

Analiza Ekonomiczna

Talzenna[®] (talazoparyb)

w leczeniu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego
HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.2 – ostatnia aktualizacja dnia 6 grudnia 2021 r.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja	15
2.3 Komparatory	16
2.4 Efekty zdrowotne.....	18
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Talzenna oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	19
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	21
4.1 Metodyka.....	21
4.1.1 Cel	21
4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	22
4.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych	22
4.1.4 Źródła danych wtórnych.....	22
4.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	24
4.2 Aktualizacja wyszukiwania badań ekonomicznych.....	25
4.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	28
5 Metodyka analizy ekonomicznej	31
5.1 Strategia analityczna.....	31
5.2 Technika analityczna.....	32
5.1 Perspektywa analizy.....	33
5.2 Horyzont czasowy	33
5.3 Długość cyklu modelu	34
5.4 Dyskontowanie	34
5.5 Struktura modelu ekonomicznego.....	34
5.6 Parametry kliniczne modelu	36
5.6.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	36

5.6.2	Analiza przeżycia	36
5.6.2.1	Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)	37
5.6.2.2	Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS)	38
5.6.2.3	Krzywa czasu do przerwania leczenia (TTD).....	42
5.6.3	Zdarzenia niepożądane	42
6	Użyteczności stanów zdrowia.....	43
6.1	Przegląd systematyczny użyteczności	43
6.2	Użyteczności wyznaczone w trakcie badania <i>EMBRACA</i>	56
6.3	Użyteczności przyjęte w modelu.....	57
7	Analiza kosztów	59
7.1	Koszt lekowy ocenianych interwencji	60
7.1.1	Koszt talazoparybu	60
7.1.2	Koszt standardowej chemioterapii	62
7.2	Koszt administracji (podania) leków	64
7.3	Koszt diagnostyki i monitorowania	66
7.4	Koszty leczenia skojarzonego.....	68
7.5	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	70
7.6	Koszt dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby	71
7.7	Koszt opieki końca życia.....	75
8	Walidacja modelu.....	76
8.1	Walidacja wewnętrzna modelu	76
8.2	Walidacja konwergencji.....	77
8.3	Walidacja zewnętrzna.....	77
9	Zestawienie parametrów modelu	79
9.1	Analiza podstawowa	79
9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	82
9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	84
10	Wyniki analizy ekonomicznej	84
10.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	85
10.2	Wyniki analizy podstawowej	87
10.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	87
10.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	88
10.3	Wyniki analizy progowej.....	88

10.4	Analiza wrażliwości	89
10.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	89
10.4.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	90
10.4.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	96
10.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	101
10.4.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	101
10.4.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	103
11	Ograniczenia analizy.....	106
12	Dyskusja	108
13	Wnioski końcowe	113
14	Załączniki.....	114
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	114
14.2	Tablice trwania życia	115
14.3	Deterministyczna analiza wrażliwości – wyniki analizy progowej.....	119
	Spis Tabel	121
	Spis Wykresów	123
	Piśmiennictwo.....	125

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BRCA1	Ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 17
BRCA2	Ludzki gen zlokalizowany na chromosomie 13
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CTH	Chemioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HER2	receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IPD	Dane z poziomu pacjenta (z ang. <i>Individual Patient Data</i>)
kaps.	kapsułki
LYG	Dodatkowe lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
m-sc	miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego

PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SoC	Standardowa terapia (z ang. <i>Standard of Care</i>)
tab.	tabletki
TK	tomografia komputerowa
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>Triple-Negative Breast Cancer</i>).
ToT	Czas trwania leczenia (z ang. <i>Time on Treatment</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania talazoparybu (produkt leczniczy Talzenna) w leczeniu dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA 1/2 w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją następujących prezentacji leku Talzenna:

- Talzenna, 30 kapsułek a 1 mg,
- Talzenna, 30 kapsułek a 0,25 mg,

w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi talazoparybem (ICD-10 C 50)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, przygotowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon).

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD

Talzenna 2021), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowiły dorosłe chore z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi, z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, uprzednio otrzymującymi chemioterapię. Rozważana populacja jest zgodna zarówno z wnioskowanym programem lekowym, jak również z populacją randomizowanego badania klinicznego III fazy *EMBRACA*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie talazoparybu (produkt leczniczy Talzenna) w terapii chorych na zaawansowanego raka piersi. Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto standardową chemioterapię, reprezentowaną przez leczenie z wykorzystaniem substancji czynnych: kapecytabiny, gemcytabiny, karboplatyny i winorelbiny. Dobór oraz udział poszczególnych chemioterapeutyków w ramieniu komparatora oparto o przeprowadzone badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych.

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby oraz jakość życia (użyteczności stanów zdrowia).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły odpowiednio: lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz zyskane lata życia (LYG). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz zużycia talazoparybu i standardowej chemioterapii, jak

również część wykorzystanych w analizie użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *EMBRACA*.

Ze względu na dojrzałość danych dotyczących czasów przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz trwania leczenia (ToT) odstąpiono od ich ekstrapolacji i w ramach modelu wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera wyznaczone bezpośrednio na podstawie danych z badania *EMBRACA*. Czas przeżycia całkowitego (OS) modelowano poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera z obu ramion badania. Testowano dopasowanie najważniejszych modeli wykorzystywanych standardowo w analizie przeżycia: Weibulla, Gompertza, wykładniczy, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny oraz uogólniony gamma. W analizie podstawowej wykorzystano najlepiej dopasowane do krzywych modele log-normalny dla ramienia talazoparybu oraz Weibulla dla ramienia standardowej chemioterapii.

Wybór modeli przeżycia oparto o formalne kryteria jakości dopasowania do danych. Dopasowano odrębne krzywe dla ocenianej interwencji i komparatora, w związku z dostępnymi dla obu interwencji danymi z badania *head-to-head*.

Wartości użyteczności stanów zdrowia na etapie przed progresją choroby oszacowano na podstawie oceny jakości życia w badaniu *EMBRACA*, zaś w stanie po progresji uwzględniono wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 15 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na znikomy

udział kosztów pacjenta w całkowitych wydatkach, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą PPP.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia oraz odnalezione zakończone postępowania przetargowe związane z dostawami leków do szpitali. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i administracji leków, świadczeń dodatkowych w trakcie terapii talazoparybem, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki terminalnej.

Cenę zbytu netto produktu Talzenna (przyjętą w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka) ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. W wariantcie z RSS, zgodnie z ustaleniami z Wnioskodawcą, uwzględniono instrument dzielenia ryzyka [REDACTED]

W ramach walidacji wyników modelu dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA). Dodatkowym elementem walidacji zewnętrznej był również przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania talazoparybu we wskazaniu zaawansowanego raka piersi.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Tech-

nologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leczenia talazoparybem zamiast standardowej chemioterapii, wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

Efekt zdrowotny terapii talazoparybem, przypadający na jedną chorą, wynosi 1,50 QALY. W przypadku leczenia standardową chemioterapią wyniósł on 1,14 QALY.

Inkrementalny efekt zdrowotny strategii leczenia z zastosowaniem talazoparybu wynosi 0,36 QALY w przeliczeniu na jedną pacjentkę, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED].

Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania talazoparybu w miejsce standardowej chemioterapii wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

Dodatkowy koszt w przeliczeniu na jedną pacjentkę wynosi [REDACTED].

Analiza wrażliwości

Parametrami, które prowadziły do największych odchyień wskaźnika ICUR w kierunkowej analizie wrażliwości były wartości użyteczność w okresie przed progresją choroby. Odnotowano rozrzut wartości ICUR od [REDACTED] do [REDACTED].

Z testowanych w analizie scenariuszowej wariantów analizy, największym odchyleniem charakteryzował się scenariusz, w którym nie eksstrapolowano krzywych Kaplana-Meiera dotyczących przeżycia całkowitego, wyznaczonych w badaniu *EMBRACA*, wykorzystując kompletne krzywe Kaplana-Meiera. W scenariuszu tym wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED].

W przeprowadzonej probabilistycznej analizie wrażliwości średni wskaźnik ICUR wyniósł [REDACTED] i był około 8% wyższy od swojego deterministycznego odpowiednika. Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Talzenna jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED], zaś granicą, po przekroczeniu której talazoparyb staje się technologią o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej-opłacalności oszacowano na [REDACTED].

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinalnych w ge-

nach BRCA1/2 stanowi bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną strategię w stosunku do chemioterapii systemowej będącej obecnie standardem postępowania w rozważanym problemie zdrowotnym w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [REDAKTOWANE], uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W ramach obecnego standardu postępowania pacjentki leczone są chemioterapeutykami, takimi jak kapecytabina, karboplatyna czy winorelbina, które to wiążą się z słabym profilem bezpieczeństwa, posiadają negatywny wpływ na jakość życia, zaś samo leczenie nimi jest znaczącym obciążeniem dla pacjentki (AKL *Talzenna* 2020). Na dzień sporządzania analizy, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia nie jest refundowana żadna nowoczesna technologia, w tym np. opcje leczenia celowanego nakierowanego na występowanie mutacji BRCA1/2, dostępna dla rozważanej podgrupy pacjentek (MZ 21/10/2021).

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Talzenna byłby pierwszym innowacyjnym produktem leczniczym, w szczególności byłby pierwszą terapią celowaną, w rozważanym wskazaniu, co wiązałoby się z zaspokojeniem potrzeb pacjentek.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania talazoparybu (produkt leczniczy Talzenna) w leczeniu dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi, z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, które otrzymały chemioterapię na wcześniejszych etapach leczenia.

Analiza została wykonana na zlecenie Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją dwóch prezentacji leku Talzenna:

- Talzenna, 30 kapsułek a 1 mg,
- Talzenna, 30 kapsułek a 0,25 mg,

w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi talazoparybem (ICD-10: C 50)”. Szczegółowe zapisy programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Talzenna 2021*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego (*APD Talzenna 2021*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Talzenna ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki, chore na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, które otrzymały chemioterapię na wcześniejszych etapach leczenia.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia talazoparybem w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi talazoparybem (ICD-10: C 50)” przedstawiono w projekcie opisu programu (APD Talzenna 2021). Wśród głównych wymagań kwalifikacyjnych należy wyróżnić między innymi:

[Redacted text block containing bulleted or numbered list items]

[Redacted text block containing additional text]

2.2 Oceniana interwencja

Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP – PARP1 i PARP2. Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARPi jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki. Zganie z aktualnymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Talzenna*), produkt leczniczy Talzenna jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Pacjenci powinni być uprzednio poddani chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci z HR-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Talzenna 2021*).

W badaniu *EMBRACA* talazoparyb podawano w dawce 1 mg/dzień w ramach ciągłej terapii, aż do wystąpienia u pacjentki progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub z powodu decyzji pacjentki bądź lekarza o przerwaniu leczenia.

2.3 Komparatory

Za główny komparator (technologię opcjonalną dla wnioskowanej interwencji) uznano **standardową chemioterapię** jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy *EMBRACA*, talazoparyb porównywano z standardową chemioterapią z wyboru lekarza, która obejmowała stosowanie w monoterapii kapecytabiny (44% pacjentów w ramieniu komparatora), erybuliny (40%), gemcytabiny (10%) lub winorelbiny (7%). Spośród wymienionych terapii erybulina nie jest refundowana w rozważanym wskazaniu w Polsce (*MZ 21/10/2021*).

Uwzględnienie karboplatyny jako komparatora dla talazoparybu jest utrudnione, a jednocześnie jego brak nie powinien mieć istotnego znaczenia dla wnioskowania z analiz (biorąc pod uwagę brak jednoznacznej sekwencji w przypadku poszczególnych chemioterapii oraz liczne inne chemioterapie uwzględnione w ramieniu komparatora). Aby przeprowadzić porównanie talazoparybu z karboplatiną konieczne byłoby wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator, który w przypadku badania *EMBRACA* ma charakter komparatora złożonego z kilku opcji terapeutycznych, o określonym udziale: kapecytabina (44% pacjentów w ramieniu komparatora), erybulina (40%), gemcytabina (10%) i winorelbina (7%). Udział poszczególnych schematów w ramieniu komparatora jest istotny ze względu na wyniki względnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych terapii, dlatego potencjalne badanie kliniczne oceniające karboplatinę względem innej chemioterapii również powinno obejmować grupę kontrolną, w której zastosowano możliwie zbliżony jakościowo i ilościowo zestaw schematów leczenia jak w badaniu *EMBRACA*. Dodatkowo możliwość wiarygodność porównania pośredniego ograniczona jest stosowaniem talazoparybu w różnych liniach leczenia choroby zaawansowanej, co wymaga takiego samego podejścia w przypadku badania dla karboplatyny. Tymczasem badanie, na podstawie którego karboplatyna jest zalecana w wytycznych w przypadku chorych z zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami BRCA (N = 43) – TNT trial (*Tutt 2018*), porównywało karboplatinę z docetakselem w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej (dopuszczano jedynie wcześniejsze zastosowanie antracyklin).

Zakres dostępnych dowodów klinicznych oraz wynikający z niego brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego względem karboplatyny potwierdzają również wyniki aktualnego przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration (*Egger 2020*), do którego włączono łącznie 3 badania kliniczne prezentujące wyniki dla 4 porównań interwencji w subpopulacji z mutacją BRCA-1/2 lub mTNBC:

- PBO + karboplatyna/paklitaksel vs weliparyb + temozolomid (*Han 2018*);
- weliparyb + karboplatyna/paklitaksel vs weliparyb + temozolomid (*Han 2018*);
- karboplatyna vs docetaksel (*Tutt 2018*);
- cisplatyna + gemcytabina vs paklitaksel (*Zhang 2018*).

Powyższe badania nie pozwalają na utworzenie sieci porównania pośredniego umożliwiającego porównanie talazoparybu z karboplatyną.

Autorzy modelu globalnego, na podstawie którego przeprowadzono analizę ekonomiczną próbowali odrębnie uwzględnić karboplatynę jako jeden z potencjalnych komparatorów dla talazoparybu, jednakże możliwe to było tylko w ramach tzw. naiwnego porównania (z ang. *naive comparison*), w którym bezpośrednio zestawia się ze sobą efekty zdrowotne osiągane przez porównywane interwencje w ramach odrębnych badań klinicznych. Otrzymane w ten sposób wyniki, opierające się w ramieniu karboplatyny o wyniki badania RCT III fazy *TNT* (*Tutt 2018*) są jednak skrajnie nisko wiarygodne. Zostały one również podważone przez irlandzką agencję HTA *NCPE* (*National Centre for Pharmacoeconomics*) w ramach oceny talazoparybu (*NCPE 2020*, szczegółowy przedstawiono w Rozdziale 4.3, str. 28), dlatego też zdecydowano się go nie przedstawiać w ramach analizy ekonomicznej.

Na potrzeby przybliżenia struktury rynkowej zaawansowanego raka piersi w rozważanej populacji pacjentów przeprowadzono badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych. W badaniu udział wzięło czterech ekspertów, którzy udzielili odpowiedzi na pytania dotyczące praktyki klinicznej w warunkach polskich w sytuacji obecnej oraz prognozowanej w przypadku refundacji leku Talzenna. Szczegółowo metodykę oraz wyniki badania ankietowego omówiono w dokumencie przeprowadzonej równoległej analizy wpływu na budżet (*BIA Talzenna 2021*).

W ramach badania ankietowego wśród stosowanych w Polsce substancji czynnych eksperci wymienili **kapecytabinę, gemcytabinę, winorelbinę, karboplatynę** oraz **paklitaksel**. Za dominujące w praktyce klinicznej uznali one monoterapie oparte o kapecytabinę lub karboplatynę. Winorelbina oraz gemcytabina są w ich opinii rzadziej stosowane, zaś paklitaksel (ogólnie leki z grupy taksanów) rozważany może być u pacjentów wcześniej nieleczonych (np. zdiagnozowanych w stadium pierwotnie przerzutowym) lub w podgrupie pacjentów, u których nawrót choroby nastąpił w okresie powyżej 6 miesięcy od wcześniejszej terapii taksanem (*BIA Talzenna 2021*). Udziały poszczególnych substancji wyznaczone na podstawie odpowiedzi ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Udziały poszczególnych chemioterapeutyków w polskiej praktyce klinicznej – odpowiedzi ekspertów w ramach badania ankietowego.

Substancja czynna	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Średnia
Kapecytabina	■	■	■	■
Gemcytabina	■	■	■	■
Winorelbina	■	■	■	■
Karboplatyna	■	■	■	■

Oszacowania ekspertów wykorzystano do wyznaczenia udziałów poszczególnych terapii w ramach komparatora, na potrzeby oszacowania kosztów lekowych czy też związanych z podaniem leków. Założono jednocześnie, że nie będzie to miało wpływu na oszacowane w analizie efekty zdrowotne, przyjmując równoważnie założenie o porównywalnej skuteczności wymienionych przez ekspertów terapii na poziomie ramienia komparatora badania *EMBRACA*.

W analizie wrażliwości testowano natomiast wpływ na wyniki przyjęcia alternatywnego rozkładu udziałów poszczególnych substancji, w oparciu o dane dotyczące wyborów lekarzy w ramieniu komparatora badania *EMBRACA*. Tabela 2 przedstawia wykorzystane w tym wariantcie analizy udziały.

Tabela 2. Udziały poszczególnych chemioterapeutyków w ramieniu komparatora na podstawie badania *EMBRACA*.

Substancja czynna	Udział w standardowej chemioterapii
Kapecytabina	73%
Gemcytabina	15%
Winorelbina	12%

Ze względu na brak refundacji udziały erybuliny rozdzielono pomiędzy pozostałe trzy opcje terapeutyczne.

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- Czas całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodziły z badania RCT III fazy dla talazoparybu (badanie rejestracyjne *EMBRACA*, główna publikacja *Litton 2018*). Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Talzenna oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Talzenna nie jest finansowany ze środków publicznych (*MZ 21/10/2021*). Wnioskowane warunki objęcia talazoparybu refundacją zakładają jego dostępność w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi talazoparybem (ICD-10: C 50)”.

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Talzenna będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie, ze względu na jego dostępność w ramach programu lekowego.

Założono, że w przypadku refundacji talazoparybu, utworzona zostałaby nowa grupa limitowa, do której zakwalifikowane zostałyby jedynie wnioskowane dwie prezentacje leku Talzenna. W przypadku substancji czynnych refundowanych w programach lekowych ogólnie przyjętą przez Ministerstwo Zdrowia praktyką jest refundacja tych substancji w oddzielnych grupach limitowych, taki precedens dotyczy również leków obecnie refundowanych w ramach leczenia raka piersi (załącznik B.9 do *MZ/20/08/2021*): abemacyklibu, lapatynibu, palbocyklibu, pertuzumabu, rybocyklibu, trastuzumabu oraz trastuzumabu emtanzyna. Postępowanie takie wynika bezpośrednio z zapisów ustawy refundacyjnej (*Ustawa 2011*), zgodnie z którymi do wspólnej grupy limitowej kwalifikują się wyłącznie leki o podobnym działaniu terapeutycznym, zbliżonym mechanizmie działania, tych samych wskazaniach lub przeznaczeniach, w których są refundowane, a także podobnej skuteczności. W przypadku refundacji talazoparyb byłby pierwszą refundowaną technologią lekową w ramach leczenia HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami w genach *BRCA1/2* z grupy inhibitorów PARP, co automatycznie wyklucza możliwość włączenia go do wspólnej grupy limitowej z innymi lekami.

W poniższej tabeli zaprezentowano proponowane warunki cenowe.

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	[REDACTED]	[REDACTED]
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

⁴⁾ W ramach istniejącej grupy limitowej obejmującej talazoparyb.

⁵⁾ W oparciu o dawkowanie zgodne z *ChPL Talzenna* i wnioskowanym programem lekowym.

⁶⁾ Według ceny zbytu netto.

