklu (NFZ)	Koszt w cyklu (perspektywa wspólna)
Środki modyfikujące kości	87%	206,48	214,88

BSC - najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*);

Źródło: opracowano na podstawie [MAHTA 2016]

2.5 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.

2.6 Zakres analizy wrażliwości

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

2.6.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.7 Cena progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.8 Walidacja modelu

[REDACTED]

3 Wyniki

3.1 ABE + NSAI vs NSAI

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]	[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 text]

3.1.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A

[Redacted text]

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

[REDACTED]

3.1.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B

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

[REDACTED]

3.1.4 Analiza wrażliwości – scenariusz C

[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]

3.2 ABE + NSAI vs TMX

3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]				
[Redacted text]				
[Redacted text]				

[Redacted text]

3.2.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

3.2.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]			
[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]

3.2.4 Analiza wrażliwości – scenariusz C

[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]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted]				

3.3 ABE + NSAI vs EXE

3.3.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

3.3.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A

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

[REDACTED]

3.3.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B

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

[REDACTED]

3.3.4 Analiza wrażliwości – scenariusz C

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

[Redacted]				

3.4 ABE + NSAI vs FUL

3.4.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

3.4.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A

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

[REDACTED]

3.4.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B

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

3.4.4 Analiza wrażliwości – scenariusz C

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



4 Dyskusja i ograniczenia

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności kosztowej stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ w leczeniu zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji receptora HER2, u pacjentek bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu z terapiami alternatywnymi – NSAİ i tamoksyfenem (komparatory główne) oraz eksemestanem i fulwestranem (komparatory dodatkowe). W tym celu wykorzystano model dostarczony od Wnioskodawcy, który przystosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących wszystkich kosztów oraz struktury leczenia po progresji.

[REDACTED]

Włączenie do analizy danych z różnych badań klinicznych wymagało założenia, że charakterystyka wyjściowa pacjentów w tych badaniach jest porównywalna. Jednakże część z włączonych do NMA badań nie uściślała, czy dotyczy populacji z rakiem piersi HER2 ujemnym, w wielu przypadkach było to albo niejasne, albo nieopisane. Miejsca objęte chorobą, zajęcie narządów miękkich i okres wolny od choroby (DFI) różniły się między

badaniami. Ze względu na heterogeniczność badań i brak spójnego raportowania w tych cechach nie uznano za możliwe dostosowanie tych różnic w NMA. NMA syntetyzuje miary względnej skuteczności leków i zakłada, że czynniki wpływające na te miary są równie rozłożone między badaniami. Tam, gdzie było to możliwe, wynik z modelowania porównywano z wynikami badania klinicznego. Jednakże opisane różnice dotyczące populacji ograniczały te porównania.

W analizie podstawowej średnia wartość PFS i OS dla ABE w skojarzeniu z NSAİ (odpowiednio 36,63 i 71,55 miesięcy) była wyższa w porównaniu do wszystkich komparatorów. Zaobserwowano zysk w latach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life year*, QALY) dla ABE w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu do wszystkich komparatorów. Porównując z medianą OS z badań oszacowana w modelu mediana OS była wyższa dla wszystkich komparatorów poza NSAİ. Wartość PFS oszacowana w modelu była porównywalna do tych w publikacji dla ABE w skojarzeniu z NSAİ i NSAİ, ale wyższa dla EXE i FUL.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Wnioski końcowe

Abemacyklid w skojarzeniu z NSAID przynosi wyraźne korzyści dla pacjentów poprzez wydłużanie czasu PFS, zaś niniejsza analiza wykazała wzrost QALY w stosunku do wszystkich komparatorów w analizie podstawowej przy jednoczesnym wzroście kosztów.

W ostatnich latach powstało wiele leków onkologicznych, które przedłużają pacjentom życie i poprawiają ich jakość życia. Jednocześnie wiąże się to często z ich większą ceną powodującą wzrost wydatków w sektorze ochrony zdrowia. Przegląd systematyczny przeprowadzony na podstawie 54 artykułów odnalezionych w bazie PubMed w zakresie lat 2003-2013 wykazał, że w większości przypadków średni ICUR dla leków onkologicznych był zwykle dwukrotnie większy od przeciętnego współczynnika ICUR dla leków nieonkologicznych [Bae 2014].

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Verzenio® jest uzasadnione ze względu na jego udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia bez progresji z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i nie gorszą jakością życia pacjentek w stadium zaawansowanym raka piersi [AKL Verzenio 2019]. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek z rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2, które obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka piersi (leki dostępne w zakresie istniejących programów lekowych dedykowane są pacjentkom wykazującym ekspresję HER2). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezaadresowanej potrzeby medycznej.

	<p>[Redacted text block]</p>
--	------------------------------

[Redacted text block]

7 Aneks - wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Tab. 74. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii "Zdrowie" na przestrzeni lat.

Okres	Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii "Zdrowie"
2013 I-XII	1,018
2014 I-XII	1,002
2015 I-XII	1,019
2016 I-XII	0,992
2017 I-XII	1,012
2018 I-XII	1,020

Źródło: GUS

8 Aneks - przegląd użyteczności

8.1 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 przeprowadzono 19.03.2019 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 75.

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

[REDACTED] Wykluczono opracowania w których populację zawężano np. do osób starszych, bądź podawano wyniki jedynie dla poszczególnych komponentów oceny jakości życia. Zdecydowano, że badania przeprowadzone w zawężonych populacjach nie będą dobrze odzwierciedlać charakterystyki analizowanej populacji.

Dla dekrementów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi nie przeprowadzono przeglądu systematycznego w niniejszym raporcie, ponieważ zrobili to autorzy modelu oraz oparli się na wartościach pochodzących z innego przeglądu systematycznego.

Tab. 75. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	neoplasm*[tw] AND mammary[tw]	47710
#2	neoplasm*[tw] AND breast [tw]	316001
#3	carcinoma*[TW] AND mammary[tw]	18549
#4	carcinoma*[tw] and breast[tw]	87875
#5	cancer*[tw] and breast[tw]	300715
#6	cancer*[tw] and mammary[tw]	28767
#7	tumor*[tw] and mammary[tw]	38242
#8	tumor*[tw] and breast[tw]	160173
#9	Breast Neoplasms[Mesh]	273474
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	404409
#11	euroqol or euroqol or EQ 5D or eq5d	9267
#12	#10 and #11	130

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla obu poniższych stanów zdrowia w raku piersi:

[REDACTED]

- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia oraz spełniające poniższe:

- prace oceniające użyteczności w przypadku innych terapii niż terapia w 1. linii, lub terapia w 2. linii leczenia paliatywnego, np. leczenie operacyjne/chemioterapia itp.,
- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentek z rakiem piersi.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

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

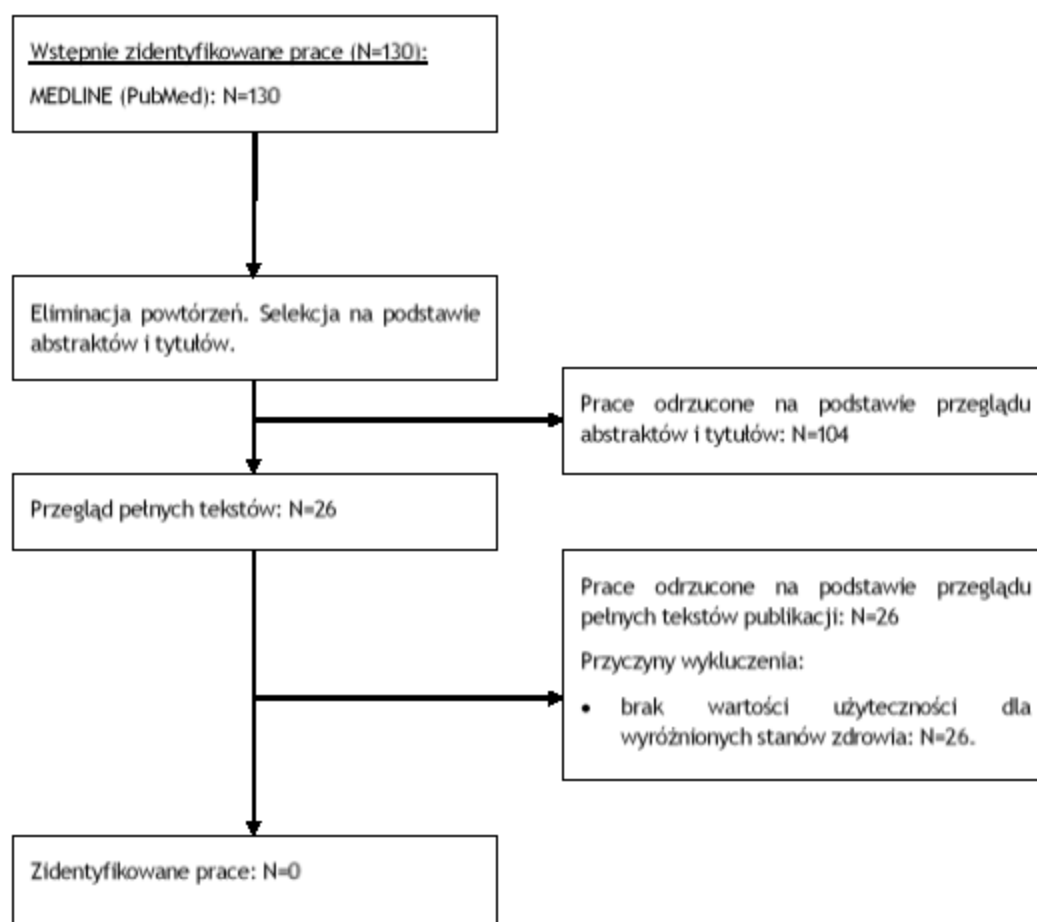
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

8.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 130 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu 104 prac na podstawie abstraktu i tytułu, zidentyfikowano 26 prac, 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. Nie zakwalifikowano żadnej pracy, która spełniałaby kryteria włączenia. Listę publikacji wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 76.). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 29.)