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 12, str.108).

4.1 Metodyka

4.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego badań ekonomicznych dotyczących efektywności kosztowej talazoparybu w leczeniu zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami BRCA1/2.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Kategoria	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Rodzaj badania	Analiza ekonomiczna w dowolnej formie (kosztów-użyteczności, minimalizacji-kosztów, kosztów-konsekwencji)	Badanie nie dotyczące oceny ekonomicznej
Populacja	Dorośle pacjentki z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją w genie BRCA1/2	Inna niż w kryteriach włączenia
Interwencja	Talazoparyb (produkt leczniczy Talzenna)	Inna niż w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Powiązane z kosztami i/lub efektami zdrowotnymi (np. całkowite koszty, osiągnięte QALY)	Inne punkty końcowe (np. wyłącznie wpływ na budżet płatnika)
Język	Angielski, Niemiecki, Polski, Francuski, Włoski	Inny niż w kryteriach włączenia
Rodzaj publikacji	Publikacja pełnotekstowa, abstrakt konferencyjny, opracowanie w formie raportu	Inny niż w kryteriach włączenia

4.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

4.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 02.12.2020, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania, przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzenna – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	('talazoparib'/exp OR talazoparib OR talzenna) AND [embase]/lim	962
2	('cost' OR 'economic' OR 'qaly' OR 'pharmacoeconomic') AND [embase]/lim	930 604
3	#1 AND #2	19
Data przeszukania: 02.12.2020		

Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzenna – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	talazoparib OR Talzenna	209
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 287 120
8	#1 AND #2	3
Data przeszukania: 02.12.2020		

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzenna – Cochrane Library.

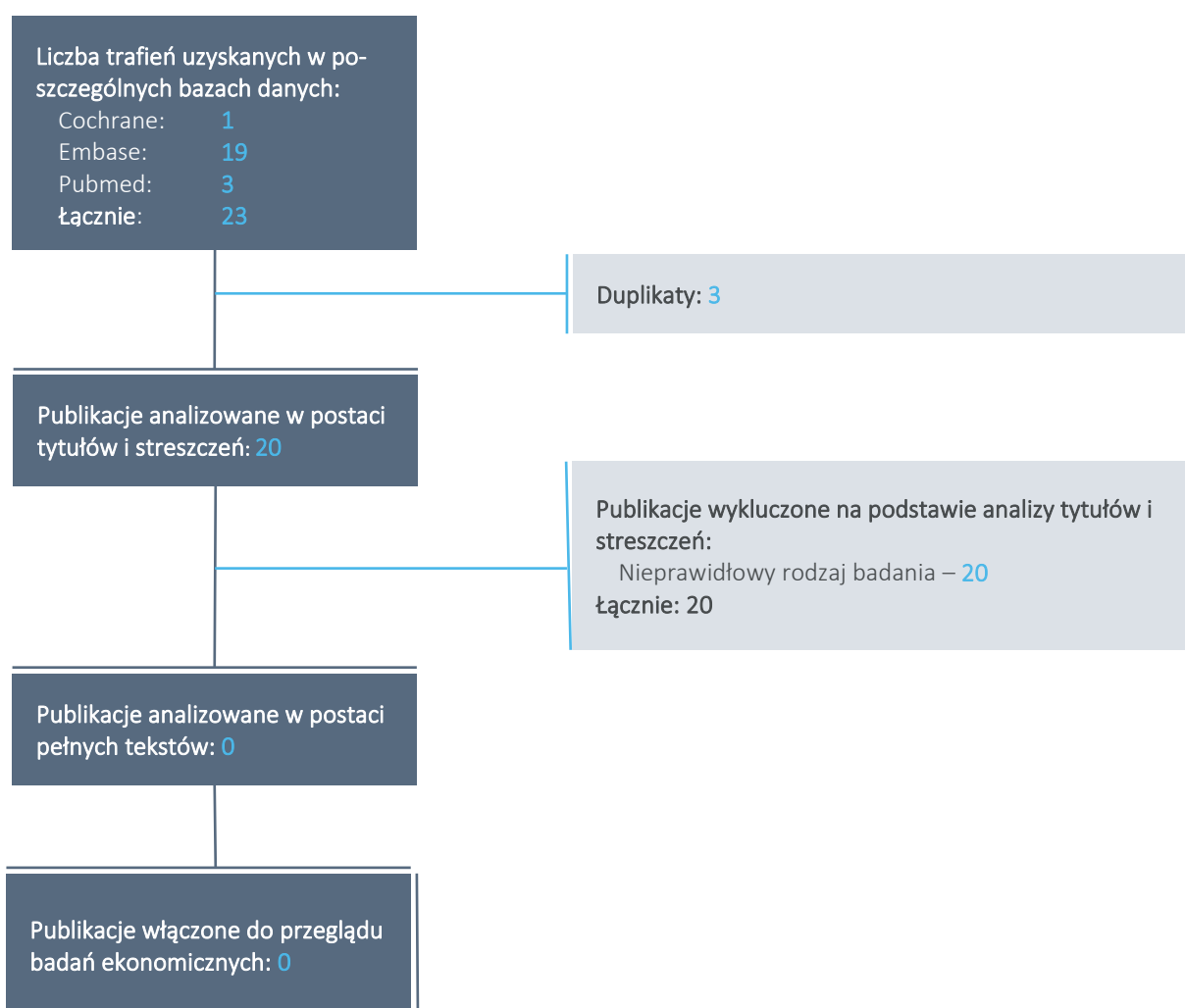
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	talazoparib OR Talzenna	74
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	69 698
8	#1 AND #2	1
Data przeszukania: 02.12.2020		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 23 publikacje, które zostały poddane analizie.

4.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 23 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Talzenna



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu.

4.2 Aktualizacja wyszukiwania badań ekonomicznych

W dniu 03.12.2021 r. wykonano aktualizację wyszukiwania badań ekonomicznych w bazach informacji medycznych Embase, Pubmed, Cochrane Library z zachowaniem kryteriów włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zdefiniowanych w Tabeli 5. Na potrzeby aktualizacji wyszukiwania powtórzono strategię wyszukiwania w przeszukiwanych bazach informacji medycznych, z zastosowaniem ograniczenia czasowego na okres od 02.12.2020 do 03.12.2021.

Tabela 9. Aktualizacja wyszukiwania na dzień 03.12.2021 r.: strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzena – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	('talazoparib'/exp OR talazoparib OR talzena) AND [embase]/lim	1 344
2	('cost' OR 'economic' OR 'qaly' OR 'pharmacoeconomic') AND [embase]/lim	998 812
3	#1 AND #2 AND [2-12-2020]/sd NOT [3-12-2021]/sd	8
Data przeszukania: 03.12.2021		

Tabela 10. Aktualizacja wyszukiwania na dzień 03.12.2021 r.: strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzena – Pubmed.

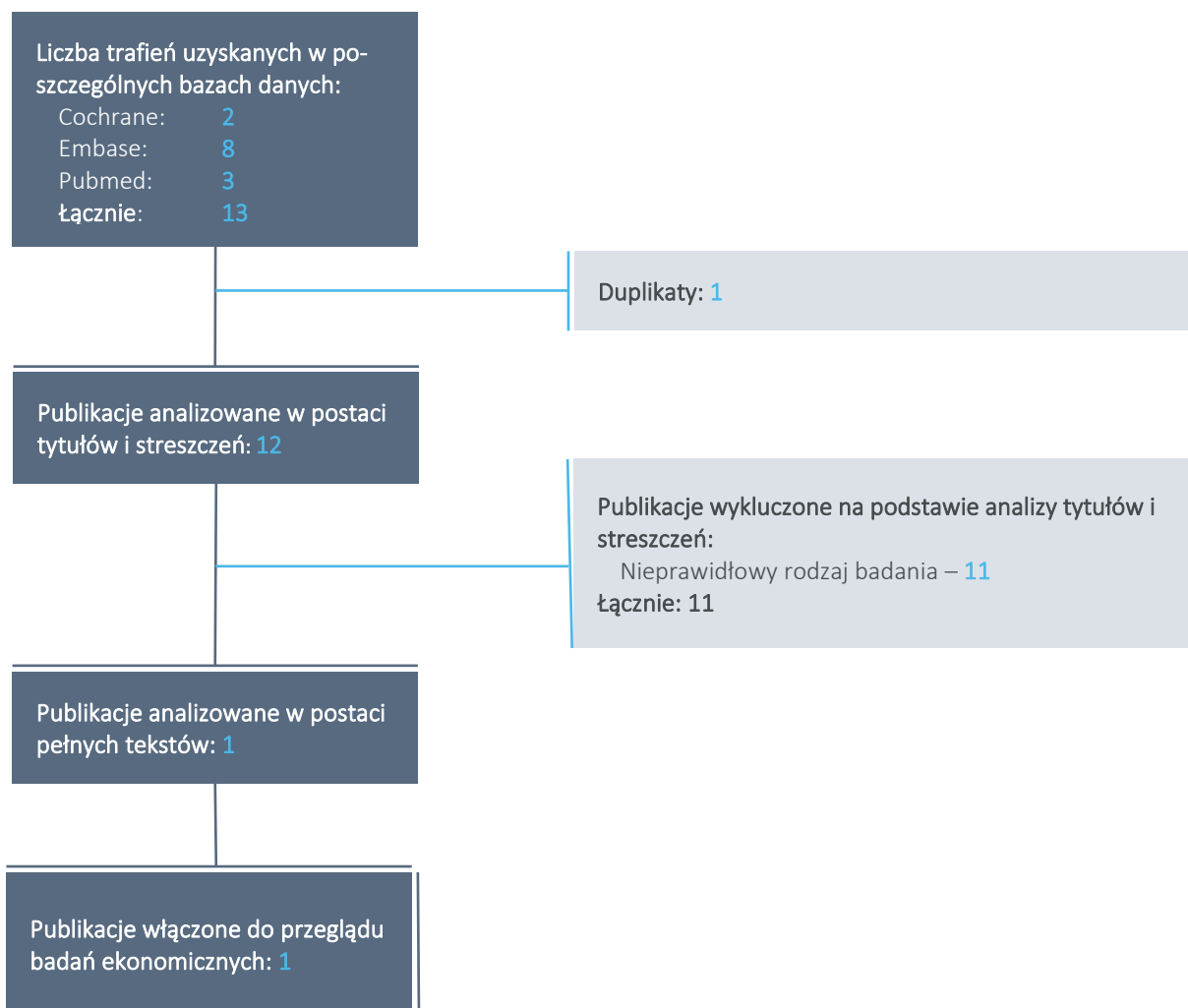
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	talazoparib OR Talzena	287
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 386 916
3	#1 AND #2 Filters: from 2020/12/2- 2021/12/3	3
Data przeszukania: 03.12.2021		

Tabela 11. Aktualizacja wyszukiwania na dzień 03.12.2021 r.: strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzena – Cochrane Library

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	talazoparib OR Talzena	102
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	76 356
8	#1 AND #2 with Cochrane Library publication date from Dec 2020 to Dec 2021	2
Data przeszukania: 03.12.2021		

W wyniku aktualizacji wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 13 publikacji, które zostały poddane analizie. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Talzenna – aktualizacja wyszukiwania na dzień 3.12.2021 r.



W wyniku aktualizacji systematycznego wyszukiwania badań ekonomicznych włączono 1 publikację spełniającą zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu: *Lima 2021*.

Tabela 12. Wyniki badania ekonomicznego *Lima 2021*.

Metodyka	Porównanie	Wyniki
<p><u>Kraj:</u> Hiszpania</p> <p><u>Rodzaj analizy:</u> CUA</p> <p><u>Populacja:</u> chore z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA po wcześniejszej chemioterapii z użyciem antracyklin i/lub taksanów</p> <p><u>Komparator:</u> leczenie standardowe (kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, erybulina)</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego (<i>Spanish National Health System</i>)</p> <p><u>Źródło danych klinicznych:</u> badanie <i>EMBRACA</i></p> <p><u>Źródło użyteczności:</u> <i>Paracha 2016, Ettl 2018</i></p> <p><u>Horyzont:</u> 43 miesiące</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> b.d.</p>	<p>Scenariusz 1:</p> <p><u>Populacja:</u> pacjentki leczone uprzednio antracyklinami, taksanami i terapią hormonalną (lub nie były kandydatkami do tego leczenia)</p> <p><u>Porównanie:</u> talazoparyb vs kapecytabina</p> <p>Scenariusz 2:</p> <p><u>Populacja:</u> pacjentki leczone antracyklinami lub taksanami, a następnie kapecytabiną (lub nie były kandydatkami do tego leczenia)</p> <p><u>Porównanie:</u> talazoparyb vs erybulina</p>	<p>Scenariusz 1:</p> <p><u>Analiza podstawowa</u></p> <p><u>Użyteczności z <i>Parcha 2016</i></u></p> <p>Koszty całkowite:</p> <p>Talazoparyb: 84 360,86 €</p> <p>Kapecytabina: 26 683,90 €</p> <p>Różnica kosztów: 57 676,96 €</p> <p>QALY:</p> <p>Talazoparyb: 1,08</p> <p>Kapecytabina: 0,85</p> <p>Różnica QALY: 0,23</p> <p>ICUR: 252 420,04€/QALY</p> <p><u>Analiza wrażliwości:</u></p> <p><u>Użyteczności z <i>Ettl 2018</i></u></p> <p>ICUR: 223 517,55 €/QALY</p> <p><u>Brak różnica w OS + <i>Parcha 2016</i></u></p> <p>ICUR: 704 726,22 €/QALY</p> <p><u>Brak różnica w OS + <i>Ettl 2018</i></u></p> <p>ICUR: 646 084,56 €/QALY</p> <p>Scenariusz 2:</p> <p><u>Analiza podstawowa (użyteczności z <i>Parcha 2016</i>)</u></p> <p>Koszty całkowite:</p> <p>Talazoparyb: 92 515,05 €</p> <p>Erybulina: 33 195,36 €</p> <p>Różnica kosztów: 59 319,69 €</p> <p>QALY:</p> <p>Talazoparyb: 1,06</p> <p>Kapecytabina: 0,84</p> <p>Różnica QALY: 0,22</p> <p>ICUR: 259 609,36 €/QALY</p> <p><u>Analiza wrażliwości:</u></p> <p><u>Użyteczności z <i>Ettl 2018</i></u></p> <p>ICUR: 229 883,69 €/QALY</p>

Badanie ekonomiczne *Lima 2021* została przeprowadzona w formie analizy koszty-użyteczność oceniającej talazoparyb w monoterapii w stosunku do obecnego standardu leczenia, za który uznano chemioterapię z wykorzystaniem kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny bądź erybulina (spójnie z ramieniem kontrolnym w badaniu *EMBRACA*). W analizie przyjęto 43 miesięczny (około 3,5-letni) horyzont czaso-

wym, w którym przy wykorzystaniu modelu przeżycia podzielonego bazującego na danych o efektywności klinicznej z badania *EMBRACA* oceniono koszty z perspektywy płatnika publicznego w warunkach hiszpańskiego systemu ochrony zdrowia oraz efekty zdrowotne w dwóch odrębnych scenariuszach:

- w populacji pacjentów leczonych wcześniej z wykorzystaniem antracyklin, taksanów oraz terapii hormonalnej – w tym scenariuszu komparatorem była wyłącznie kapecytabina (scenariusz 1),
- w populacji pacjentów leczonych wcześniej z wykorzystaniem kapecytabiny – za komparator dla talazoparybu uznano w tym scenariuszu erybulina (Scenariusz 2).

Główną jednostkę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów wyznaczono na podstawie przeglądu systematycznego *Paracha 2016*. W scenariuszu pierwszym (chorzy po leczeniu antracyklinami/taksanami/hormonoterapią) całkowity koszt w 3,5-letnim horyzoncie czasowym oszacowano na ok. 84 tys. € w ramieniu talazoparybu oraz ok. 27 tys. € w ramieniu standardowej chemioterapii, natomiast efekty zdrowotne na odpowiednio 1,08 QALY i 0,85 QALY. Inkrementalny wskaźnik kosztów użyteczności wyniósł 252 tys. €, co jest następstwem inkrementalnych kosztów w wysokości blisko 58 tys. € oraz efektów w wysokości 0,23 QALY (*Lima 2021*).

4.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano portale zagranicznych Agencji HTA, których opinie uwzględniono również w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Talzenna 2021*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 03.12.2021 r.

Odnaleziono jeden raport z oceny analizy ekonomicznej stanowiącej załącznik do wniosku o refundację talazoparybu w Irlandii (*NCPE 2020*). W tabeli na następnej stronie podsumowano metodykę oraz wyniki opisane w odnalezionym raporcie.

Zestawienia ich z wynikami przeprowadzonej analizy ekonomicznej dokonano w rozdziale Dyskusja (Rozdział 12, str. 108).

Tabela 13. Podsumowanie metodyki oraz wyników analizy ekonomicznej przedstawionej w raporcie *NCPE 2020*.

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki																																								
<p><i>NCPE 2020</i> Kraj: Irlandia Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) Komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> Standardowa chemioterapia (kapecytabina, erybularina, gemcytabina lub winorelbina), Karboplatyna + Gemcytabina Karboplatyna, Olaparyb 	<p>Model Markowa o strukturze przeżycia podzielonego (stany przed i po progresji oraz zgon) o 21-dniowych cyklach.</p> <p>Źródłem danych klinicznych dla ramion talazoparybu i standardowej chemioterapii było badanie <i>EMBRACA</i>.</p> <p>W ramach porównania z karboplatyną możliwe było tylko przeprowadzenie naiwnego porównania wyników uzyskanych w badaniu <i>EMBRACA</i> z badaniem <i>TNT (Tutt 2018)</i> dla karboplatyny.</p> <p>Przyjęto założenie, że terapia skojarzona gemcytabiną i karboplatyną będzie równie skuteczna co monoterapia karboplatyną.</p> <p>Porównanie z olaparybem przeprowadzono na podstawie wyników meta-analizy (opartej na badaniach <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i>).</p> <p>Koszty oceniano zgodnie z warunkami irlandzkiego systemu opieki zdrowotnej.</p>	<p>Horyzont czasowy: 15 lat Stopa dyskontowa: 4% dla kosztów oraz efektów zdrowotnych</p> <p>Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z badania <i>EMBRACA</i> (w stanie przed progresją) oraz średniej z odnalezionych w ramach przeglądu publikacji (w stanie po progresji).</p> <p>W pierwotnym modelu Wnioskodawcy użyteczności w stanie przed progresją były różnicowane ze względu na interwencję. NCPE przeprowadziło odrębną analizę, w której przyjęto jedną wspólną wartość użyteczności pomiędzy ramionami.</p> <p>Grupa ekspercka współpracująca z Agencją podważyła również wyniki naiwnego porównania z karboplatyną i zamiast tego przyjęła w swoim wariancie analizy, że cechuje się ona taką samą skutecznością jak schematy stosowane w ramieniu komparatora badania <i>EMBRACA</i>.</p> <p>NCPE dokonało także szeregu innych zmian: koszty testów genetycznych uwzględniono wyłącznie w ramionach talazoparybu i olaparybu, zaś krzywą czasu trwania leczenia dla olaparybu zrównano z krzywą dla talazoparybu z badania <i>EMBRACA</i>.</p>	<p>Przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej, przy 1 000 przeprowadzonych iteracji modelu ekonomicznego.</p> <p>Przedstawiono wyłącznie wyniki inkrementalne. Walutą kosztową jest euro (€).</p> <p>Pierwotna analiza Wnioskodawcy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Talazoparyb vs.</th> <th>Koszty</th> <th>QALY</th> <th>ICUR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CTH</td> <td>17 tys.</td> <td>0,21</td> <td>79 tys.</td> </tr> <tr> <td>Karboplatyna</td> <td>49 tys.</td> <td>0,38</td> <td>128 tys.</td> </tr> <tr> <td>Karboplatyna + Gemcytabina</td> <td>42 tys.</td> <td>0,39</td> <td>109 tys.</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>-6 tys.</td> <td>0,11</td> <td>Dominacja</td> </tr> </tbody> </table> <p>Po korektach NCPE</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Talazoparyb vs.</th> <th>Koszty</th> <th>QALY</th> <th>ICUR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CTH</td> <td>30 tys.</td> <td>0,16</td> <td>184 tys.</td> </tr> <tr> <td>Karboplatyna</td> <td>34 tys.</td> <td>0,17</td> <td>198 tys.</td> </tr> <tr> <td>Karboplatyna + Gemcytabina</td> <td>29 tys.</td> <td>0,16</td> <td>185 tys.</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>-5 tys.</td> <td>0,10</td> <td>Dominacja</td> </tr> </tbody> </table>	Talazoparyb vs.	Koszty	QALY	ICUR	CTH	17 tys.	0,21	79 tys.	Karboplatyna	49 tys.	0,38	128 tys.	Karboplatyna + Gemcytabina	42 tys.	0,39	109 tys.	Olaparyb	-6 tys.	0,11	Dominacja	Talazoparyb vs.	Koszty	QALY	ICUR	CTH	30 tys.	0,16	184 tys.	Karboplatyna	34 tys.	0,17	198 tys.	Karboplatyna + Gemcytabina	29 tys.	0,16	185 tys.	Olaparyb	-5 tys.	0,10	Dominacja
Talazoparyb vs.	Koszty	QALY	ICUR																																								
CTH	17 tys.	0,21	79 tys.																																								
Karboplatyna	49 tys.	0,38	128 tys.																																								
Karboplatyna + Gemcytabina	42 tys.	0,39	109 tys.																																								
Olaparyb	-6 tys.	0,11	Dominacja																																								
Talazoparyb vs.	Koszty	QALY	ICUR																																								
CTH	30 tys.	0,16	184 tys.																																								
Karboplatyna	34 tys.	0,17	198 tys.																																								
Karboplatyna + Gemcytabina	29 tys.	0,16	185 tys.																																								
Olaparyb	-5 tys.	0,10	Dominacja																																								

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinальnymi w genach *BRCA1/2*

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Talzenna 2021*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania talazoparybu, standardowej chemioterapii oraz olaparybu (*AKL Talzenna 2020*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadoptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model został przygotowany w arkuszu Microsoft Excel® 2016 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

W procesie adaptacji do warunków polskich wprowadzono odpowiednie dane dotyczące następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

5.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (talazoparyb) oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentek.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Talzena, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 zł.