Rys. 29. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac wykluczonych (por. Tab. 76.) z przeglądu użyteczności.

Tab. 76. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Abu Farha NH, Khatib MT, Salameh H, Zyoud SH. Cancer-related post-treatment pain and its impact on health-related quality of life in breast cancer patients: a cross sectional study in Palestine. <i>Asia Pac Fam Med</i> . 2017 Nov 21;16:7.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
2.	ACTION Study Group. Health-related quality of life and psychological distress among cancer survivors in Southeast Asia: results from a longitudinal study in eight low- and middle-income countries. <i>BMC Med</i> . 2017 Jan 13;15(1):10.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
3.	Efthymiadou O, Mossman J, Kanavos P. Differentiation of health-related quality of life outcomes between five disease areas: results from an international survey of patients. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> . 2018 Jan;34(5):498-506.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
4.	Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, Tremblay G. Is progression-free survival a more relevant endpoint than overall survival in first-line HR+/HER2-metastatic breast cancer? <i>Cancer Manag Res</i> . 2018 May 4;10:1015-1025.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5.	Gray LA, Wailoo AJ, Hernandez Alava M. Mapping the FACT-B Instrument to EQ-5D-3L in Patients with Breast Cancer Using Adjusted Limited Dependent Variable Mixture Models versus Response Mapping. <i>Value Health</i> . 2018 Dec;21(12):1399-1405.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
6.	Hagiwara Y, Shiroiwa T, Shimosuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2018 Feb;36(2):215-223.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
7.	Hao Y, Wolfram V, Cook J. A structured review of health utility measures and elicitation in advanced/metastatic breast cancer. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2016 Jun 23;8:293-303.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
8.	Hughes R, Mitchell CR, Bishop RS, Fotheringham I. Health-State Utility Values in Breast And Prostate Cancer Measured using the EQ-5D: A Systematic Review of the Literature. <i>Value Health</i> . 2014 Nov;17(7):A645-6.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
9.	Lee CF, Luo N, Ng R, Wong NS, Yap YS, Lo SK, Chia WK, Yee A, Krishna L, Wong C, Goh C, Cheung YB. Comparison of the measurement properties between a short and generic instrument, the 5-level EuroQoL Group's 5-dimension (EQ-5D-5L) questionnaire, and a longer and disease-specific instrument, the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B), in Asian breast cancer patients. <i>Qual Life Res</i> . 2013 Sep;22(7):1745-51.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
10.	Lee CF, Ng R, Luo N, Cheung YB. Development of Conversion Functions Mapping the FACT-B Total Score to the EQ-5D-5L Utility Value by Three Linking Methods and Comparison with the Ordinary Least Square Method. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2018 Oct;16(5):685-695.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
11.	Li S, Wang M, Liu L, Chen G. Which approach is better in eliciting health state utilities from breast cancer patients? Evidence from mainland China. <i>Eur J Cancer Care (Engl)</i> . 2019 Mar;28(2):e12965.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
12.	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 Aug;16(6):1073-81.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
13.	Liu L, Li S, Wang M, Chen G. Comparison of EQ-5D-5L health state utilities using four country-specific tariffs on a breast cancer patient sample in mainland China. <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2017 Jun 23;11:1049-1056.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
14.	Mendoza TR, Dueck AC, Shi Q, Ma H, Zhang J, Qian Y, Cleeland CS. The contribution of pain in determining the health status of cancer patients with bone metastases: A secondary analysis of data from three Phase III registration trials. <i>Eur J Pain</i> . 2018 Mar;22(3):565-571.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
15.	Rautalin M, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Taari K, Jahkola T, Roine RP. Health-related quality of life in different states of breast cancer - comparing different instruments. <i>Acta Oncol</i> . 2018 May;57(5):622-628.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
16.	Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CH, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Apr 1;29(4):888-894.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
17.	Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Kawahara T, Ohsumi S, Hozumi Y, Sagara Y, Ohashi Y, Mukai H. Cost-effectiveness analysis of the introduction of S-1 therapy for first-line metastatic breast cancer treatment in Japan: results from the randomized phase III SELECT BC trial. <i>BMC Cancer.</i> 2017 Nov 17;17(1):773.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
18.	Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, Akabane H, Kashiwaba M, Watanabe T, Ohashi Y, Mukai H. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. <i>Qual Life Res.</i> 2017 Feb;26(2):445-453.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
19.	Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P, Filip S, Kopecky J. Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative cancer care. <i>Neoplasma.</i> 2009;56(6):467-72.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
20.	Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P. Quality of life and depression among metastatic breast cancer patients. <i>Med Oncol.</i> 2010 Sep;27(3):958-9.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
21.	Swanick CW, Lei X, Xu Y, Shen Y, Goodwin NA, Smith GL, Giordano SH, Hunt KK, Jagsi R, Shaitelman SF, Peterson SK, Smith BD. Long-term Patient-Reported Outcomes in Older Breast Cancer Survivors: A Population-Based Survey Study. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2018 Mar 15;100(4):882-890.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
22.	Tan ML, Idris DB, Teo LW, Loh SY, Seow GC, Chia YY, Tin AS. Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore. <i>Asia Pac J Oncol Nurs.</i> 2014 Apr-Jun;1(1):22-32.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
23.	Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, Brucker SY, Fasching PA, Graf J. Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. <i>Geburtshilfe Frauenheilkd.</i> 2016 Oct;76(10):1065-1073.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
24.	Wang L, Shi JF, Zhu J, Huang HY, Bai YN, Liu GX, Liao XZ, Mao AY, Ren JS, Sun XJ, Guo LW, Fang Y, Zhou Q, Ma HM, Xing XJ, Zhu L, Song BB, Du LB, Mai L, Liu YQ, Ren Y, Lan L, Zhou JY, Qi X, Sun XH, Lou PA, Wu SL, Li N, Zhang K, He J, Dai M; Health Economic Evaluation Working Group of the Cancer Screening Program in Urban China. Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: A multicenter cross-sectional survey. <i>Breast.</i> 2018 Jun;39:53-62.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.
25.	Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported pain severity, pain interference and health status in HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer. <i>ESMO Open.</i> 2017 Aug	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	22;2(3):e000227.	w modelu.
26.	Yousefi M, Najafi S, Ghaffari S, Mahboub-Ahari A, Ghaderi H. Comparison of SF-6D and EQ-5D Scores in Patients With Breast Cancer. Iran Red Crescent Med J. 2016 Jan 20;18(5):e23556.	Brak użyteczności dla przynajmniej dwóch stanów uwzględnionych w modelu.

9 Aneks - przegląd analiz ekonomicznych

9.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących abemacyklibu w skojarzeniu z lekami typu NSAİ w pierwszej linii leczenia raka piersi. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 77 i Tab. 78.

Tab. 77. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	abemaciclib	152
#2	LY2835210	51
#3	LY2385219	52
#4	LY2835219	66
#5	"5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine"	51
#6	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	0
#7	"n [5 [(4 ethyl 1 piperaziny]methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	1
#8	"n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine"	0
#9	verzenio	4
#10	verzenios	0
#11	{#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10}	158
#12	Economics[MeSH Terms]	574383
#13	Economic*[Text Word]	631795
#14	cost*[Text Word]	631795
#15	#12 OR #13 #14	1158388
#16	#11 AND #15	8

Tab. 78. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
-------------------------	----------------	-------

#1	abemaciclib	60
#2	LY2835210	0
#3	LY2385219	0
#4	LY2835219	18
#5	"5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine"	0
#6	"n [5 [(4 ethyl 1 piperazinyl)methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	0
#7	"n [5 [(4 ethyl 1 piperazinyl)methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine"	0
#8	"n [5 [(4 ethylpiperazin 1 yl)methyl]pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl]pyrimidin 2 amine"	0
#9	verzenio	0
#10	verzenios	0
#11	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10)	61
#12	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11539
#13	Economic*	23934
#14	cost*	58275
#15	#12 OR #13 OR #14	66708
#16	#11 AND #15	8
	Trials	8

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 lekami typu NSAİ,
- w leczeniu pierwszej linii 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