W badaniu RCT III fazy *EMBRACA* przeprowadzono porównanie dwóch interwencji: talazoparybu oraz standardowej chemioterapii (w zależności od wyboru lekarza były to kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina). W ramach tego badania wykazano istotnie lepszą efektywność talazoparybu w stosunku do standardowej CTH – główny punkt końcowy badania stanowił czas przeżycia bez progresji

choroby, mediana w ramieniu talazoparybu wyniosła 8,6 miesięcy, zaś w ramieniu komparatora 5,6 miesięcy (HR = 0,54 [CI: 0,41-0,71]) (*Litton 2018*). W obliczu wykazania wyższej skuteczności klinicznej ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem, należy uznać że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 02/04/2012*).

5.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia).

Uznano jednocześnie, że z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentkę w trakcie terapii zaawansowanego raka piersi (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

5.2 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy, ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentek na przestrzeni 15 lat od rozpoczęcia leczenia. W momencie rozpoczęcia modelowania średni wiek kohorty pacjentek wynosi 48 lat, co oznacza, że pod koniec rozważanego horyzontu czasowego wynosi on 63 lata.

W ostatnim cyklu modelu, odsetek pacjentek pozostających poza stanem terminalnym wynosi poniżej 1% w ramieniu ocenianej interwencji oraz jest bliski 0% w ramieniu głównego komparatora (standardowej CTH). Przyjęty horyzont czasowy należy zatem uznać za wystarczający do pełnego przedstawienia kosztów oraz efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz komparatorów.

5.3 Długość cyklu modelu

15-letni horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 21 dni. Przyjęta długość cyklu pozwala na dokładne zamodelowanie cyklu leczenia standardową chemioterapią w rozważanym wskazaniu, trwającego 21 dni.

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu.

5.4 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

5.5 Struktura modelu ekonomicznego

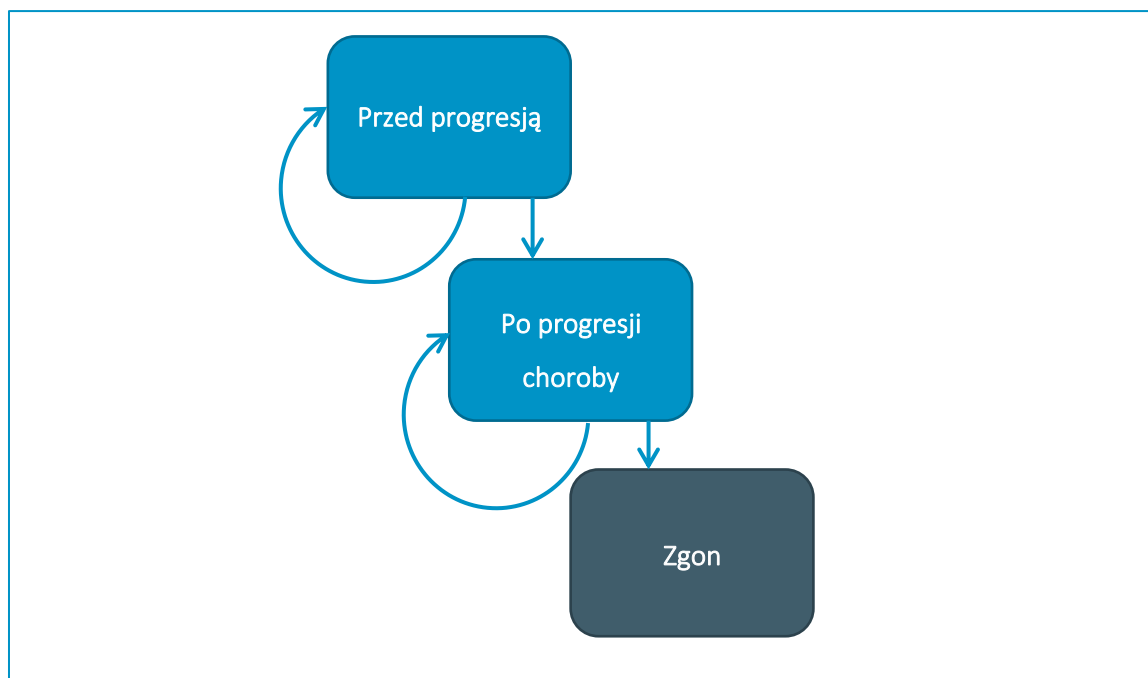
Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*. Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model posiadał standardową dla zaawansowanych nowotworów strukturę modelu przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*) posiada trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjentki:

- Stan bez progresji (choroba stabilna),
- Stan po progresji choroby,
- Zgon.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.



Proporcję kohorty pacjentek przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach wyznaczono przy pomocy krzywych przeżycia:

- Odsetek pacjentek w stanie przed progresją wyznaczono jako wartość krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentek w stanie po progresji wyznaczano jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) i wartością krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji w danym cyklu modelu,
- Wreszcie odsetek pacjentek znajdujących się w stanie terminalnym [Zgon] wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego ($1-OS$) w danym cyklu modelu.

W celu wyznaczenia odsetka pacjentek pozostających na leczeniu wykorzystano niezależną od pozostałych krzywą czasu do przerwania leczenia (TTD, z ang. *Time to Discontinuation*) wyznaczoną w badaniu *EMBRACA* i ekstrapolowaną metodą dopasowania krzywej parametrycznej na horyzont czasowy modelu ekonomicznego.

5.6 Parametry kliniczne modelu

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*),
- Czas całkowitego przeżycia (OS, z ang. *Overall Survival*),
- Czas trwania leczenia (TTD, z ang. *Time to Discontinuation*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej zarówno ocenianej interwencji (talazoparybu), jak i głównego komparatora (standardowej chemioterapii) pochodziły z badania RCT III fazy *EMBRACA* (główna publikacja: *Litton 2018*). Dzięki wykorzystaniu danych bezpośrednio pochodzących z porównania *head-to-head* w ramach badania klinicznego, znacząco ograniczono niepewności związane z określeniem inkrementalnych efektów zdrowotnych ocenianej interwencji. Większość oszacowań pochodziła z niepublikowanych danych szczegółowych dotyczących badania *EMBRACA*, udostępnionych przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym.

5.6.1 Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystyki wyjściowe wykorzystywane w modelu wyznaczono na podstawie charakterystyk pacjentek włączonych do badania *EMBRACA* (z pełnej populacji ITT). Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 14. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	■
Odsetek mężczyzn	■
Średnia waga	■
Średni wzrost	■
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■

Średnią powierzchnię ciała wyznaczono na podstawie wzoru $\sqrt{\text{Wysokość} \times \text{Waga} / 3600}$.

5.6.2 Analiza przeżycia

Modelowanie przeżycia przeprowadzono na podstawie analizy przeprowadzonej przez autorów modelu globalnego, opartej o dane z poziomu pacjenta (IPD, z ang. *Individual Patient Data*) z badania *EMBRACA*.

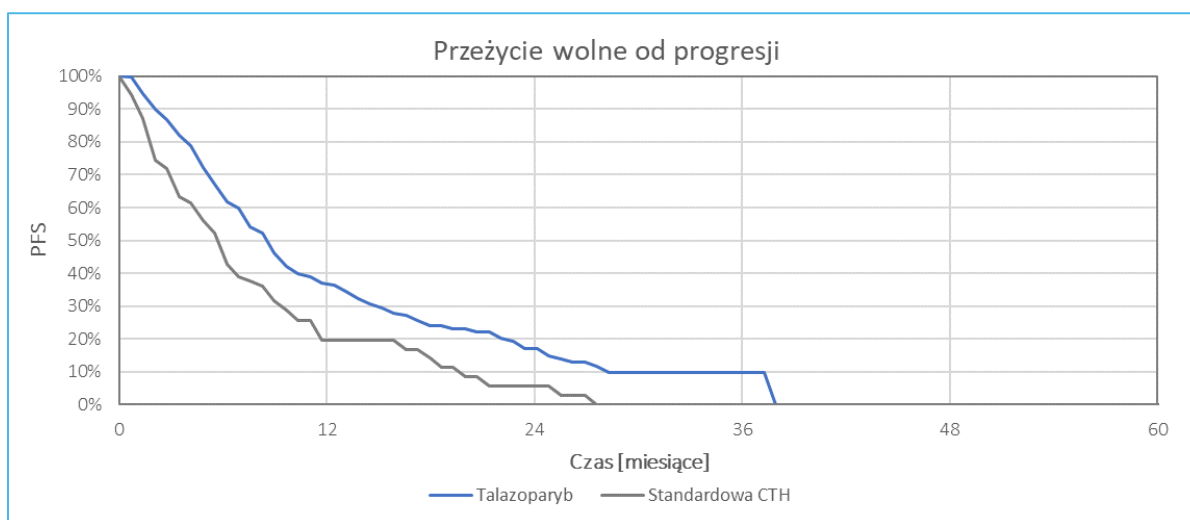
Ze względu na dojrzałość krzywych Kaplana-Meiera rozważono zarówno opcje dopasowania do nich najczęściej wykorzystywanych w ocenie HTA modeli parametrycznych: wykładniczego, Weibulla, Gomperta, log-logistycznego, log-normalnego oraz uogólnionego gamma, jak również bezpośrednie wykorzystanie krzywych z badania

W przypadku dopasowywania modeli parametrycznych, wybór modelu wykorzystywanego w analizie podstawowej oparto o formalne kryteria dopasowania (kryteria informacyjne Akaike [AIC] i bayesowskie [BIC]) oraz wizualną inspekcję dopasowania krzywych do danych z badania. Krzywe dopasowywano oddzielnie do obu ramion badania *EMBRACA*. Wybierając model do analizy kierowano się m.in. rekomendacjami NICE dotyczącymi oceny analizy przeżycia (*Latimer 2011*).

5.6.2.1 Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Ze względu na dojrzałość krzywych długości czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free-Survival*), autorzy modelu globalnego zdecydowali się na pominięcie etapu dopasowywania modeli parametrycznych i wykorzystanie w analizie krzywych Kaplana-Meiera (punkt odcięcia 15.09.2017). Krzywe wykorzystane w modelu przedstawia Wykres 4.

Wykres 4. Krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS).



Wykorzystanie bezpośrednio krzywych z badania motywowane jest ich dojrzałością, wszystkie pacjentki włączone do badania *EMBRACA* doświadczyły progresji w trakcie okresu obserwacji w badaniu. Ważnym argumentem jest także względnie krótki oczekiwany czas przeżycia bez progresji w rozważanym problemie zdrowotnym, przez co ewentualne znaczne jego wydłużenie u pewnego odsetka pacjentek, będące wynikiem dopasowania krzywych parametrycznych mogłoby zostać uznane za mało prawdopodobne.

W przypadku modelowania PFS poza okres badania generowany byłby dodatkowy efekt zdrowotny na korzyść talazoparybu, wobec czego pominięcie etapu modelowania dla tego punktu końcowego należy uznać za podejście konserwatywne.

5.6.2.2 Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS)

W momencie przeprowadzania analizy dostępne były już dane z ostatecznej analizy przeżycia badania *EMBRACA* (punkt odcięcia 30.09.2019). Pomimo dojrzałości danych z badania, w ramieniu talazoparybu pod koniec okresu obserwacji u około 14% pacjentek nie odnotowano zgonu. W połączeniu z wizualną oceną przebiegu krzywych Kaplana-Meiera odnoszących się do czasu przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) z badania *EMBRACA*, który wskazuje na istotny spadek ryzyka zgonu w okresie końcowym badania, uznano to za wystarczający argument do przeprowadzenia ekstrapolacji krzywych OS na horyzont modelu przy pomocy krzywych parametrycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów oceniających jakość dopasowania krzywych parametrycznych oraz średnią oraz medianę przeżycia całkowitego będące wynikiem modelowania OS przy ich pomocy.

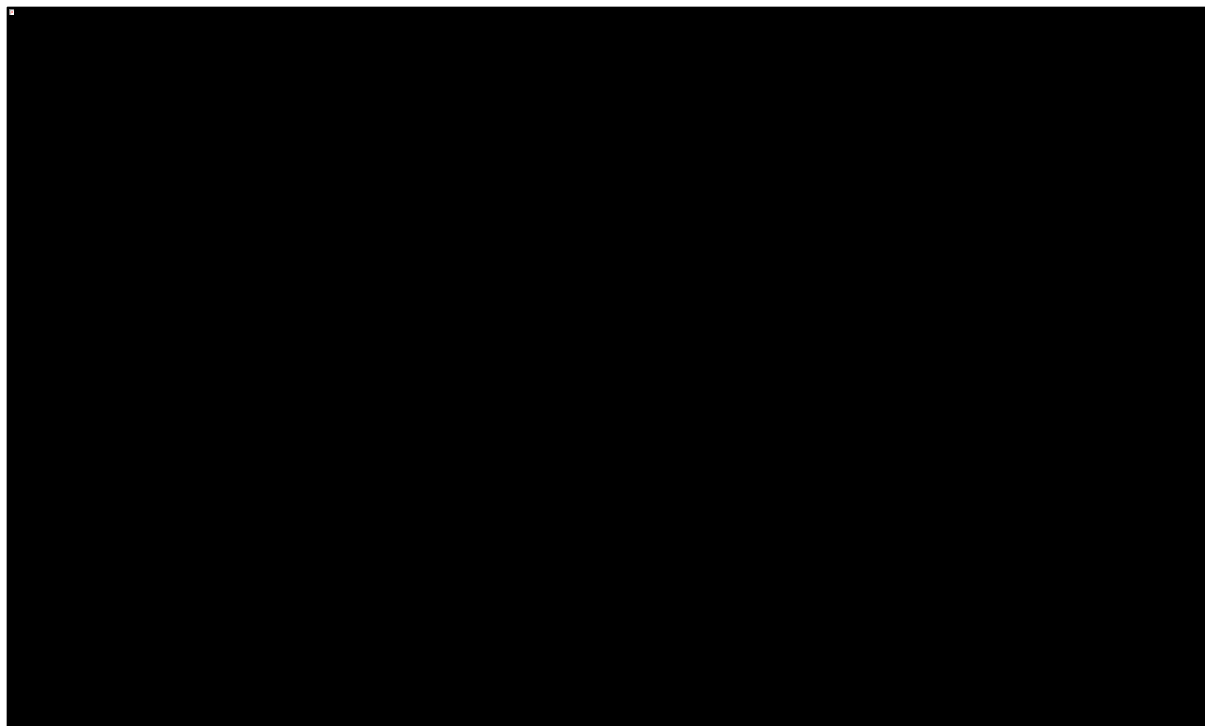
Tabela 15. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS.

Model parametryczny	Średnia (miesiące)	Mediana (miesiące)	AIC	BIC
Ramię talazoparybu				
Uogólniony gamma	31,5	20,4	1 852	1 863
Wykładniczy	29,8	20,4	1 896	1 900
Weibulla	27,4	22,4	1 876	1 884
Log-normalny	30,8	20,4	1 850	1 858
Log-logistyczny	31,4	20,4	1 852	1 859
Gompertza	27,6	21,7	1 895	1 902
Ramię standardowej chemioterapii				
Uogólniony gamma ¹⁾	-	-	-	-
Wykładniczy	26,0	17,6	919	922
Weibulla	23,9	20,4	903	909
Log-normalny	29,2	18,3	920	925
Log-logistyczny	30,0	19,0	911	917
Gompertza	23,3	21,0	907	913

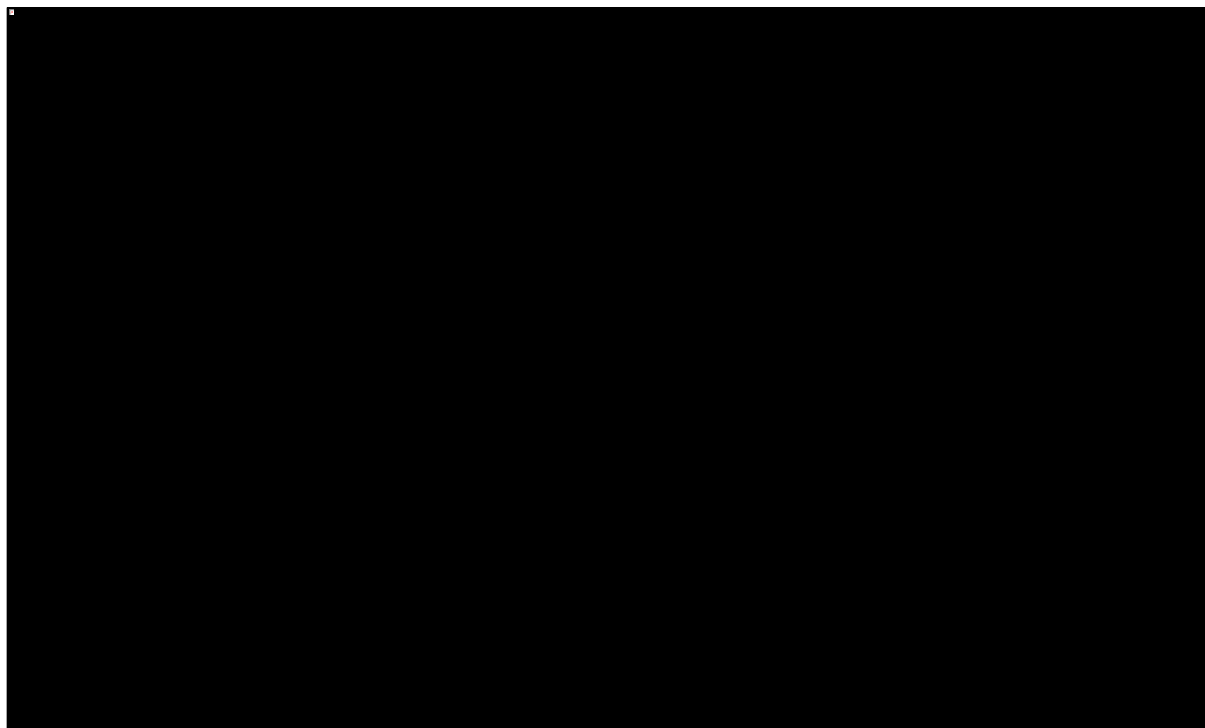
¹⁾ W ramieniu standardowej chemioterapii nie udało się uzyskać konwergencji w przypadku krzywej o rozkładzie uogólnionym gamma.

Na potrzeby analizy podstawowej zdecydowano się wykorzystać **krzywą log-normalną** dla ramienia talazoparybu oraz **krzywą Weibulla** dla ramienia standardowej CTH. W obu przypadkach uznano je za najlepiej dopasowane do krzywych z badania, zarówno na podstawie wartości obu kryteriów informacyjnych, jak i wizualnej inspekcji dopasowania. Na kolejnych dwóch wykresach przedstawiono wszystkie modele dopasowane do ramienia talazoparybu (Wykres 5) i CTH (Wykres 6).

Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywej z badania – ramię talazoparybu.



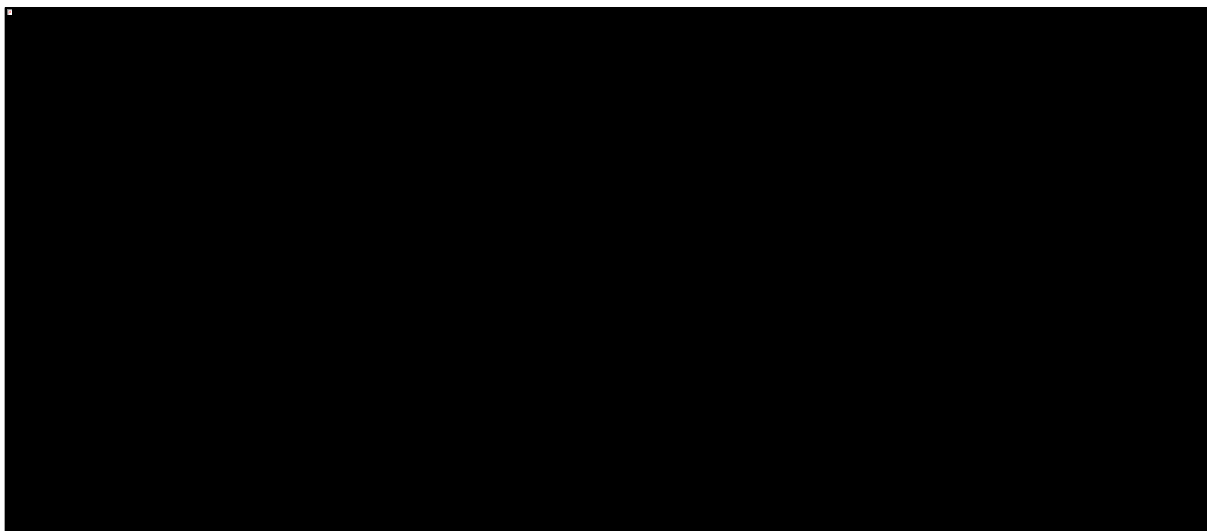
Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywej z badania – ramię CTH.



Dzięki dojrzałości krzywych OS z badania EMBRACA modele parametryczne stanowią w głównej mierze interpolację krzywych Kaplana-Meiera: w momencie zakończenia krzywej z badania (■■■■ miesiąc dla ramienia talazoparybu i ■■■■ miesiąc dla ramienia CTH), w modelu poza stanem terminalnym pozostaje jedynie ■■■■ pacjentów w ramieniu talazoparybu i ■■■■ w ramieniu chemioterapii. Oznacza to, że ekstrapolacja wyników poza horyzont badania dotyczy jedynie bardzo niewielkiego odsetka kohorty, co w oczywisty sposób ma pozytywny wpływ na wiarygodność wyników modelu.

Wykres 7 przedstawia krzywe OS z badania wraz z wybranymi w analizie podstawowej modelami parametrycznymi.

Wykres 7. Krzywe przeżycia całkowitego (OS).



Dodatkowo śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem śmierci w populacji ogólnej wyznaczoną na podstawie tablic trwania życia z 2018 roku (*GUS 2019*, Załącznik 14.2 (str. 115)). Nie miało to jednak wpływu na wyniki analizy podstawowej, gdyż modelowane na podstawie wyników badania *EMBRACA* prawdopodobieństwo zgonu przekraczało ryzyko w populacji ogólnej w każdym z cykli modelu.

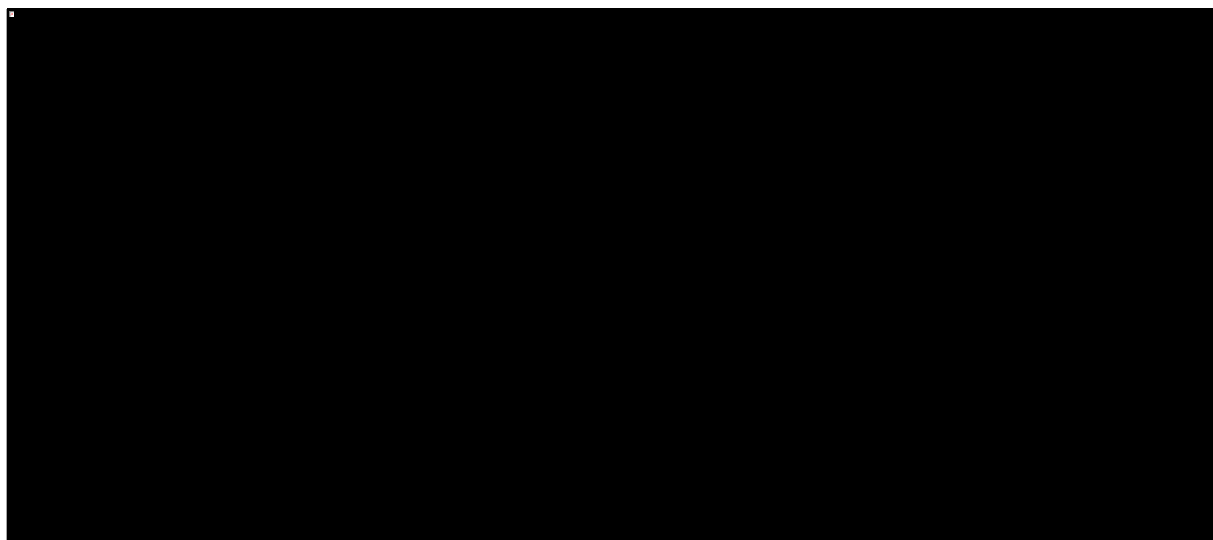
Na etapie analizy czasu przeżycia całkowitego, należy również zaobserwować, że w badaniu *EMBRACA*, pomimo wyniku liczbowo wskazującego na dłuższe przeżycie całkowite w grupie talazoparybu, nie osiągnął on istotności statystycznej (HR = 0,76 [CI: 0,55-1,06], p = 0,11, *Litton 2018*). Wpływ na to mogły mieć różnice w leczeniu stosowanym po progresji w kolejnych liniach, ostatecznie w badaniu inhibitory PARP otrzymało 13 (4,5%) chorych w grupie talazoparybu, natomiast w grupie chemioterapii – 47 (32,6%) chorych (*Litton 2020*). Podjęto próbę statystycznej korekcji tych różnic przy pomocy metody RPSFT (z ang. *Rank-Preserving Structural Failure Time Model*), ale wynik pozostał nieznamienisty. Biorąc pod uwagę między innymi znaczącą, istotną statystycznie poprawę w zakresie głównego punktu końcowego badania – czasu przeżycia bez progresji choroby (HR = 0,54 [CI: 0,41-0,71], p < 0,001, *Litton 2018*), niewykazanie istotnej statystycznie poprawy OS nie stanowi zatem, zdaniem autorów analizy, powodu do założenia braku różnic w zakresie tego punktu końcowego, w szczególności biorąc pod uwagę przebieg krzywych przeżycia, sugerujący zmianę profilu ryzyka zgonu w ramieniu talazoparybu, co widoczne jest między innymi w różnicach w modelach parametrycznych, które wykazywały się najlepszym dopasowaniem do danych z badania.

5.6.2.3 Krzywa czasu do przerwania leczenia (TTD)

Podobnie jak w przypadku czasu przeżycia bez progresji (PFS), krzywe czasu do przerwania leczenia (TTD, z ang. *Time to Discontinuation*) wyznaczone w trakcie badania *EMBRACA* uznano za wystarczająco dojrzałe i odstąpiono od ich modelowania przy pomocy krzywych parametrycznych, opierając się w modelu na krzywej Kaplana-Meiera z badania. Jednocześnie ze względu na fakt, że jednym z kryteriów zakończenia leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego jest progresja choroby, krzywą TTD w ramieniu talazoparybu ograniczono z góry krzywą PFS.

Krzywe wykorzystane w modelu przedstawia poniższy wykres.

Wykres 8. Krzywe czasu do przerwania leczenia (TTD).



Wykorzystanie bezpośrednio krzywych czasu leczenia z badania *EMBRACA* zapewnia spójność z metodą przyjętą w zakresie krzywych czasu wolnego od progresji.

5.6.3 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia III lub IV. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż **5%** pacjentek. Częstość występowania danego zdarzenia niepożądanego przyjęto za badaniem *EMBRACA*, wykorzystując najnowsze dostępne dane z analizy bezpieczeństwa w punkcie odcięcia 18 lutego 2020 roku. Częstości występowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Częstość w ramieniu talazoparybu	Częstość w ramieniu komparatora
Anemia	■	■
Biegunka	■	■
Zmęczenie	■	■
Leukopenia	■	■
Neutropenia	■	■
Trombocytopenia	■	■
Wymioty	■	■

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia, związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentką (Rozdział 7.4, str. 68), a także obniżenie użyteczności stanu zdrowia, powiązane z pogorszeniem się jakości życia pacjentki (Rozdział 6.3, str. 57).

6 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla talazoparybu, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od progresji choroby,
- Okres po wystąpieniu progresji choroby,
- Zgon.

W modelu uwzględniono również obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

6.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych Medline (przez PubMed). Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że „jeśli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat

od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu”, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. W związku z powyższym wyszukiwanie dotyczyło w pierwszej kolejności wyszukiwania przeglądów systematycznych wartości użyteczności. W przypadku nie odnalezienia jakiegokolwiek przeglądu systematycznego spełniającego kryteria kwalifikacji, w zbiorze abstraktów służącym wyszukiwaniu przeglądów systematycznych użyteczności przeprowadzone zostałyby wyszukiwanie publikacji prezentujących wyniki pierwotnych badań użyteczności.

Wyszukiwanie (pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy) przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- Analiza pełnych tekstów publikacji.

Kryteria włączenia i wyłączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Kryteria włączenia i wyłączenia w ramach wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia.

Kategoria	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Rodzaj badania	Przegląd systematyczny	Publikacje niebędące przeglądami systematycznymi
Populacja	Dorośle pacjentki z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi	Inna niż w kryteriach włączenia
Interwencja	Dowolna	-
Punkty końcowe	Użyteczności stanów zdrowia wyznaczone zwalidowanymi kwestionariuszami (np. EQ-5D)	Inne punkty końcowe
Język	Angielski, Niemiecki, Polski, Francuski, Włoski	Inny niż w kryteriach włączenia
Rodzaj publikacji	Publikacja pełnotekstowa	Inny niż w kryteriach włączenia

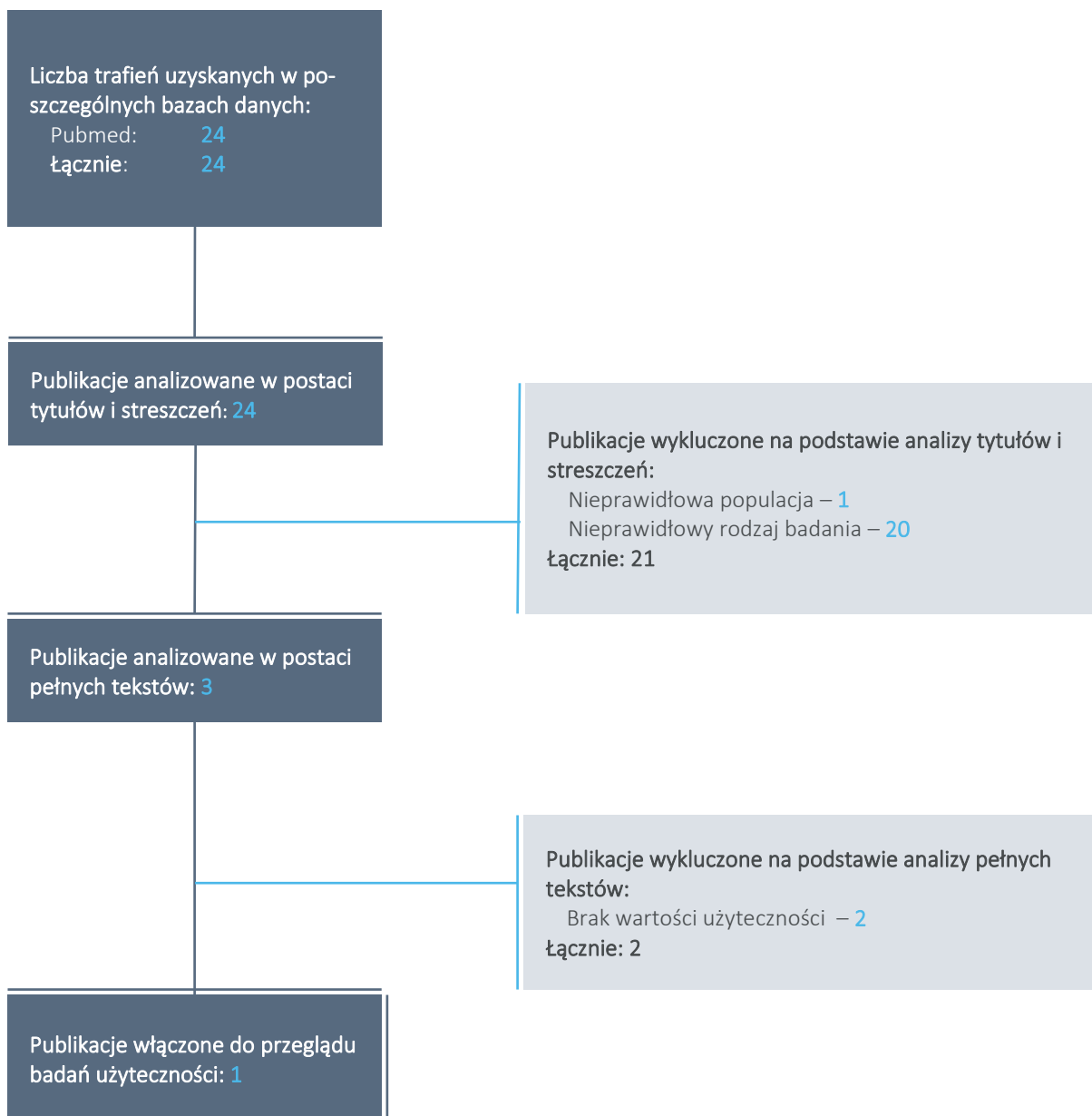
Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z TNBC (Medline przez PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	breast AND (cancer OR carcinoma)	429 823
2	"health state utility" OR EQ-5D OR EQ-5D-3L OR EQ-5D-5L OR euroqol OR SF-6D OR short form 6 dimension	12 913
3	#1 AND #2	200
4	review	3 438 613
5	#3 AND #4	24
Data przeszukania bazy danych: 02.12.2020 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania w aktualizacji przeglądu uzyskano łącznie **24 trafień**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 9. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.



Dwa z trzech publikacji włączonych do przeglądu pełnych tekstów dotyczyły wyłącznie oceny jakości życia (QoL, z ang. *Quality of Life*) i nie zawierały wartości użyteczności stanów zdrowia. Jedyny przeglądem systematycznym włączonym do wyników wyszukiwania była publikacja *Paracha 2016*.

W dniu 3.12.2021 r. została wykonana aktualizacja wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia Library z zachowaniem kryteriów włączenia i wykluczenia zdefiniowanych w poniższej tabeli (Tabela 19). Na potrzeby aktualizacji wyszukiwania powtórzono strategię wyszukiwania w

bazie informacji medycznych Pubmed, z zastosowaniem ograniczenia czasowego na okres od 02.12.2020 do 03.12.2021.

Tabela 19. Aktualizacja wyszukiwania na dzień 03.12.2021 r.: strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z TNBC (Medline przez PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	breast AND (cancer OR carcinoma)	458 861
2	"health state utility" OR EQ-5D OR EQ-5D-3L OR EQ-5D-5L OR euroqol OR SF-6D OR short form 6 dimension	14 775
3	#1 AND #2	234
4	review	3 680 761
5	#3 AND #4 Filters: from 2020/12/2- 2021/12/3	3
Data przeszukania bazy danych: 03.12.2021 r.		

W wyniku aktualizacji wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed zidentyfikowano łącznie 3 publikacje, z których żadna nie spełniła kryteriów włączenia do analizy pełnych tekstów - dwie prace zostały wykluczone ze względu na nieprawidłowy rodzaj badania, a jedna praca ze względu na nieodpowiednią populację.

Publikacja *Paracha 2016* zawiera szczegółowy opis metodyki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, z wyszczególnieniem: schematu PICO, preferowanych narzędzi pomiaru wartości użyteczności, baz przeszukiwanych publikacji medycznych, kryteriów włączenia i wyłączenia, liczby rekordów analizowanych na poszczególnych etapach wyszukiwania. W publikacji przedstawiono użyteczności (w skali EQ-5D lub 15D) w podziale na poszczególne linie leczenia chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi oraz użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (w skali TTO lub SG). W związku z powyższym publikacja *Paracha 2016* spełniała wyznaczone przez wytyczne *AOTMiT 2016* kryteria wyszukiwania przeglądów systematycznych (systematyczność, aktualność, stany zdrowia wyróżnione w modelu), wobec czego:

- Użyteczności przedstawione w tej publikacji zostały rozważane w niniejszej analizie,
- Nie było wymagane przeprowadzenie przeglądu publikacji dotyczących wyników pierwotnych badań użyteczności.

Tabela 20 (str. 49) zestawia podstawowe informacje o metodologii tego przeglądu, Tabela 21 (str. 50) przedstawia wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od linii leczenia u chorych na raka piersi. Przedstawione zostały użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem pośrednich pomiarów opartych na preferencjach (według listy narzędzi zalecanych przez agencje oceny technologii medycznych NICE,

SMC, CADTH lub PBAC: EQ-5D, HUI2 i HUI3, AQoL i AQoL2, *6-Dimension Short-Form Health Survey* [SF-6D], *the 15-Dimension questionnaire* [15D]).

W ramach przeglądu systematycznego *Paracha 2016* wyszukiwano również użyteczności stanów zdrowia dotyczących zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi. Nie odnaleziono użyteczności wyznaczonych z wykorzystaniem pośrednich pomiarów opartych na preferencjach; jednak odnaleziono zostały użyteczności wyznaczone bezpośrednimi metodami pomiarów (narzędzia pomiaru akceptowane przez agencje, np. NICE, SMC czy CADTH: TTO, SG). Tabela 22 (str. 54) zawiera użyteczności przedstawione w przeglądzie systematycznym *Paracha 2016*, dotyczące zdarzeń niepożądanych.