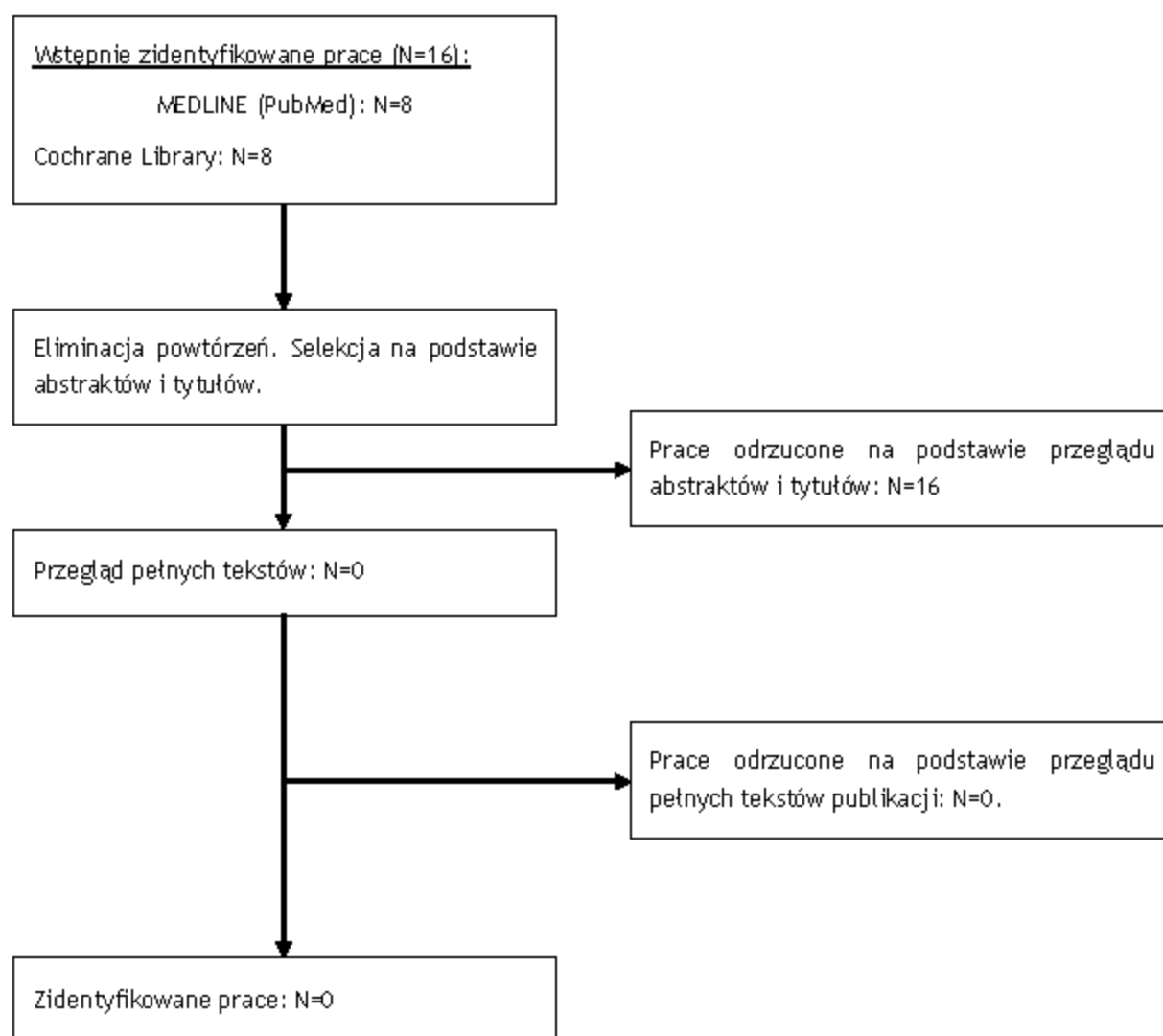
oraz inne istotne elementy.

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










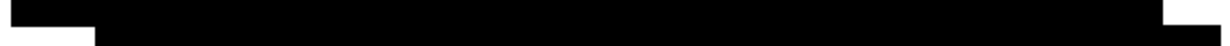





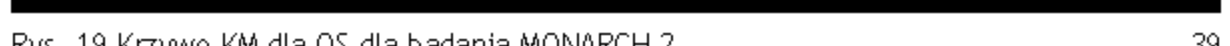







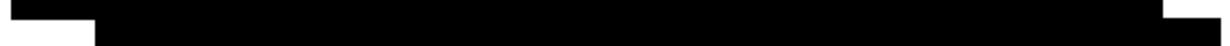
9.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 16 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano żadnej pracy, która mogłaby być poddana szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia (por. Rys. 30.).