Tabela 20. Zestawienie podstawowych informacji o przeglądzie systematycznym użyteczności stanów zdrowia *Paracha 2016*.

Schemat PICO /data wyszukiwania	Przeszukane bazy	Kryteria wyłączenia	Ogólne informacje o poszczególnych etapach wyszukiwania
<p><u>Populacja:</u> dorośle chore na laBC lub mBC.</p> <p><u>Interwencja/komparator:</u> bez zawężeń do jakiegokolwiek technologii medycznej.</p> <p><u>Wyniki:</u> co najmniej jedna wartość HSUVs dotycząca określonego stanu zdrowia (choroba stabilna, stan przed progresją, stan po progresji, odpowiadź na leczenie) albo dotycząca działania niepożądanego;</p> <p>HSUVs wyznaczona z wykorzystaniem pośrednich pomiarów opartych na preferencjach (EQ-5D, HUI2 i HUI3, AQL2, <i>6-Dimension Short-Form Health Survey</i> [SF-6D], <i>the 15-Dimension questionnaire</i> [15D], „<i>quality of well-being</i>” lub „<i>multi-attribute użyteczność instrument</i>”) lub bezpośrednimi metodami pomiarów (TTO, SG).</p> <p><u>Okres objęty wyszukiwaniem:</u> 2011-2014</p> <p><u>Data ostatniego wyszukiwania:</u> 16 maja 2014 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE; MEDLINE In-Process; MEDLINE other nonindex citations; • Embase; • Cochrane databases (Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness; Cochrane Central; Register of Clinical Trials; HTA Database; National Health Service Economic Evaluation Database); • Econlit; • the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) US, ISPOR EU; • Health Technology Assessment International (HTAi); • the Society for Medical Decision Making (USA, EU, and Asia-Pacific); • the online EQ-5D database and the University of Sheffield's School of Health & Related Research Health Utilities Database (SchARRHUD). <p>Przeszukano piśmiennictwo we włączonych publikacjach.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Duplikaty.</u> • <u>Niewłaściwy rodzaj analizy/badania:</u> analizy ekonomiczne, korespondencje, artykuły wstępne, wiadomości i notatki, protokoły, opinie ekspertów, przeglądy niesystematyczne. • <u>Abstrakty konferencyjne:</u> opublikowane przed 2011 rokiem. • <u>Wskazanie kliniczne:</u> choroby inne niż rak piersi, rak nieinwazyjny przewodowy sutka; wskazanie mieszane (nie ograniczone jedynie do chorych z rakiem piersi). • <u>Stadium zaawansowania:</u> początkowe stadia; leczenie okołoperacyjne. • <u>Populacja:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ chore kwalifikujące się do resekcji z intencją wyleczenia (publikacja była wyłączona, jeśli >10% chorych nie było w stanie mBC lub nieoperacyjnym albo nie wystąpił nawrót lub progresja choroby); ○ inna niż laBC lub mBC; ○ populacja pediatryczna (z wyjątkiem populacji mieszanej dzieci/dorośli, które były dozwolone); ○ populacja nieopisana; ○ chore, którym podano szczepionkę swoistą dla HER-2/neu. 	<p>Odnaleziono 2 114 rekordów/abstraktów, z czego wykluczono 352 duplikatów oraz 1 722 rekordów z innych przyczyn (na etapie tytułów i abstraktów).</p> <p>Analizie pełnych tekstów poddano 67 publikacji.</p> <p>Ostatecznie do przeglądu włączono 57 publikacji, z czego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 29 publikacji zawierało 24 unikatowe wyniki badań, w których wyznaczono łącznie 202 HSUVs, z czego 9 publikacji przedstawiało łącznie 30 HSUVs dla 23 stanów z narzędziami pomiarów użytecznościami preferowanymi przez agencje HTA (NICE, SMC, CADTH, PBAC: EQ-5D, TTO, SG, HUI, SF-6D lub AQL2); • 23 publikacje zawierało mapowanie, przedstawiając łącznie 35 metod (mapowanie służyło przekonwertowaniu wyników uzyskanych z wykorzystaniem instrumentów specyficznych dla choroby na wartości wyrażone w jednostkach pośrednich pomiarów opartych na preferencjach); • 3 publikacje zawierały dwie unikatowe analizy, w których przedstawiono przegląd metod mapowania;

Schemat PICO /data wyszukiwania	Przeszukane bazy	Kryteria wyłączenia	Ogólne informacje o poszczególnych etapach wyszukiwania
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Wyniki:</u> jakość życia bez podania HSUVs; przedstawienie jedynie wyników w skali VAS. 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 publikacje zawierały jedną unikatową meta-analizę HSUVs u chorych na raka piersi.

Tabela 21. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym *Paracha 2016*.

Publikacja /kraj	Instru-ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania	
Co najmniej 1. linia leczenia									
Lidgren 2007 /Szwecja	EQ-5D	UK TTO	Chore na mBC Średni wiek: 56 lat	Hormonoterapia (HTH)	13	0,648	95% CI: 0,513-0,765	Liczebność populacji: zadowolająca w grupie mBC (n = 67); mała lub zadowolająca dla większości stanów (n = 10-55) Pomiar zmienności: przedział ufności (CI) wyznaczony metodą bootstrap z liczbą 1000 losowań. Odsetek odpowiedzi: wysoki dla EQ-5D (97%)	
				mBC ≥ 1 wznowa odległa (końcowe stadium choroby, chore niehospitalizowane)	Chemioterapie (CTH)	38	0,692		95% CI: 0,611-0,746
				HTH z co najmniej 1 nową wznową odległą po co najmniej 1 miesiącu po pierwszej wznowie odległej	10	0,661	95% CI: 0,454-0,812		
				HTH bez wznowy odległej po co najmniej 1 miesiącu po pierwszej wznowie odległej	55	0,69	95% CI: 0,63-0,753		
Nichols 2012 /USA	EQ-5D	Nie podano	Chore HER2+ mBC poddane leczeniu aktywnemu. Mediana miesięcy od momentu rozpoznania mBC: 47 miesięcy	Chore HER2+ mBC poddane leczeniu aktywnemu	207	0,8	Nie podano	Liczebność populacji: duża (n = 207) Miara zmienności oraz odsetek odpowiedzi: brak informacji.	

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinальnymi w genach *BRCA1/2*

Publikacja /kraj	Instru-ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania	
2. linia leczenia									
Sherrill 2008 /między-narodowe	EQ-5D	US tariff, AHRQ, 2005	Chore HER2+ z laBC lub mBC, progresja choroby po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, taksanami i trastuzumabem	HER2+ z laBC lub mBC	TWiST Kapecytabina w monoterapii	168	0,66	Nie podano	Liczebność populacji: duża dla grupy leczonej skojarzeniem (n = 198) i monoterapią (n = 201); duża dla oceny TWiST (n = 168 i n = 157, odpowiednio dla grupy leczonej skojarzeniem i monoterapią); zadowalająca w ocenie w grupie z nawrotami (n = 50 i n = 67); bardzo mała dla oceny w grupie z toksycznością 3/4 (n = 27 i n = 17) Miara zmienności oraz odsetek odpowiedzi: brak informacji.
					TWiST Lapatynib + kapecytabina	157	0,66	Nie podano	
					Toksyczność w stopniu 3/4 Lapatynib + kapecytabina	27	0,60	Nie podano	
					Toksyczność w stopniu 3/4 Kapecytabina w monoterapii	17	0,59	Nie podano	
					Nawrót/progresja Lapatynib + kapecytabiny	50	0,41	Nie podano	
					Nawrót/progresja Kapecytabina w monoterapii	67	0,44	Nie podano	
Co najmniej 2. linia leczenia									
Pickard 2007 /USA	EQ-5D	UK TTO	Chore z laBC po chemioterapii. Średni wiek: 52 lata	Chore na laBC po chemioterapii	52	0,667	0,25	Liczebność populacji: zadowalająca (n = 52) Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: brak informacji	
Zhou 2009 /między-narodowe	EQ-5D	UK	Pacjentki z HER2+ laBC lub mBC w co najmniej drugiej linii leczenia (w badaniu klinicznym EGF100151)	HER2+ mBC wcześniej le- czeni	Lapatynib + kapecytabina	171	0,64	0,258	Liczebność populacji: duża Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: 85%
					Kapecytabina w monoterapii	168	0,66	0,24	

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Publikacja /kraj	Instru-ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania
Opieka paliatywna („Palliative care” lub „Terminal care”)								
Lee 2010 /Korea	EQ-5D	Nie po-dano	Chore z mBC leczone paliatyw- nie z zastosowaniem chemiote- rapii	Leczenie paliatywnie w ramach mBC	199	0,60	Nie podano	Liczebność populacji: duża (n = 199) Miara zmienności oraz odsetek odpo- wiedzi: brak informacji.
Slovacek 2009 /Czechy	EQ-5D	Nie po-dano	Chore z mBC leczone paliatyw- nie (radioterapia paliatywna: 11 pa- cjentek; chemioterapia palia- tywna: 5 pacjentek; leczenie objawowe: 9 pacjentek)	Opieka paliatywna w ramach mBC	41	0,55	Nie podano	Liczebność populacji: względnie mała (n = 41) Miara zmienności oraz odsetek odpo- wiedzi: brak informacji.
Färkkilä 2011 /Finlandia	15D	Nie po-dano	Chore z rakiem piersi. Zakres wiekowy: 31-90 rok życia	Rak piersi, opieka w fazie terminalnej	16	0,756	0,11	Liczebność populacji: duża w grupie mBC (n = 177), mała w grupie poddanej opiece w fazie termi- nalnej (n=16) Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: brak informacji.
	EQ-5D	Nie po-dano			16	0,514	0,3	
Färkkilä 2014 / Finlandia	15D	Fiński al- gorytm ewalua- cyjny	Chore w końcowym stadium mBC poddane opiece paliatyw- nej (bez chemioterapii i radiote- rapii) w ramach hospicjum lub pacjenci, którzy umarli w ciągu 6 miesięcy od wypełnienia kwe- stionariusza HRQL	Końcowe stadium mBC	27	0,718	0,143	Liczebność próby: mała (n=27) Miara zmienności: SD oraz CI Odsetek odpowiedzi: spośród 311 pacjentów (z rakiem piersi, prostaty lub jelita grubego) poddanych opiece paliatywnej, udzielono 37% od- powiedzi; HSUVs mogą być nie być w pełni reprezentatywne dla całej popula- cji chorych.
	EQ-5D	UK TTO			25	0,447	0,37	

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Publikacja /kraj	Instru-ment	Taryfa	Charakterystyka populacji	Stan zdrowia	Liczebność populacji (n)	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania
Użyteczności bez rozróżnienia na linie leczenia								
Färkkilä 2011 /Finlandia	15D	Nie po-dano	Chore z rakiem piersi; zakres wiekowy: 31-90 rok życia	Pierwszy rok utrzymującej się remisji po zdiagnozowaniu BC lub nawrocie	128	0,901	0,8	Liczebność populacji: duża Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: brak informacji
	EQ-5D	Nie po-dano		Pierwszy rok utrzymującej się remisji po zdiagnozowaniu BC lub nawrocie	128	0,86	0,178	
	15D	Nie po-dano		Drugi rok utrzymującej się remisji po zdiagnozowaniu BC lub nawrocie	405	0,884	0,103	
	EQ-5D	Nie po-dano		Drugi rok utrzymującej się remisji po zdiagnozowaniu BC lub nawrocie	405	0,843	0,189	
	15D	Nie po-dano		mBC	177	0,825	0,113	
	EQ-5D	Nie po-dano		mBC	177	0,746	0,251	

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

Tabela 22. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym *Paracha 2016*: zdarzenia niepożądane.

Publikacja /kraj	Instrument	Charakterystyka grupy	Liczebność populacji (n)	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania	
Co najmniej 1. linia leczenia								
<i>Frederix 2013</i> /Szwecja	TTO	Populacja ogólna, wiek dopasowany do populacji pacjentek	52	Rak piersi	Grade 3/4 biegunka	0,52	0,31	Liczebność populacji: zadowalająca Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: 100%
					Grade 3/4 zmęczenie	0,64	0,30	
					Grade 3/4 anemia	0,69	0,29	
					Grade 3/4 leukopenia	0,58	0,31	
					Grade 3/4 jadłowstręt	0,56	0,30	
					Grade 3/4 wysypka na skórze	0,58	0,31	
					Grade 3/4 obniżenie wyjściowej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	0,54	0,29	
<i>Frederix 2013</i> /Holandia	TTO	Populacja ogólna, wiek dopasowany do populacji pacjentek	161	Rak piersi	Grade 3/4 biegunka	0,5	0,25	Liczebność populacji: duża Miara zmienności: SD Odsetek odpowiedzi: 100%
					Grade 3/4 zmęczenie	0,56	0,27	
					Grade 3/4 anemia	0,59	0,26	
					Grade 3/4 leukopenia	0,60	0,26	
					Grade 3/4 jadłowstręt	0,66	0,24	
					Grade 3/4 wysypka na skórze	0,54	0,27	
					Grade 3/4 obniżenie wyjściowej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	0,47	0,25	

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Publikacja /kraj	Instrument	Charakterystyka grupy	Liczebność populacji (n)	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	SD / 95% CI	Komentarz autorów przeglądu dotyczący jakości badania	
<i>Hauser 2001</i> /USA	SG	Chore na mBC	45	mBC	Odpowiedź częściowa z ciężkim obrzękiem obwodowym	0,78	0,17	Liczebność populacji: zadowalająca Miara zmienności: SD i CI Odsetek odpowiedzi: brak informacji
					Odpowiedź częściowa z ciężką neuropatią obwodową	0,76	0,13	
					Sepsa	0,39	0,25	
<i>Lloyd 2006</i> /UK	SG	Populacja ogólna Londynu	100	Rak piersi	Choroba stabilna, bez objawów toksyczności	0,715	NR	Liczebność populacji: względnie duża Miara zmienności: brak informacji Odsetek odpowiedzi: 94% (6 respondentów zostało wykluczonych z powodu niezrozumienia zadania do wykonania).
					Gorączka neutropeniczna	-0,15 [redukcja]	NR	
					Biegunka / wymioty	-0,103 [redukcja]	NR	
					Zespół dłoniowo-podeszwowy	-0,116 [redukcja]	NR	
					Zapalenie jamy ustnej	-0,151 [redukcja]	NR	
					Zmęczenie	-0,115 [redukcja]	NR	
Utrata włosów	-0,114 [redukcja]	NR						
<i>Milne 2006</i> / Nowa Zelandia	TTO	Przedstawicielki populacji ogólnej Nowej Zelandii (grupa niereprezentatywna)	46	Rak piersi	Hiperkalcemia	-0,17	95% CI: -0,29;-0;05	Liczebność populacji: zadowalająca Miara zmienności: CI Odsetek odpowiedzi: brak informacji

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Średnie wartość użyteczności (mierzonej z zastosowaniem EQ-5D) wyniosła w zależności od etapu leczenia:

- U chorych z rakiem piersi bez rozróżnienia na linie leczenia użyteczność wyniosła od **0,648** (n = 13, chore z mBC z co najmniej 1 wznową odległą leczone HTH; *Lidgren 2007*) do **0,86** (n = 128, chore w trakcie pierwszego roku utrzymującej się remisji po zdiagnozowaniu BC lub nawrocie; *Färkkilä 2011*).
- W ramach 2. linii leczenia użyteczność wyniosła od **0,41** (n = 50, chore z laBC lub mBC z potwierdzonym nawrotem lub progresją; *Sherrill 2008*) do **0,66** (n = 168, chore z laBC lub mBC bez objawów toksyczności związanej z leczeniem oraz bez progresji choroby; *Sherrill 2008*).
- Wyniki oceny jakości życia w co najmniej 2. linii leczenia wskazywały na użyteczności od **0,64** (n = 171, chore z mBC leczone terapią skojarzoną lapatynib + kapecytabina; *Zhou 2009*) do **0,667** (n = 52, chore z laBC po chemioterapii; *Pickard 2007*).
- Z opieką paliatywną wśród chorych z mBC wiązały się użyteczności **0,55** (n = 41; *Slovacek 2009*) do **0,6** (n = 199; *Lee 2010*).
- U chorych w stanie terminalnym użyteczność wyniosła od **0,447** (n = 25; *Färkkilä 2014*) do **0,514** (n = 16; *Färkkilä 2011*).

6.2 Użyteczności wyznaczone w trakcie badania EMBRACA

Niezależnie od przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca dostarczył wyniki badania EMBRACA w zakresie wartości użyteczności z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i mapowane następnie na EQ-5D-3L przy pomocy algorytmu opisanego w publikacji *Longworth 2014*. (wyniki niepublikowane). W ramach oceny jakości życia przeprowadzono [REDAKT] obserwacji u [REDAKT] pacjentek. Średnia użyteczność wyznaczona w badaniu EMBRACA wyniosła:

- W grupie leczonej talazoparybem: [REDAKT].
- W grupie leczonej standardową chemioterapią: [REDAKT].

W ramach oceny HRQoL mierzono również użyteczność w stanie po progresji, jednakże pomiaru tego dokonywano krótko po potwierdzeniu postępu choroby u pacjentki – u 75% pacjentek odbył się on do 2 miesięcy po progresji, zaś u 90% do 5,5 miesiąca. Autorzy modelu globalnego uznali zatem, że może on nie oddawać długoterminowego wpływu nasilenia się objawów choroby i zrezygnowali z dalszej analizy danych dotyczących tego pomiaru.

6.3 Użyteczności przyjęte w modelu

W modelu wyróżniono trzy stany, którym przypisano wartości użyteczności: stan przed progresją choroby (PFS), po progresji choroby (PPS) oraz stan terminalny - zgon. Zgodnie z definicją użyteczności, w modelu przyjęto, że użyteczność w stanie „zgon” wynosi **0** (zero).

Ze względu na dostępność danych z badania klinicznego bezpośrednio odnoszących się do ocenianej interwencji oraz komparatora, w stanie przed progresją choroby wykorzystano wartości użyteczności wyznaczone w badaniu *EMBRACA*: ■■■ dla ramienia talazoparybu oraz ■■■ dla ramienia standardowej CTH.

Stan modelu „Przeżycie po progresji” obejmuje okres życia chorej mierzony od momentu progresji po terapii talazoparybem bądź komparatorem, aż do momentu zgonu. Do badania *EMBRACA* rekrutowano pacjentów, którzy wcześniej otrzymali od 0 do 3 wcześniejszych linii leczenia w trakcie stadium zaawansowanego choroby, przy czym średnio otrzymali oni ■■■ wcześniejszych linii leczenia systemowego – można zatem na tej podstawie uznać, że przeciętny pacjent będzie leczony talazoparybem na etapie drugiej linii leczenia choroby zaawansowanej. W badaniu nie było również limitu ilości wcześniejszych hormonoterapii w przypadku pacjentek z ekspresją hormonalną (mediana liczby wcześniejszych terapii hormonalnych u tych pacjentek wynosiła 2). Zakładając, że pacjentki włączane do proponowanego programu lekowego w warunkach polskich będą charakteryzowały się podobną historią leczenia, jak pacjentki włączane do badania *EMBRACA*, a potencjalnie mogą one mieć nawet dłuższą historię wcześniejszego leczenia, gdyż kryteria włączenia do programu lekowego nie zawierają limitu przebytych wcześniejszych linii standardowego leczenia, można przyjąć, że kolejne linie leczenia po progresji talazoparybem będą miały już charakter paliatywny. Zasadnym jest zatem oszacowanie wartości użyteczności w stanie po progresji choroby na podstawie wartości odnoszących się do etapu leczenia paliatywnego. Do przeglądu *Paracha 2016* włączone zostały cztery badania, w których oceniono jakość życia pacjentów według kwestionariusza EQ-5D na tym etapie choroby. Na potrzeby analizy na ich podstawie wyznaczono jedną wartość użyteczności dla tego stanu, jako średnią ważoną liczbą pacjentek włączonych do poszczególnych badań.

Tabela 23. Badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia w okresie opieki paliatywnej.

Badanie	Charakterystyka populacji	Liczebność populacji	Średnia wartość użyteczności
<i>Lee 2010</i>	Chore z mBC leczone paliatywnie z zastosowaniem chemioterapii	199	0,600
<i>Slovacek 2009</i>	Chore z mBC leczone paliatywnie (radioterapia paliatywna; chemioterapia paliatywna; leczenie objawowe)	41	0,550
<i>Färkkilä 2011</i>	Chore z rakiem piersi w fazie opieki terminalnej	16	0,514
<i>Färkkilä 2014</i>	Chore w końcowym stadium mBC poddane opiece paliatywnej (bez chemioterapii i radioterapii) w ramach hospicjum lub pacjenci, którzy umarli w ciągu 6 miesięcy od wypełnienia kwestionariusza HRQL	25	0,447
Średnia ważona		Suma = 281	0,574

Wartość użyteczności w stanie „Przeżycie po progresji” oszacowano na **0,574**.

Podsumowanie przyjętych w analizie podstawowej użyteczności przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w wariacie podstawowym analizy.

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Przed progresją choroby (ramię talazoparybu)	■	EMBRACA (dane poufne od Wnioskodawcy)
Przed progresją choroby (ramię standardowej CTH)	■	EMBRACA (dane poufne od Wnioskodawcy)
Po progresji choroby	0,547	Średnia ważona z badań <i>Lee 2010, Slovaczek 2009, Färkkilä 2011, Färkkilä 2014</i>
Zgon	0,000	Założenie własne

W ramach analizy uwzględniono również obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia talazoparybem i standardową chemioterapią. Źródłem oszacowania obniżenia użyteczności były publikacje *Lloyd 2006* i *Lloyd 2008*, wykorzystane również w modelu globalnym dostarczonym przez Wnioskodawcę. Przyjęto arbitralne założenie, że obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego będzie utrzymywało się przez 2 tygodnie.

Wartości obniżenia użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Wartości obniżenia użyteczności stanu zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło
Anemia	-0,297	Lloyd 2008
Biegunka	-0,103	Lloyd 2006
Zmęczenie	-0,115	Lloyd 2006
Leukopenia	-0,150	Założenie własne: jak neutropenia
Neutropenia	-0,150	Lloyd 2006
Trombocytopenia	-0,150	Założenie własne: jak neutropenia
Wymioty	-0,103	Lloyd 2006

Łączne obniżenie użyteczności obliczono jako iloraz częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w obu ramionach modelu (Rozdział 5.6.3, str. 42) oraz obniżenia specyficznego dla tego zdarzenia. Naliczono je jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 26. Całkowite obniżenie jakości życia związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Interwencja	Całkowite obniżenie QALY związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych
Talazoparyb	-0,007 QALY
Standardowa chemioterapia	-0,003 QALY

7 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty lekowe porównywanych interwencji,
- Koszty administracji (podania) leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty związane z dalszym leczeniem po progresji,
- Koszty monitorowania choroby po progresji,
- Koszt testu genetycznego na oznaczenie mutacji w genach BRCA1/2,
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentki, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

7.1 Koszt lekowy ocenianych interwencji

7.1.1 Koszt talazoparybu

Ceny jednostkowe prezentacji leku Talzenna (hurtowa brutto, równa limitowi finansowania w wariantcie bez uwzględnienia RSS [REDACTED] przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w Rozdziale 3. W poniższej tabeli przedstawiono ceny obu prezentacji talazoparybu.

Tabela 27. Ceny jednostkowe produktu Talzenna 840 mg.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Talzenna, 30 kaps. a 1 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Talzenna, 30 kaps. a 0,25 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Talzenna, 30 kaps. a 1 mg	-	-	[REDACTED]	-
Talzenna, 30 kaps. a 0,25 mg	-	-	[REDACTED]	-

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, talazoparyb podawany jest pacjentkom w terapii ciągłej aż do przerwania leczenia z powodu progresji, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub podjęcie przez lekarza lub pacjentkę decyzji o przerwaniu terapii. Zalecana dzienna dawka wynosi 1 mg (*ChPL Talzenna*).

W ramach badania *EMBRACA* wyznaczono relatywną intensywność dawkowania (RDI, z ang. *Relative Dose Intensity*). Wraz z modelem globalnym zostały udostępnione szczegółowe dane z poziomu pacjenta odnoszące się do liczby pacjentów leczonych poszczególnymi dawkami talazoparybu (1,00 mg, 0,75 mg, 0,50 mg i 0,25 mg), które wraz z średnim czasem leczenia poszczególnych pacjentów daną dawką wykorzystano do wyznaczenia udziałów tych dawek.

Tabela 28. Względna intensywność dawkowania talazoparybu.

Dzienna dawka talazoparybu	Odsetek dawek
1,00 mg	■
0,75 mg	■
0,50 mg	■
0,25 mg	■

Średnia dawka talazoparybu wyznaczona na podstawie tego rozkładu wynosi ■ mg/dzień. W modelu koszt terapii lekiem Talzenna wyznaczono bezpośrednio na podstawie rozkładu poszczególnych dawek, obliczając cykliczny (21 dniowy) koszt każdego schematu dawkowania talazoparybu (od 0,25 mg dziennie do 1,00 mg dziennie), a następnie mnożąc go przez odsetek dawek realizowanych z jego wykorzystaniem i sumując tak uzyskane wartości.

Dla schematu o dziennej dawce równej 1,00 mg założono, że będzie on realizowany przy pomocy opakowania Talzenna, 30 kaps. a 1 mg, zaś dla pozostałych schematów wykorzystano cenę opakowania Talzenna, 30 kaps. a 0,25 mg. ■

Tabela 29. Koszt leczenia talazoparybem w przeliczeniu na cykl leczenia.

Dzienna dawka talazoparybu	Koszt za miligram w wykorzystywanej prezentacji ¹⁾	Liczba miligramów na cykl modelu (21 dni)	Koszt terapii na cykl leczenia
1,00 mg	■	21,00 mg	■
0,75 mg	■	15,75 mg	■
0,50 mg	■	10,50 mg	■
0,25 mg	■	5,25 mg	■
■ (średnia dawka)	■	■	■

¹⁾ Dla dawki 1,00 mg/dzień wykorzystano prezentację Talzenna, 30 kaps. a 1 mg, zaś dla pozostałych dawek – Talzenna, 30 kaps. a 0,25 mg.

Obliczony koszt terapii talazoparybem w przeliczeniu na 21-dniowy cykl modelu wynosi ■ w wariantcie analizy uwzględniającym zaproponowany przez Wnioskodawcę ■ oraz ■ w wariantcie bez jego uwzględnienia.

7.1.2 Koszt standardowej chemioterapii

Wybór substancji stosowanych w ramach standardowej chemioterapii w polskiej praktyce klinicznej oparto o przeprowadzone badanie ankietowe, w którym udział wzięło czterech ekspertów klinicznych (onkologów). Szczegółowo metodykę oraz wyniki badania ankietowego przedstawiono w ramach analizy wpływu na budżet (*BIA Talzenna 2021*). Otrzymany poprzez uśrednienie udziałów zaproponowanych przez poszczególnych ekspertów rozkład schematów chemioterapii wykorzystany do oszacowania kosztów w ramieniu komparatora przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Udziały schematów chemioterapii w ramieniu komparatora.

Substancja czynna	Udział w ramieniu standardowej CTH
Kapecytabina	■
Karboplatyna	■
Gemcytabina	■
Winorelbina	■

Wykorzystanie w oszacowaniu kosztów rozkładu dotyczącego rzeczywistej praktyki klinicznej, zamiast rozkładu zgodnego z ramieniem komparatora w badaniu *EMBRACA* ma niewielki oczekiwany wpływ na wyniki analizy, gdyż jak przedstawiono w Rozdziale 10.1 (str. 8584), koszty lekowe standardowej CTH stanowią około 3,3% całkowitych kosztów w ramieniu komparatora oraz zaledwie ■ całkowitych kosztów inkrementalnych. Schematy dawkowania poszczególnych substancji przedstawia kolejna tabela.

Tabela 31. Schematy dawkowania standardowej chemioterapii.

Substancja czynna	Długość cyklu leczenia	Dawka na podanie	Liczba podań na cykl	Liczba miligramów substancji czynnej na cykl modelu (21 dni)
Kapecytabina	21 dni	1 250 mg/m ² p.c. (2 250 mg)	28	63 000 mg
Karboplatyna	21 dni	900 mg	1	900 mg
Gemcytabina	21 dni	1 250 mg/m ² p.c. (2 250 mg)	2	4 500 mg
Winorelbina	21 dni	25 mg/m ² p.c. (45 mg)	3	135 mg

Powierzchnię ciała określono w oparciu o charakterystyki wejściowe pacjentów w badaniu *EMBRACA* (Tabela 14, str. 36).

Ceny jednostkowe za miligram substancji czynnej wyznaczono na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. Wykorzystano dane za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r. (DGL 29/11/2021).

Przyjęta w analizie cena za miligram została obliczona jako średnia arytmetyczna cen średnich z 2021 roku (od stycznia do września).

Tabela 32. Średni koszt rozliczenia substancji stosowanych w standardowej CTH (DGL 29/11/2021).

Substancja czynna	sty.21	lut.21	mar.21	kwi.21	maj.21	cze.21	lip.21	sie.21	wrz.21	średnia
Kapcytabina	0,0052 zł	0,0052 zł	0,0050 zł	0,0047 zł	0,0047 zł	0,0046 zł	0,0044 zł	0,0041 zł	0,0039 zł	0,0047 zł
Gemcytabina	0,0477 zł	0,0475 zł	0,0477 zł	0,0480 zł	0,0478 zł	0,0474 zł	0,0466 zł	0,0472 zł	0,0460 zł	0,0473 zł
Winorelbina	2,0984 zł	2,1017 zł	2,0176 zł	2,1041 zł	2,1035 zł	2,0889 zł	2,0513 zł	2,0539 zł	2,0437 zł	2,0737 zł
Karboplatyna	0,2231 zł	0,2195 zł	0,2174 zł	0,2172 zł	0,2170 zł	0,2163 zł	0,2159 zł	0,2157 zł	0,2147 zł	0,2174 zł

Również dla ramienia chemioterapii z wyboru lekarza badania *EMBRACA* dostępne były dane dotyczące względnej intensywności dawkowania (RDI, z ang. *Relative Dose Intensity*) w postaci średniej RDI dla każdej z substancji (dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym). RDI dla karboplatyny oszacowano w oparciu o badania *TNT* (*Tutt 2018*), przy założeniu, że podana w publikacji mediana jest w przybliżeniu równa średniej. Przyjęte w analizie RDI przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33. Względna intensywność dawkowania poszczególnych substancji w ramieniu komparatora (*EMBRACA, Tutt 2018*).

Substancja czynna	Względna intensywność dawkowania (RDI)
Kapcytabina	■
Karboplatyna	94%
Gemcytabina	■
Winorelbina	■

Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (21 dni) obliczono mnożąc liczbę miligramów substancji potrzebną do planowanego leczenia (Tabela 31) przez względną intensywność dawkowania (Tabela 33) i następnie przez średni koszt za miligram (Tabela 32). Średni koszt dla ramienia komparatora wyznaczono ważąc koszty poszczególnych schematów ich udziałami (Tabela 30).

Tabela 34. Zestawienie kosztów standardowej chemioterapii na cykl modelu.

Substancja czynna	Zapotrzebowanie na cykl modelu (21 dni)	RDI	Średni koszt za miligram	Koszt terapii na cykl modelu (21 dni)	Udział w ramieniu komparatora	Ważony koszt
Kapecytabina	63 000 mg	■	0,0047 zł	■	■	208,18 zł
Karboplatyna	900 mg	94%	0,2174 zł	183,94 zł	■	
Gemcytabina	4 500 mg	■	0,0473 zł	■	■	
Winorelbina	135 mg	■	2,0737 zł	■	■	

Cykliczny koszt naliczany w każdym cyklu modelu, w którym trwa leczenie pierwszej linii w ramieniu komparatora oszacowano na **208,18 zł**.

7.2 Koszt administracji (podania) leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do DGL 190/2021) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia” (zał. 1e do DGL 72/2021), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 35. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego lub chemioterapii raka piersi.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy
Katalog świadczeń i zakresów- leczenie szpitalne- programy lekowe (zał. 1k do DGL 190/2021)		
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy
Katalog świadczeń podstawowych- leczenie szpitalne – chemioterapia (zał. 1e do DGL 72/2021)		
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00
5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00

Spśród uwzględnionych w analizie terapii talazoparyb oraz kapecytabina podawane są pacjentce w formie doustnej, zaś karboplatyna, gemcytabina i winorelbina w formie infuzji dożylnych. Przyjęto zatem następujące założenia dotyczące sposobu rozliczania administracji tych leków:

- Dla terapii w formie doustnej: rozliczona będzie pojedyncza wizyta ambulatoryjna, w trakcie której pacjentka otrzyma pierwsze opakowanie leku i zostanie poinstruowana co do sposobu jego stosowania. Kolejne wydania leku będą już pokrywać się z regularnymi wizytami w ramach monitorowania przebiegu terapii i w modelu nie naliczano dodatkowo ich kosztu. W przypadku talazoparybu stosowanego w ramach programu lekowego, pierwsza wizyta związana z wydaniem leku zostanie rozliczona przy pomocy świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o koszcie jednostkowym **108,16 zł**, zaś w przypadku kapecytabiny będzie to świadczenie „podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” o koszcie **181,00 zł**;
- Dla terapii w formie infuzji dożylnych: każdorazowe podanie będzie wiązało się z rozliczeniem hospitalizacji, w trakcie której pacjentka otrzyma wlew leku i będzie monitorowana w celu wykrycia zdarzeń niepożądanych (np. reakcji w miejscu infuzji). Świadczeniem służącym do rozliczenia tej hospitalizacji będzie świadczenie „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o koszcie jednostkowym **390,00 zł**.

Tabela 36 przedstawia zestawienie kosztów administracji na cykle modelu (21 dniowe), w których odbywa się leczenie.

Tabela 36. Koszt podania leków na cykl modelu.

Interwencja	Koszt administracji w pierwszym cyklu	Koszt administracji w kolejnych cyklach
Talazoparyb	108,16 zł	0,00 zł

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

Interwencja	Koszt administracji w pierwszym cyklu	Koszt administracji w kolejnych cyklach
Standardowa CTH ¹⁾	486,54 zł	418,17 zł

¹⁾ Średnia ważona udziałami poszczególnych schematów.

7.3 Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia talazoparybem w programie lekowym rozliczane będą przy pomocy ryczałtu diagnostycznego. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (*APD Talzenna 2021*) jest zbliżony do zakresu diagnostyki w przypadku leczenia chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z wykorzystaniem trastuzumabu emtanzyna w ramach istniejącego programu „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” (zał. B.9 do *MZ 21/10/2021*). Wysokość ryczałtu diagnostycznego w tym programie wynosi **3 273 zł** (*DGL 190/2021*).

Jedyną istotną różnicą pomiędzy oboma zakresami świadczeń jest wymagane dodatkowe określenie mutacji w genach BRCA1/2 w ramach wnioskowanego programu lekowego dla talazoparybu. W związku z tym, do kwoty rocznego ryczałtu za diagnostykę w ramach programu B.9 doliczono odrębnie koszt badania genetycznego mutacji BRCA1/2, otrzymując w ten sposób szacowaną wysokość ryczałtu diagnostycznego we wnioskowanym programie lekowym. Koszt pojedynczego badania genetycznego oszacowano na **1 297,92 zł**, zgodnie z wyceną jednostkową świadczenia „Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” (zał. 1c do *DSOZ 38/2019*). Założono jednocześnie, że będzie ono przeprowadzane wyłącznie u pacjentów diagnozowanych w stadium pierwotnie przerzutowym, u których nie została przeprowadzona diagnostyka na wcześniejszych etapach choroby – status BRCA1/2 jest ważnym biomarkerem prognostycznym (*Walsh 2016*), dlatego też u pozostałych pacjentek bardzo prawdopodobnym jest jego określenie na wcześniejszych etapach leczenia. Na podstawie oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzonego w ramach analizy wpływu na budżet (*BIA Talzenna 2021*) ustalono, że około **45,74%** pacjentek wchodzących w skład populacji docelowej będzie diagnozowane w stadium pierwotnie przerzutowym. Odstek ten uzyskano dzieląc liczbę pacjentek pierwotnie w stadium IV przez łączną liczbę pacjentek pierwotnie w stadium IV oraz po nawrocie w przypadku pierwotnej diagnozy we wcześniejszych stadiach ($45,74\% = 3\,053 / (3\,053 + 3\,622)$), zob. oszacowanie liczebności populacji docelowej w *BIA Talzenna 2021*).

W kolejnej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania ryczałtu diagnostycznego w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 37. Wycena rocznego ryczaftu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi talazoparybem.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy	Odsetek pacjentek, u których rozliczane jest świadczenie
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego HER2+ raka piersi	3 273,00 zł	100%
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 297,92 zł	45,74%
Łączna szacunkowa wysokość ryczaftu diagnostycznego		3 866,70 zł	
Koszt na cykl modelu (21 dni)		222,32 zł	

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentów w programie. W przeliczeniu na 21 dniowy cykl modelu, koszt ten wynosi **222,32 zł**.

W przypadku komparatora (standardowej CTH) przyjęto, że koszty monitorowania leczenia będą rozliczane poprzez świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia” (zał. 1j do *DGL 72/2021*), z częstotliwością co miesiąc. Miesięczny koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii wynosi 270,40 zł, co odpowiada kwocie **186,56 zł** w przeliczeniu na 21-dniowy cykl modelu

Tabela 38. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (*DGL 72/2021*).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena / miesiąc
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł

Oprócz kosztów monitorowania leczenia, w ramieniu komparatora uwzględniono również koszty diagnostyki, w szczególności okresowej oceny progresji choroby. Założono, że raz na trzy miesiące u pacjentek rozliczona będzie pojedyncza wizyta specjalistyczna (świadczenie „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, zał. 1 do *DSOZ 129/2021*) w ramach której przeprowadzany jest wywiad i wymagane badania diagnostyczne, zaś co pół roku przeprowadzana jest tomografia komputerowa (świadczenie „TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego”, zał. 1b do *DSOZ 88/2019*).

Łączne zestawienie kosztów diagnostyki i monitorowania w ramieniu standardowej chemioterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w trakcie standardowej chemioterapii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenie	Wycena jednostkowa	Częstotliwość	Koszt na cykl modelu (21 dni)
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł	Raz na miesiąc	186,56 zł
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 zł	Raz na trzy miesiące	10,12 zł
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192,00 zł	Raz na pół roku	22,08 zł
łącznie koszt				218,76 zł

Koszty diagnostyki i monitorowania przedstawione w Tabeli 37 i Tabeli 39 uwzględniano w każdym cyklu modelu, proporcjonalnie do odsetka pacjentek znajdujących się w stanie przed progresją choroby.

W stanie po progresji choroby, w którym pacjenci będą otrzymywać kolejne linie leczenia (szczegóły omówiono w Rozdziale 7.6, str. 71) przyjęto analogiczne założenia jak w ramieniu standardowej CTH będącej komparatorem dla wnioskowanej interwencji. Oznacza, to że po progresji choroby, w obu ramionach modelu naliczany jest cykliczny koszt w wysokości **218,76 zł** związany z diagnostyką oraz monitorowaniem leczenia po progresji choroby.