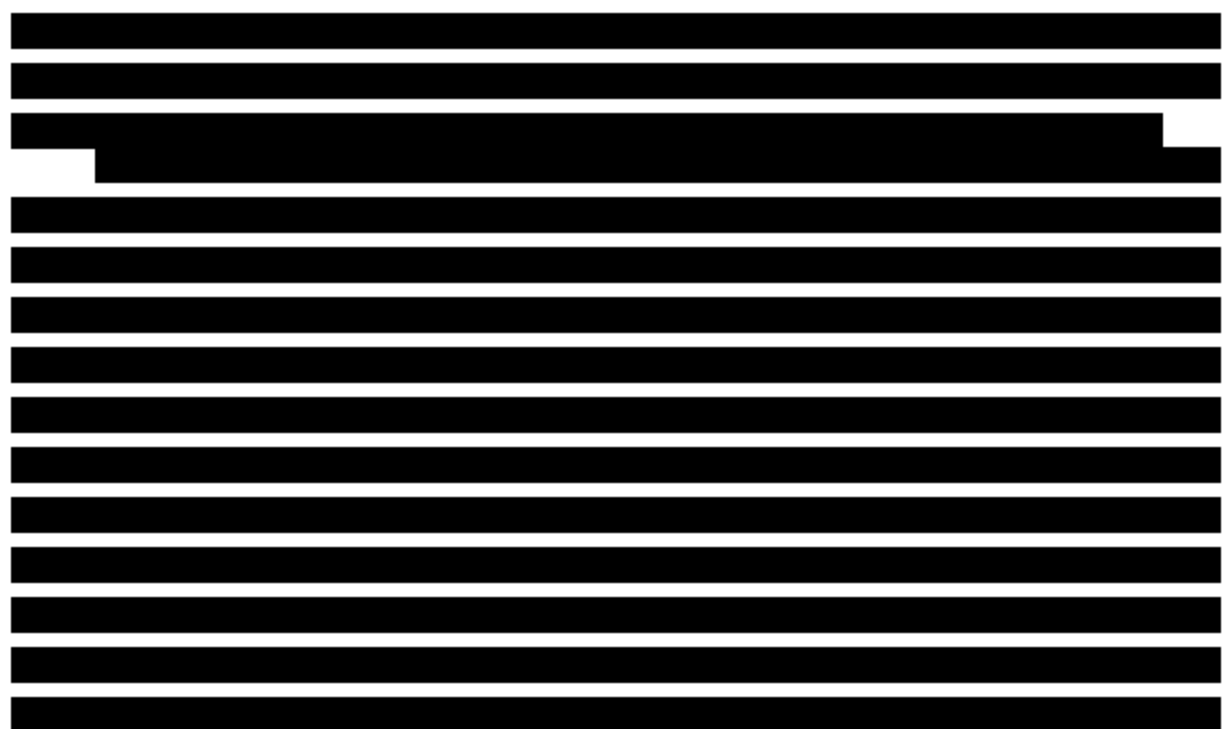
Rys. 30. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Spis rysunków

	
Rys. 2. Krzywe KM dla badania MONARCH 3, czas do progresji.	26
	
	
	
	
	
	
Rys. 9. Krzywe KM dla TTD w badaniu MONARCH 3.	32
	
	
	
	
	
Rys. 14. Krzywe KM dla PFS w badaniu MONARCH 2.	36
	
	
	
	
Rys. 19. Krzywe KM dla OS dla badania MONARCH 2.	39
	
	
	
	
Rys. 24. Krzywe KM dla TTD dla badania MONARCH 2.	43
	
	
	
	
Rys. 29. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	98
Rys. 30. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	104

Spis tabel



Tab. 15. Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu ekonomicznym.	48
Tab. 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.	49
Tab. 17. Czas trwania zdarzeń niepożądanych.	49
Tab. 18. Częstość stosowania wybranej terapii systemowej w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie.	50
Tab. 19. Odsetek pacjentek bez progresji po 6 miesiącach.	50
Tab. 20. Odsetki pacjentek stosujących chemioterapię lub hormonoterapię w zależności od terapii stosowanej w pierwszej linii leczenia.	50
Tab. 21. Częstość stosowania różnych terapii systemowych w drugiej linii leczenia.	51
Tab. 22. Odsetek pacjentów stosujących chemio- lub hormonoterapię w zależności od leczenia stosowanego w I linii leczenia.	52
Tab. 23. Struktura leczenia pacjentów z zastosowaniem chemioterapii, u pacjentów po progresji choroby.	53
Tab. 24. Struktura leczenia pacjentów z zastosowaniem hormonoterapii, u pacjentów po progresji choroby.	53
Tab. 25. Schematy dawkowania leków stosowanych w chemioterapii.	55
Tab. 26. Odsetek pacjentów korzystających z różnych typów opieki terminalnej.	56
Tab. 27. Użyteczności stanów przyjęte w analizie.	57
Tab. 28. Dekreментy użyteczności zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	58
Tab. 29. Czas trwania zdarzeń niepożądanych przyjęty w analizie.	58