7.4 Koszty leczenia skojarzonego

W modelu uwzględniono również koszty leczenia skojarzonego, któremu poddawani byli pacjenci w ramach badania *EMBRACA*. Na leczenie to składają się transfuzję krwi oraz koncentratu krwinek płytkowych, a także leczenie immunostymulantami – w jego ramach uwzględniono koszt leku filgrastim.

Zgodnie z protokołem badania *EMBRACA* w przypadku chwilowego przerwania podawania talazoparybu, przed wznowieniem leczenia u pacjentki koniecznym było przetoczenie krwi. Zgodnie z danymi otrzymanymi od Wnioskodawcy wraz z modelem globalnym (dane poufne) u [REDACTED] pacjentek w ramieniu talazoparybu oraz u [REDACTED] pacjentek w ramieniu CTH doszło do przetoczenia krwi, przy czym u pacjentek w ramieniu talazoparybu przetoczono średnio [REDACTED] jednostek koncentratu, zaś w ramieniu CTH [REDACTED] jednostek. Koszt przetoczenia jednej jednostki krwi oszacowano na **186 zł**, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2020 r. (MZ

23/07/2021). Oprócz przetoczenia krwinek czerwonych, u [] pacjentek w ramieniu talazoparybu koniecznym było również przetoczenie krwinek płytkowych, przy czym średnio otrzymały one [] dawki. Koszt pojedynczej dawki terapeutycznej oszacowano na **558,60 zł** (dawka terapeutyczna ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej, MZ 23/07/2021).

Tabela 40. Koszty przetoczenia krwi w ramionach talazoparybu i standardowej CTH.

	Średnie zapotrzebowanie w badaniu EMBRACA	Zapotrzebowanie miesięczne ¹⁾	Koszt jednostkowy	Odsetek pacjentów wymagających przetoczenia	Koszt miesięczny	Koszt na cykl modelu (21 dniowy)
Przetoczenie krwinek czerwonych	[] jednostek (średnia z obu ramion)	[] jednostek	186,00 zł	Talazoparyb:	[]	[]
				CTH:	[]	[]
Przetoczenie krwinek płytkowych	[] dawki	[] dawek	558,60 zł	Talazoparyb:	[]	[]
				CTH:	[]	[]

¹⁾ Obliczone na podstawie mediany czasu trwania obserwacji w stanie PFS w badaniu (11,2 miesiący).

Łączy koszt świadczeń związanych z przetoczeniem krwi w ramieniu talazoparybu oszacowano na []/cykl modelu oraz []/cykl modelu w ramieniu standardowej CTH.

Drugim uwzględnionym rodzajem leczenia skojarzonego była terapia immunostymulantami. W ramach badania *EMBRACA* stosowany był preparat filgrastim, w terapii ciągłej u [] pacjentek w ramieniu talazoparybu oraz [] pacjentek w ramieniu standardowej chemioterapii. Zalecane dawkowanie filgrastimu wynosi 0,5 mln j.m./kg masy ciała pacjenta (*ChPL Nivestim*). Założono, że terapia będzie trwać przez zalecane 14 dni, a na potrzeby wyznaczenia kosztu na cykl modelu, przyjęto że przeciętny okres obserwacji wyniósł 11,2 miesiący (mediana w badaniu *EMBRACA*). Koszt leczenia immunostymulantami uwzględniono również w okresie po progresji choroby, przyjmując następujące założenia:

- Pacjentki będą leczone w kolejnych liniach leczone przez cały okres po progresji choroby,
- Leczenie immunostymulantami wymagane będzie u [] pacjentek (jak w ramieniu CTH),
- Przyjęto, że leczenie będzie trwać zalecane 14-dni, koszt cykliczny obliczono zakładając, że czas trwania leczenia w kolejnych liniach wyniesie po 11,2 miesiący (mediana czasu obserwacji w badaniu *EMBRACA*).

Koszty leczenia immunostymulującego podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 41. Cykliczny koszt leczenia immunostymulującego w przeliczeniu na cykl modelu.

Stan modelu	Dzienna dawka	Częstość podań na miesiąc ¹⁾	Koszt jednostkowy za 1 mln. j.m substancji czynnej ²⁾	Odsetek pacjentek, u których wymagane jest leczenie	Koszt miesięczny	Koszt na cykl modelu (21 dniowy)
Przed progresją – ramię talazoparybu				■	■	■
Przed progresją – ramię CTH	34,75 mln j.m.	1,3	0,9029 zł	■	■	■
Po progresji				■	■	■

¹⁾ Obliczona przy założeniu, że wymagana ilość dni leczenia immunostymulantami wyniesie 14 dni (1 podanie dziennie), zaś średni czas trwania leczenia w każdej linii wyniesie 11,2 miesiący (jak mediana czasu obserwacji w stanie PFS w badaniu *EMBRACA*), według wzoru: $1,3 = 14 / 11,2$

²⁾ Średni ważony koszt rozliczenia 1 mln. j.m. substancji czynnej filgrastim za okres 01.2021-09.20201 (*DGL 29/11/2021*).

Całkowity koszt leczenia skojarzonego, na który składają się koszty przetoczenia krwi oraz leczenia immunostymulującego w przeliczeniu na cykl modelu przedstawiono w Tabela 42.

Tabela 42. Całkowity koszt leczenia skojarzonego w przeliczeniu na cykl modelu.

Stan modelu	Koszt na cykl modelu (21 dni)
Przed progresją – ramię talazoparybu	■
Przed progresją – ramię CTH	■
Po progresji	■

7.5 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w badaniu *EMBRACA*. Uwzględniono najczęstsze zdarzenia niepożądane, jako generujące największy wpływ na wydatki płatnika – zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3 lub cięższym wymagają specjalistycznego leczenia (*Potemski 2015*), co znajduje przełożenie na koszty leczenia pacjenta.

Koszt leczenia przypadający na pojedynczy epizod oszacowano poprzez przypisanie każdemu ze zdarzeń kosztu hospitalizacji w odpowiedniej Jednorodnej Grupie Pacjentów. Wycenę hospitalizacji dla roku 2020 zaczerpnięto z elektronicznego systemu statystyk NFZ (portal *statystyki.nfz.gov.pl*). Poniższa tabela przedstawia koszty leczenia pojedynczego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.

Tabela 43. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego	Źródło danych
Anemia	592,37 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP „S07. Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni”
Biegunka	1 783,61 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP „F46. Choroby jamy brzusznej”
Zmęczenie	1 562,24 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP „E71. Omdlenie i zapaść”
Leukopenia	592,37 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP „S07. Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni”
Neutropenia	592,37 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP „S07. Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni”
Trombocytopenia	592,37 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP „S07. Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni”
Wymioty	1 783,61 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP „F46. Choroby jamy brzusznej”

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstości występowania poszczególnych zdarzeń opisane w Rozdziale 5.6.3 wyznaczono średni całkowity koszt leczenia AEs u jednej pacjentki w ramieniu interwencji (talazoparyb) oraz komparatora (chemioterapia).

Tabela 44. Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczone w modelu.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
Talazoparyb	535,88 zł
Standardowa CTH	470,50 zł

Powyższy koszt naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

7.6 Koszt dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby

Koszty leczenia systemowego zaawansowanego raka piersi w kolejnych liniach (tj. po progresji choroby w trakcie terapii porównywanymi interwencjami) oszacowano w oparciu strukturę dalszego leczenia pacjentek uczestniczących w badaniu *EMBRACA*. W ramach badania *EMBRACA* u części pacjentek w kolejnej linii leczenia zastosowano schematy nier refundowane w Polsce (np. erybulina, olaparyb) lub których zastosowanie w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia odbywać się będzie na etapach

poprzedzających zastosowanie wnioskowanej interwencji (np. leczenie hormonalne z wykorzystaniem fulwestrantu, letrozolu czy palbocyklibu). Udziały schematów, które nie są refundowane w Polsce przeniesiono na substancje podlegające refundacji, odpowiednio:

- Udziały erybuliny rozdzielono z zachowaniem proporcji pomiędzy pozostałe chemioterapeutyki stosowane w badaniu *EMBRACA* (kapecytabinę, gemcytabinę oraz winorelbinę),
- Udziały olaparybu przypisano karboplatynie, którą część ekspertów w przeprowadzonym badaniu ankietowym uznało za obecny standard leczenia (*BIA Talzenna 2021*).

Udziały schematów nacelowanych na leczenie pacjentek z nowotworem hormonozależnym (fulwestrantu, letrozolu i palbocyklibu) wyzerowano, bez przenoszenia ich na inne opcje terapeutyczne – jest to równoważne założeniu, że będą one stosowane na etapach poprzedzających leczenie talazoparybem, które w ramach zapisów proponowanego programu lekowego może odbywać się na dowolnym etapie choroby zaawansowanej, ale po wcześniejszej chemioterapii.

Udziały poszczególnych terapii kolejnej linii leczenia w ramionach talazoparybu i standardowej chemioterapii przedstawiono w poniższej tabeli. Łączne udziały wynoszą powyżej 100%, gdyż niektóre z wymienionych substancji były stosowane w terapii skojarzonej.

Tabela 45. Udziały kolejnej linii leczenia w zależności od ramienia modelu.

Schemat leczenia kolejnej linii	Ramię talazoparybu	Ramię standardowej CTH
Kapecytabina ¹⁾	■	■
Gemcytabina ¹⁾	■	■
Winorelbina ¹⁾	■	■
Karboplatyna ²⁾	■	■
Cisplatyna	■	■
Cyklofosfamid	■	■
Paklitaksel	■	■

¹⁾ Pomiędzy kapecytabinę, gemcytabinę oraz winorelbinę rozdzielono również udziały przypisane w badaniu *EMBRACA* erybulinie (■ w ramieniu talazoparybu oraz ■ w ramieniu CTH). Zachowano przy tym oryginalną proporcję udziałów poszczególnych schematów.

²⁾ Karboplatynie przydzielono również udziały przypisane w badaniu *EMBRACA* olaparybowi (■ w ramieniu talazoparybu oraz ■ w ramieniu CTH).

Ceny jednostkowe za miligram substancji czynnej wyznaczono na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r. (*DGL 29/11/2021*).

Przyjęta w analizie cena za miligram została obliczona jako średnia arytmetyczna cen średnich z 2021 roku (od stycznia do września).

Tabela 46. Średni koszt rozliczenia substancji stosowanych w kolejnej linii leczenia (DGL 29/11/2021).

Substancja czynna	sty.21	lut.21	mar.21	kwi.21	maj.21	cze.21	lip.21	sie.21	wrz.21	średnia
Kapecytabina	0,0052 zł	0,0052 zł	0,0050 zł	0,0047 zł	0,0047 zł	0,0046 zł	0,0044 zł	0,0041 zł	0,0039 zł	0,0047 zł
Gemcytabina	0,0477 zł	0,0475 zł	0,0477 zł	0,0480 zł	0,0478 zł	0,0474 zł	0,0466 zł	0,0472 zł	0,0460 zł	0,0473 zł
Winorelbina	2,0984 zł	2,1017 zł	2,0176 zł	2,1041 zł	2,1035 zł	2,0889 zł	2,0513 zł	2,0539 zł	2,0437 zł	2,0737 zł
Karboplatyna	0,2231 zł	0,2195 zł	0,2174 zł	0,2172 zł	0,2170 zł	0,2163 zł	0,2159 zł	0,2157 zł	0,2147 zł	0,2174 zł
Cisplatyna	0,5168 zł	0,5143 zł	0,5138 zł	0,5118 zł	0,5060 zł	0,5068 zł	0,5074 zł	0,5064 zł	0,5029 zł	0,5096 zł
Paklitaksel	0,3794 zł	0,3702 zł	0,3709 zł	0,3560 zł	0,3535 zł	0,3498 zł	0,3423 zł	0,3482 zł	0,3437 zł	0,3571 zł

W ramach danych DGL NFZ nieudostępniiona została średnia cena za miligram cyklofosfamidu, dlatego jego koszt jednostkowy oszacowano na podstawie odnalezionych danych przetargowych. Serwis internetowy platformazakupowa.pl, na którym ogłaszane są postępowania przetargowe różnych instytucji publicznych i prywatnych, w tym szpitali realizujących świadczenia w ramach kontraktów z NFZ, przeszukano pod kątem postępowań na dostawy leków ogłoszonych i rozstrzygniętych w 2020 roku. Odnaleziono cztery postępowania, w ramach których szpitale zakontraktowały dostawy leku cyklofosfamid (w formie p.o.). Podstawowe informacje dotyczące przetargu i parametrów zamówienia oraz obliczoną na ich podstawie cenę brutto za miligram substancji czynnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Podstawowe dane dotyczące odnalezionych przetargów na dostawy cyklofosfamidu.

Znak postępowania	Substancja czynna	Zamawiający	Jednostka	Liczba jednostek	Wartość brutto zamówienia	Cena brutto jednostki	Cena brutto za miligram substancji czynnej
EZP/20/20	Cyklofosfamid	Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	Opakowanie 50 a 50 mg	50	3 726 zł	74,52 zł	0,0298 zł
ZP-19-146UN	Cyklofosfamid	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	Opakowanie 50 a 50 mg	10	737 zł	73,73 zł	0,0295 zł

Znak postępowania	Substancja czynna	Zamawiający	Jednostka	Liczba jednostek	Wartość brutto zamówienia	Cena brutto jednostki	Cena brutto za miligram substancji czynnej
ZP/PN/02/20/LA/AW	Cyklofosfamid	Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	Opakowanie 50 a 50 mg	60	4 536 zł	75,60 zł	0,0302 zł
ZP/PN/56/12/2019	Cyklofosfamid	Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kottliny Jeleniogórskiej	Opakowanie 50 a 50 mg	30	2 268 zł	75,60 zł	0,0302 zł
Średnia ważona liczbą zakontraktowanych miligramów substancji czynnej cena za miligram cyklofosfamid (p.o.)							0,0300 zł

Wyznaczona na podstawie odnalezionych danych przetargowych efektywna cena cyklofosfamid wynosi **0,0300 zł/mg**.

Schematy dawkowania poszczególnych leków, wraz z oszacowaniem cyklicznego kosztu (na cykl modelu –21 dni), przedstawia Tabela 48.

Tabela 48. Cykliczne koszty dalszego leczenia (koszty substancji czynnych).

Substancja czynna	Dawkowanie ¹⁾	Koszt za miligram substancji czynnej	Koszt / 21 dni
Kapecytabina	Codziennie; 1 250 mg/m ² p.c.	0,0047 zł	293,18 zł
Gemcytabina	Dwukrotnie w 21 dniowym cyklu leczenia; 1 250 mg/m ² p.c.	0,0473 zł	212,99 zł
Winorelbina	Trzykrotnie w 21 dniowym cyklu leczenia; 25 mg/m ² p.c.	2,0737 zł	279,95 zł
Karboplatyna	Jednokrotnie w 21 dniowym cyklu leczenia; 900 mg	0,2174 zł	195,68 zł
Cisplatyna	Jednokrotnie w 21 dniowym cyklu leczenia; 75 mg/m ² p.c.	0,5096 zł	68,79 zł
Paklitaksel	Jednokrotnie w 21 dniowym cyklu leczenia; 260 mg/m ² p.c.	0,3571 zł	92,84 zł
Cyklofosfamid	Codziennie; 200 mg	0,0300 zł	126,19 zł

¹⁾ Powierzchnia ciała = [] (na podstawie badania *EMBRACA*)

Średni cykliczny koszt lekowy kolejnej linii w zależności od ramienia modelu, wyznaczony w oparciu o koszt poszczególnych schematów (Tabela 45, str. 72) oraz ich udział (Tabela 48, str. 74) podsumowuje kolejna tabela.

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Tabela 49. Koszty lekowe kolejnej linii w przeliczeniu na cykl modelu.

Ramię modelu	Koszt lekowy kolejnej linii w przeliczeniu na cykl modelu (21 dni)
Talazoparyb	547,24 zł
Standardowa chemioterapia	455,12 zł

Poza kosztami substancji czynnych uwzględniono również koszty podania leków oraz diagnostyki i monitorowania leczenia.

Koszty administracji (podania leków) oszacowano zgodnie z metodyką opisaną w Rozdziale 7.2 (str. 64). Wszystkie stosowane w kolejnych liniach leczenia substancje refundowane są poza programami lekowymi, dlatego koszty ich administracji rozliczono przy pomocy świadczeń „podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” o koszcie **181,00 zł** (jednorazowo na początku leczenia) w przypadku doustnej drogi podania (kapecytabina, cyklofosfamid) oraz w przypadku leków podawanych w infuzji dożylniej „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o koszcie jednostkowym **390,00 zł** (każdorazowe podanie będzie wiązało się z rozliczeniem hospitalizacji).

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oszacowano analogicznie jak miało to miejsce w okresie przed progresją choroby w ramieniu standardowej CTH – pełny opis przedstawiono w Rozdziale 7.3 (str. 66).

7.7 Koszt opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. W modelu przyjęto, że u wszystkich pacjentek zgon jest poprzedzony intensywną opieką paliatywną. Analogiczne założenia poczyniono również w ocenianej przez AOTMiT analizie ekonomicznej dotyczącej zastosowania rybocyklibu w leczeniu zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych bez nadekspresji HER2 (AE *Kisqali 2017*). Koszt przyjęty w tej analizie oszacowano na 12 638,06 zł na jedną pacjentkę. Na potrzeby niniejszej analizy, koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” za lata 2018-2020 (102,0%, 103,2%, 104,8%). Ostatecznie, koszt opieki terminalnej jednej pacjentki oszacowano na $12\ 638,06\ \text{zł} \times 102,0\% \times 103,2\% \times 104,8\% = \mathbf{13\ 941,89\ \text{zł}}$ (zob. Tabela 50).

Tabela 50. Koszty opieki w stanie terminalnym.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Całkowity koszt opieki w stanie terminalnym	13 941,89 zł	AE Kisqali 2017, z aktualizacją o CPI za lata 2018-2020 Koszt oszacowano jako koszt miesięcznego pobytu pacjentki na oddziale paliatywnym, przyjmując średnią wycenę osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym

Koszt ten naliczono w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie zgonu pacjentki.

8 Walidacja modelu

8.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY)
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,

- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.4 (str. 89).

8.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania talazoparybu we wskazaniu zaawansowanego raka piersi z występowaniem mutacji BRCA1/2 (Rozdział 4, str. 21). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 12, str. 108).

8.3 Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dotyczących rozważanej interwencji (talazoparyb). Walidację zewnętrzną wyników modelu oparto na wynikach generowanych w ramieniu komparatora, które są reprezentatywne dla aktualnie stosowanej praktyki klinicznej.

W ramach szybkiego przeglądu bazy danych Medline (przez Pubmed) odnaleziono dwie publikacje dotyczące wyników retrospektywnych badań obserwacyjnych wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z występowaniem germinalnych mutacji w genach BRCA1/2 (*Houts 2019, Quek 2019*), których najważniejsze charakterystyki podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 51. Charakterystyki badań włączonych do walidacji zewnętrznej modelu

Charakterystyka	<i>Houts 2019</i>	<i>Quek 2019</i>
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne oparte o dane rejestrowe	Retrospektywne badanie obserwacyjne oparte o dane rejestrowe
Źródło danych	<i>Vector Oncology Data Warehouse (USA)</i>	<i>Flatiron Health (USA)</i>
Populacja	Pacjentki z przerzutowym rakiem piersi HER2-z mutacją germinalną w genach BRCA1/2 (N = 114) Wśród nich: <ul style="list-style-type: none"> • Potrójnie ujemny rak piersi (n1 = 57); • Hormonozależny (HR+) rak piersi (n2 = 57). 	Pacjentki z przerzutowym rakiem piersi HER2-z mutacją germinalną w genach BRCA1/2 (N = 225) Wśród nich: <ul style="list-style-type: none"> • Potrójnie ujemny rak piersi (n1 = 64); • Hormonozależny (HR+) rak piersi (n2 = 161).
Punkty końcowe wykorzystane do walidacji modelu	Mediana oraz 1-roczone i 4-letnie odsetki PFS i OS od momentu rozpoczęcia pierwszej linii leczenia	Średnia i mediana OS oraz 1-roczone i 4-letnie odsetki OS od momentu diagnozy choroby przerzutowej,

Tabela 52 przedstawia porównanie wyników modelu z wynikami badań obserwacyjnych oraz badania *EMBRACA* (dla modelu oraz badania *EMBRACA* wyniki dotyczą ramiona komparatora).