Tab. 30. Miesięczny koszt stosowania abemacyklibu.	60
Tab. 31. Koszty komparatorów.	62
Tab. 32. Jednostkowy koszt podania fulwestrantu.....	63
Tab. 33. Jednostkowy koszt podania chemioterapii dożylniej.	63
Tab. 34. Koszt monitorowania w ramach leczenia w programie lekowym w ramach leczenia abemacyklibem w skojarzeniu z anastrozolem lub letrozolem.....	64
Tab. 35. Sposób monitorowania oraz częstość wykonywania badań zgodnie z wytycznymi NCCN 2018.	65
Tab. 36. Koszty monitorowania w ramach hormonoterapii.	65
Tab. 37. Koszt monitorowania pacjentów w ramach chemioterapii.....	66
Tab. 38. Koszty związane ze zwiększoną aktywnością ALT i AST.	67
Tab. 39. Współczynnik JGP dla grup JGP S05, S06 i S07.....	67
Tab. 40. Wycena świadczenia Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony (S05, S06, S07) z Zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.....	67
Tab. 41. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07 związanych z leczeniem anemii.	68
Tab. 42. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii.....	68
Tab. 43. Jednostkowy koszt leczenia biegunki.	68
Tab. 44. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07.....	69
Tab. 45. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem leukopenii.	69
Tab. 46. Jednostkowy koszt leczenia neutropenii.	70
Tab. 47. Jednostkowy koszt leczenia nudności.	70
Tab. 48. Koszty substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii.	70
Tab. 49. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej.....	71
Tab. 50. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna.....	71
Tab. 51. Koszt opieki terminalnej w modelu.....	72
Tab. 52. Odsetek hospitalizacji pacjentów z rakiem piersi.....	72
Tab. 53. Dane o hospitalizacji dla JGP J08 - Choroby piersi złośliwe.	72
Tab. 54. Wycena hospitalizacji z rozporządzenia Prezesa NFZ.....	73
Tab. 55. Koszt hospitalizacji pacjentów z rakiem piersi w modelu.....	73
Tab. 56. Miesięczny koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC).....	74
Tab. 57. Wyniki analizy podstawowej ABE+NSAI vs NSAI. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	76
Tab. 58. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs NSAI - scenariusz A. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	77
Tab. 59. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs NSAI – scenariusz B. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	77

Tab. 60. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs NSAI – scenariusz C. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	78
Tab. 61. Wyniki analizy podstawowej ABE+NSAI vs TMX. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	79
Tab. 62. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs TMX – scenariusz A. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	80
Tab. 63. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs TMX – scenariusz B. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	80
Tab. 64. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs TMX – scenariusz C. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	81
Tab. 65. Wyniki analizy podstawowej ABE+NSAI vs EXE. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	82
Tab. 66. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs EXE – scenariusz A. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	83
Tab. 67. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs EXE – scenariusz B. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	83
Tab. 68. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs EXE – scenariusz C. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	84
Tab. 69. Wyniki analizy podstawowej ABE+NSAI vs FUL. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	85
Tab. 70. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs FUL – scenariusz A. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	86
Tab. 71. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs FUL – scenariusz B. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	86
Tab. 72. Wyniki analizy wrażliwości ABE+NSAI vs FUL – scenariusz C. Koszty, CZN w PLN. ICUR w PLN/QALY.	87
Tab. 73. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu „Leczenie przerzutowego raka piersi abemacyklibem (preparatem Verzenio) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem)”.	93
Tab. 74. Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii "Zdrowie" na przestrzeni lat.	95
Tab. 75. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.	96
Tab. 76. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.	98
Tab. 77. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.	102
Tab. 78. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 19.03.2019 r.	102

Bibliografia

- 2018_022_DSOZ** Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- 2018_056_DGL** Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- 2018_064_DSOZ** Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- 2018_074_DSOZ** Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- 2018_087_DSOZ** Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysoko specjalistyczne.
- 2018_124_DGL** Zarządzenie Nr 124/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- AE rybocyklib** Rybocyklib (Kisqali®) w terapii i linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Analiza ekonomiczna. 2017
- AKL Verzenios 2019** ██████████ Verzenios® (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Analiza kliniczna. 2019
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APD Verzenios 2019** ██████████ Verzenios® (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Analiza problemu decyzyjnego. 2019.
- 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).
- Bonneterre 2001** Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz JMA, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma: Results of two randomized trials designed for combined analysis. *Cancer* 2001;92(9):2247-58.
- Buzdar 1997** Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, et al. A Phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast

	carcinoma. <i>Cancer</i> 1997;79(4):730-39.
Buzdar 2001	Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2001;19(14):3357-66.
Campos 2009	Campos SM, Guastalla JP, Subar M, et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. <i>Clinical breast cancer</i> 2009; 9(1).
Caro 2012	Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. <i>Med Decis Making</i> 2012;32(5):667-77.
ChPL Gemcitabine Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord@, https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_gemcitabinumaccord_0.pdf . ostatni dostęp: 04.04.2019
ChPL Verzenios	Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios@; http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180927142205/anx_142205_pl.pdf ; ostatni dostęp: 02.04.2019
CONFIRM	Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> 2010; 28(30).
CONFIRM 2014	Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 2014;106(1):djt337.
Dombrowsky 1998	Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 1998;16(2):453-61.
FALCON	Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Ruiz-Borrego M. (2016). Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>The Lancet</i> , 388(10063), 2997-3005.
Gill 1993	Gill PG, GebSKI V, Snyder R, et al. Randomized comparison of the effects of tamoxifen, megestrol acetate, or tamoxifen plus megestrol acetate on treatment response and survival in patients with metastatic breast cancer. <i>Annals of Oncology</i> 1993;4(9)
GUS	Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki Cen Towarów i Usług Konsumpcyjnych
Guyot 2012	Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. <i>BMC MedResMethodol</i> 2012;12:9.
Hayes 1995	Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, Goedhals L, Bezwoda WR, Mailliard JA, Shemano I. (1995). Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 13(10), 2556-2566.
Howell 2002	Howell A, Robertson JFR, Albano JQ, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2002;20(16):3396-403.
Howell 2004	Howell A, Robertson JFR, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus

	tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: A multinational, double-blind, randomized trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2004;22(9):1605-13.
Hudgens 2016	Hudgens S. 2016, http://www.journalofclinicalpathways.com/article/method-deriving-estimates-health-state-utilities-patients-metastatic-breast-cancer
ICON MONARCH 2	ICON Health Economics. Clinical efficacy and safety of treatments in advanced or metastatic breast cancer of relevance to the MONARCH 2 trial: a systematic literature review. Report with updated results., 2018.
ICON MONARCH 3	ICON Health Economics. Clinical efficacy and safety of treatments in advanced or metastatic breast cancer relevant to the MONARCH 3 trial: a systematic literature review. Report with updated results., 2018.
Iwata 2013	Iwata H, Masuda N, Ohno S, et al. A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> 2013;139(2):441-51.
Jonat 1996	Jonat W, Howell A, Blomqvist C, et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. <i>European Journal of Cancer Part A</i> 1996;32(3):404-12.
Kaufman 2015	Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33(6):594-601.
Kaufmann 2000	Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2000;18(7):1399-411.
Latimer 2013	Latimer NR. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data 2013
Li 2015	Li N, Hao Y, Xie J, et al. Everolimus-Based Therapy versus Chemotherapy among Patients with HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Comparative Effectiveness from a Chart Review Study. <i>International Journal of Breast Cancer</i> 2015; 2015:9. doi: 10.1155/2015/240750
Lloyd 2006	Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>Br J Cancer</i> 2006;95(6):683-90.
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkulciecka-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.
MAHTA 2016	Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszzowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Analiza ekonomiczna. MAHTA 2016
Milla-Santos 2001	Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, et al. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i> 2001;65(2):119-24.

Milla-Santos 2003	Milla-Santos A, Milla L, Portella J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. <i>American journal of clinical oncology</i> 2003; 26(3).
MONALEESA-2	Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2016;375(18):1738-48.
MONARCH 2	George W. Sledge J, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> ;0(0):JCO.2017.73.7585.
MONARCH 3	Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, & Freedman OC. (2017). MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> .
Muss 1985	Muss HB, Paschold EH, Black WR. Megestrol acetate v tamoxifen in advanced breast cancer: A phase III trial of the piedmont oncology association (POA). <i>Seminars in Oncology</i> 1985;12(1 SUPPL. 1)
MZ 2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. 2008. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> . 6:84
NCCN 2018	NCCN Guidelines for Patients. Breast Cancer. Metastatic. 2018
NFZ IOU	NFZ. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy
NFZ JGP	NFZ Statystyka JGP 2016; https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx
NORDIC	Pyrhonen S, Valavaara R, Mødigi H, et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer: A randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. <i>British Journal of Cancer</i> 1997;76(2):270-77.
Paczkowska 2014	Paczkowska A, (2014). Badania farmakoeconomiczne-subiektywna ocena jakości życia oraz analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Rozprawa doktorska. Poznań.
PALOMA-1/TRIO-18	Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. <i>The Lancet Oncology</i> 2015;16(1):25-35.
PALOMA-2	Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2016;375(20):1925-36.
PTOK 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.
Robertson 2009	Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2009; 27(27).
Rose 2003	Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. <i>European Journal of Cancer</i> 2003;39(16):2318-27.
Rozporządzenie	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań,

MZ 2012	jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
SoFEA	Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2013; 14 (10).
Stata 2011	Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP. [program], 2011.
Swinburn 2010	Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. 2010. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. <i>Current Medical Research & Opinion</i> . 26(5):1091-1096
TA306	NICE. Specification for manufacturer/ sponsor submission of evidence for pixantrone for the treatment of adults with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: ID414 2012 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/documents/non-hodgkins-lymphoma-relapsed-refractory-pixantrone-mono-therapy-cell-therapeutics2 .
TA495	NICE. Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance [TA495]. 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ta495 . ostatni dostęp: 02.04.2019
TA496	NICE. Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance 2017 [TA496]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta496 ., ostatni dostęp: 02.04.2019
TA503	NICE. Fulvestrant for untreated locally advanced or metastatic oestrogen-receptor positive breast cancer (TA503), 2018.
Trial 0021	Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2002;20(16):3386-95.
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)
van Hout 2012	van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. <i>Value Health</i> 2012;15(5):708-15.
WHO DDD	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE50 , ostatni dostęp: 02.04.2019
Yamamoto 2013	Yamamoto Y, Ishikawa T, Hozumi Y, et al. Randomized controlled trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. <i>BMC cancer</i> 2013;13:239.