Tabela 52. Porównanie wyników modelu z wynikami badań obserwacyjnych.

Źródło	Przeżycie całkowite (OS)				Przeżycie bez progresji (PFS)		
	Mediana	Średnia	1-roczy odsetek	4-letni odsetek	Mediana	1-roczy odsetek	4-letni odsetek
Model ekonomiczny	łącznie: 20,4 m-sc	łącznie: 23,9 m-sc	łącznie: 72,6%	łącznie: 8,7%	łącznie: 5,6 m-sc	łącznie: 19,7%	łącznie: 0,0%
Badanie <i>EMBRACA</i>	łącznie: 19,5 m-sc	-	łącznie: 74,2%	łącznie: 6,8%	łącznie: 5,6 m-sc	łącznie: 19,7%	łącznie: 0,0%
<i>Houts 2019</i>	HR+: 38,4 m-sc TN: 23,4 m-sc	-	HR+: ~95% ¹⁾ TN: ~80% ¹⁾	HR+: ~45% ¹⁾ TN: ~20% ¹⁾	HR+: 12,1 m-sc TN: 6,1 m-sc	HR+: ~50% ¹⁾ TN: ~25% ¹⁾	HR+: ~10% ¹⁾ TN: ~5% ¹⁾
<i>Quek 2019</i>	HR+: 38,0 m-sc TN: 23,4 m-sc łącznie: 34,3 m-sc	HR+: 34,9 m-sc TN: 22,9 m-sc łącznie: 32,2 m-sc	HR+: 92,2% TN: 73,6% łącznie: 87,1%	HR+: 35,6% TN: 21,2% łącznie: 31,9%	-	-	-

¹⁾ Wartość czytana z wykresu

HR+ - rak hormonozależny, TN – rak potrójnie ujemny.

W badaniu *EMBRACA* w ramieniu komparatora 41,7% pacjentek miało nowotwór TN, zaś 58,3% HR+.

Otrzymane wyniki modelowania OS są bardzo bliskie wynikom badania *EMBRACA*, zaś w przypadku PFS – identyczne, gdyż w modelu wykorzystano bezpośrednio krzywe Kaplana-Meiera z badania.

Wyniki obu badań obserwacyjnych w zakresie OS są ze sobą zgodne. Przyjmując, że przeciętna pacjentka rozpoczyna leczenie natychmiast lub w krótkim okresie od momentu zdiagnozowania u niej choroby przerzutowej, definicja punktów końcowych w obu badaniach jest bardzo zbliżona. Na podstawie wyników badań obserwacyjnych oczekuje się zatem, że przeciętny czas przeżycia całkowitego w chorobie przerzutowej wynosi około 34 miesiące (23 miesiące dla pacjentek z rakiem potrójnie ujemnym, 38 miesięcy dla pacjentek z rakiem hormonozależnym), zaś czas przeżycia bez progresji w pierwszej linii waha się od 6 miesięcy dla pacjentek z TNBC do 12 miesięcy z rakiem HR+.

Do badania *EMBRACA* rekrutowane były pacjentki z od 0 do 3 wcześniejszych linii leczenia systemowego w stadium zaawansowanym choroby, przy czym interwencja zastosowana w badaniu była dla nich przeciętnie leczeniem drugiej linii. Nie jest zatem zasadnym bezpośrednio porównywanie wyników badania (i modelu) z odnalezionymi wynikami badań obserwacyjnych, gdyż mierzone są one w innych punktach czasowych. Celem przeprowadzenia przynajmniej przybliżonego porównania do mediany czasu OS z modelu ekonomicznego dodano medianę czasu PFS w pierwszej linii leczenia (*Houts 2019*). Otrzymany przedział od 26,5 do 32,5 miesięcy jest zbliżony do wyników badań obserwacyjnych

(zakres 23,4 do 38,4 miesięcy), należy zatem uznać, że nie ma podstaw do uznania wyników modelu za niezgodne z wynikami badań obserwacyjnych.

Należy jednocześnie podkreślić, że wyniki modelu są wysoce zgodne z wynikami badania *EMBRACA*, o bardzo dużej dojrzałości, co znacząco zmniejsza ryzyko niewłaściwego oszacowania efektywności porównywanych interwencji.

9 Zestawienie parametrów modelu

9.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 53.

Tabela 53. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	<i>AOTMiT 2016</i>
Horyzont czasowy	Dożywni (15 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	21 dni	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	<i>AOTMiT 2016</i>
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	<i>AOTMiT 2016</i>
Próg opłacalności technologii medycznych	166 758 zł/QALY	Trzykrotność PKB na jednego mieszkańca w latach 2017-2019
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek	██████	Dane z poziomu pacjenta badania <i>EMBRACA</i>
Odsetek mężczyzn	███	Dane z poziomu pacjenta badania <i>EMBRACA</i>
Średnia waga	██████	Dane z poziomu pacjenta badania <i>EMBRACA</i>
Średni wzrost	██████	Dane z poziomu pacjenta badania <i>EMBRACA</i>
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████	Obliczona na podstawie średniej wagi i wzrostu pacjentek w badaniu <i>EMBRACA</i>

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS (ramię talazoparybu)	Krzywa parametryczna log-normalna dopasowana do danych z badania z ramienia talazoparybu	EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa OS (ramię standardowej chemioterapii)	Krzywa parametryczna Weibulla dopasowana do danych z badania z ramienia standardowej chemioterapii	EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa PFS (ramię talazoparybu)	Krzywa Kaplana-Meiera z ramienia talazoparybu	EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa PFS (ramię standardowej chemioterapii)	Krzywa Kaplana-Meiera z ramienia standardowej chemioterapii	EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa TTD (ramię talazoparybu)	Krzywa Kaplana-Meiera z ramienia talazoparybu (ograniczona krzywą PFS)	EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Krzywa TTD (ramię standardowej chemioterapii)	Krzywa Kaplana-Meiera z ramienia standardowej chemioterapii (ograniczona krzywą PFS)	EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 16, str. 43)	EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby” w ramieniu talazoparybu		EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby” w ramieniu standardowej chemioterapii		EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Użyteczność w stanie „Po progresji choroby”	0,574	Średnia ważona liczebnością próby z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego odnoszących się do choroby zaawansowanej (w momencie opieki paliatywnej)
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto opakowania leku Talzena		Dane od Wnioskodawcy
		Dane od Wnioskodawcy
Koszt za miligram substancji (standardowa chemioterapia)	<u>Kapecytabina</u> : 0,0047 zł <u>Gemcytabina</u> : 0,0473 zł <u>Winorelbina</u> : 2,0737 zł <u>Karboplatyna</u> : 0,2174 zł	Krocząca średnia ważona średniego kosztu rozliczenia w 2021 roku (DGL 29/11/2021)
Udział poszczególnych substancji w ramieniu komparatora	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 30, str. 62)	Na podstawie oszacowania ekspertów w ramach badania ankietowego

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Względna intensywność dawkowania	Parametr w formie tabelarycznej (Talazoparyb- Tabela 28, str. 61, CTH- Tabela 33, str. 63)	EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę), <i>Tutt 2018</i> (dla karboplatyny)
Koszt pierwszego podania talazoparybu	108,16 zł	<i>DGL 190/2021</i>
Koszt pierwszego podania CTH	181,00 zł	<i>DGL 72/2021</i>
Koszt administracji dożylnych (CTH)	390,00 zł	<i>DGL 72/2021</i>
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia talazoparybem (cykliczny)	222,32 zł/21 dni	Oszacowany ryczałt diagnostyczny w ramach programu lekowego (uwzględniający koszt badania genetycznego mutacji BRCA) (<i>DSOZ 38/2019, DGL 190/2021</i>)
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia chemioterapią (cykliczny)	218,76 zł/21 dni	Oszacowanie własne na podstawie wycen świadczeń (<i>DGL 72/2021, DSOZ 129/2021, DSOZ 88/2019</i>)
Koszt leczenia skojarzonego podczas terapii talazoparybem	13,66 zł/21 dni	Oszacowanie własne na podstawie protokołu badania EMBRACA oraz wyceny świadczeń (<i>MZ 23/07/2021, DGL 05/10/2020</i>)
Koszt leczenia skojarzonego podczas standardowej chemioterapii	6,15 zł/21 dni	Oszacowanie własne na podstawie protokołu badania EMBRACA oraz wyceny świadczeń (<i>MZ 23/07/2021, DGL 05/10/2020</i>)
Koszt leczenia skojarzonego po progresji choroby	4,74 zł/21 dni	Oszacowanie własne na podstawie protokołu badania EMBRACA oraz wyceny świadczeń (<i>MZ 23/07/2021, DGL 05/10/2020</i>)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię talazoparybu)	535,88 zł	Obliczenia własne na podstawie częstotliwości występowania AEs w badaniu EMBRACA oraz wyceny hospitalizacji (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię standardowej CTH)	470,50 zł	Obliczenia własne na podstawie częstotliwości występowania AEs w badaniu EMBRACA oraz wyceny hospitalizacji (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Udziały chemioterapii stosowanych w kolejnej linii leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 45, str. 72)	EMBRACA (Wyniki udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Koszty lekowe kolejnej linii leczenia (cykliczne)	<u>Talazoparyb</u> : 547,24 zł/21 dni <u>Standardowa CTH</u> : 455,12 zł/21 dni	Szczegóły obliczeń przedstawiono w rozdziale 7.6 (str. 71)
Koszt opieki końca życia	13 941,89 zł	<i>AE Kisquali 2017</i>

9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy kierunkowej wybrano parametry, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie (np. stopy dyskonta) lub też z powodu spodziewanego wpływu na wyniki modelu (np. wartości użyteczności).

Celem unifikacji wyników poszczególnych wariantów, która umożliwi porównanie ich wyników między sobą oraz ocenę wrażliwości modelu na zmiany ich wartości parametrom przypisano jednakowe zakresy zmienności:

- W przypadku parametrów mających wpływ na **efekty zdrowotne**, testowano ich wpływ na wyniki modelu przy zmianie wartości o **20%**. Większa zmienność w przypadku tej grupy parametrów mogłaby w niektórych sytuacjach prowadzić do nierealistycznych założeń (np. przekroczenia wartości granicznej równej 1 w przypadku użyteczności stanów zdrowia).
- W przypadku parametrów **kosztowych**, testowano ich wpływ na wyniki modelu przy zmianie wartości o **50%**. Często wartość parametrów jest oszacowywana na podstawie przyjętych założeń, np. dotyczących rozliczenia świadczeń opieki zdrowotnej, przez co w rzeczywistości na niepewność ich wyznaczenia składa się zarówno błąd przypadkowy, jak i niepewność związana z rzeczywistym sposobem rozliczenia danego świadczenia w systemie opieki zdrowotnej – stąd też założono, że w ich przypadku zasadnym będzie przyjęcie szerszego zakresu zmienności.

Tabela 54. Parametry uwzględnione w kierunkowej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Użyteczność w stanie PFS- Talazoparyb	■	■	■	Wartość średnia +/- 20%
2	Użyteczność w stanie PFS- Chemioterapia	■	■	■	Wartość średnia +/- 20%
3	Użyteczność w stanie po progresji	0,574	0,459	0,689	Wartość średnia +/- 20%
4	Koszty opieki końca życia	13 942 zł	6 971 zł	20 913 zł	Wartość średnia +/- 50%
5	Koszty kolejnej linii – Talazoparyb (cykliczne)	1 cykl: 1 242 zł Kolejne: 1 144 zł	1 cykl: 621 zł Kolejne: 572 zł	1 cykl: 1 863 zł Kolejne: 1 716 zł	Wartość średnia +/- 50%

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
6	Koszty kolejnej linii – Chemioterapia (cykliczne)	1 cykl: 1 091 zł Kolejne: 1 036 zł	1 cykl: 546 zł Kolejne: 518 zł	1 cykl: 1 637 zł Kolejne: 1 554 zł	Wartość średnia +/- 50%
7	Stopy dyskontowania	5,0%	0,0%	5,0%	Założenie własne (za AOTMiT 2016)
8	Odsetek pacjentek pierwotnie w stadium przerzutowym	45,7%	22,9%	68,6%	Wartość średnia +/- 50%
9	RDI dla standardowej chemioterapii	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Wartość średnia +/- 20%, z górnym ograniczeniem 100%

Oprócz analizy jednokierunkowej przeprowadzono także analizę wielokierunkową (scenariuszową), w której przyjęto alternatywne założenia, bądź manipulowano wartościami kilku parametrów. Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelowania.

Tabela 55. Scenariuszowa (wielokierunkowa) analiza wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariacie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Skrócony horyzont czasowy	15 lat	10 lat	Założenie własne
S.2	Brak dyskontowania	<u>Stopy dyskonta</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta</u> Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMiT 2016
S.3	Brak ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego	<u>Krzywe OS</u> TALA: Log-normalna CTH: Weibulla	<u>Krzywe OS</u> TALA: Kaplan-Meier CTH: Kaplan-Meier	Wykorzystanie kompletnych krzywych z badania <i>EMBRACA</i>
S.4	Brak uwzględnienia wpływu zdarzeń niepożądanych	Częstotliwość poszczególnych zdarzeń jak w badaniu <i>EMBRACA</i>	Brak uwzględnienia zdarzeń w analizie.	Założenie własne
S.5	Ekstrapolacja krzywej czasu trwania leczenia	<u>Krzywe ToT</u> TALA: Kaplan-Meier CTH: Kaplan-Meier	<u>Krzywe ToT</u> TALA: Wykładnicza ([REDACTED]) CTH: Wykładnicza ([REDACTED])	Alternatywne podejście do modelowania czasu trwania leczenia
S.6	Użyteczności stanów zdrowia z badania <i>TWiST</i>	<u>Użyteczności</u> PFS Talazoparyb: [REDACTED] PFS CTH: [REDACTED] PPS: 0,574	<u>Użyteczności</u> PFS Talazoparyb: 0,660 PFS CTH: 0,660 PPS: 0,427	Badanie <i>TWiST</i> (<i>Sherill 2008</i>)

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.7	Najniższe wartości użyteczności z przeglądu <i>Paracha 2017</i>	<p>Użyteczności</p> <p>PFS Talazoparyb: ██████</p> <p>PFS CTH: ██████</p> <p>PPS: 0,574</p>	<p>Użyteczności</p> <p>PFS Talazoparyb: 0,640</p> <p>PFS CTH: 0,640</p> <p>PPS: 0,447</p>	<p><u>Przed progresją:</u> <i>Zhou 2009</i></p> <p><u>Po progresji:</u> <i>Farkkila 2014</i></p>
S.8	Najwyższe wartości użyteczności z przeglądu <i>Paracha 2017</i>	<p>Użyteczności</p> <p>PFS Talazoparyb: ██████</p> <p>PFS CTH: ██████</p> <p>PPS: 0,574</p>	<p>Użyteczności</p> <p>PFS Talazoparyb: 0,800</p> <p>PFS CTH: 0,800</p> <p>PPS: 0,600</p>	<p><u>Przed progresją:</u> <i>Nichols 2012</i></p> <p><u>Po progresji:</u> <i>Lee 2010</i></p>

9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wybranym parametrom modelu, dla których możliwe było wyznaczenie zakresu zmienności, przypisano odpowiednie rozkłady probabilistyczne: normalny, beta lub gamma. O doborze rozkładu decydował oczekiwany przebieg zmienności danego parametru, przykładowo dla parametrów, których wartości mogą oscylować w zakresie od 0 do 1, takich jak wartości użyteczności stanów zdrowia, przypisywano rozkład beta. W przypadku kiedy nie posiadano danych o zakresie zmienności danego parametru (rozumianego jako błąd standardowy oszacowania), arbitralnie przyjmowano, że wynosi on 20% wartości średniej.

Po przypisaniu odpowiednich rozkładów, w ramach analizy wrażliwości ustawiano model w tryb probabilistyczny, generując ciąg liczb losowych dla każdego parametru, na podstawie którego ustalano wartość danego parametru (według przypisanego mu rozkładu). Wynik każdej iteracji modelu zapisywano, poddając ostatecznej analizie wyniki z 1 000 iteracji modelu.

Zestawienie tabelaryczne rozkładów probabilistycznych przypisanych wybranym parametrom modelu przedstawiono w arkuszu programu Microsoft Excel zawierającym model elektroniczny przy pomocy którego dokonywano obliczeń, stanowiący załącznik do analizy ekonomicznej (zakładka 'Parameters').

10 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentki w ramach leczenia odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń z perspektywy łączonej płatnika oraz pacjentów, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na pojedynczą pacjentkę, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

10.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie zaawansowanego raka piersi, w podziale na główne kategorie.

Tabela 56. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria kosztów	Talazoparyb	Standardowa chemioterapia	Inkrementalne koszty
Koszty lekowe (z uwzg. RSS)	████████		████████
Koszty lekowe (bez uwzg. RSS)	████████	1 451 zł	████████
Koszty administracji	106 zł	2 981 zł	-2 875 zł
Koszty diagnostyki i leczenia skojarzonego	4 088 zł	2 501 zł	1 587 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	535 zł	470 zł	65 zł
Koszty kolejnej linii leczenia	24 680 zł	21 446 zł	3 234 zł
Koszty diagnostyki i leczenia skojarzonego po progresji choroby	4 822 zł	4 625 zł	197 zł
Koszty opieki końca życia	12 346 zł	12 680 zł	-334 zł
Łączne koszty (z uwzg. RSS)	████████		████████
Łączne koszty (bez uwzg. RSS)	████████	46 155 zł	████████

Łączne koszty inkrementalne wynoszą ██████████ (████████ bez uwzględnienia RSS). Wydatki inkrementalne są w znaczącej części generowane przez koszty lekowe talazoparybu, wynoszące ██████████ (████████ bez RSS) w horyzoncie dożywotnim.

Kolejna Tabela 57 przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 57. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria efektów	Talazoparyb	Standardowa chemioterapia	Inkrementalny efekt
Średnia czas przeżycia bez progresji	12,8 miesięcy	8,2 miesięcy	4,6 miesięcy
Średni czas przeżycia całkowitego	30,8 miesięcy	23,9 miesięcy	6,9 miesięcy
Odsetki przeżycia 5-letniego	11,72%	3,56%	8,16%
Uzyskany efekt w postaci lat życia	2,310 LY	1,867 LY	0,443 LY
Uzyskany efekt w postaci QALY	1,497 QALY	1,141 QALY	0,356 QALY

Leczenie z wykorzystaniem talazoparybu prowadzi do osiągnięcia znacznych korzyści klinicznych w postaci przedłużenia mediany czasu PFS o 4,6 miesięcy oraz mediany czasu OS o 6,9 miesięcy. Z perspektywy analizy użyteczności, zastosowanie talazoparybu zamiast standardowej chemioterapii prowadzi do uzyskania wyższego o 31% efektu w postaci lat życia skorygowanych o jakość w wysokości **1,50 QALY (1,14 QALY w ramieniu komparatora)**.

Co warte podkreślenia terapia talazoparybem prowadzi do przedłużenia życia pacjentek, co widoczne jest w inkrementalnym efekcie w postaci dodatkowych lat życia (**0,44 LY**, po uwzględnieniu dyskontowania), a także ponad potrojeniu (z 3,6% do 11,7%) odsetków przeżycia 5-letniego.

10.2 Wyniki analizy podstawowej

10.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 58 przedstawia wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na pojedynczą pacjentkę w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Talzenna.

Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Talazoparyb	Standardowa chemioterapia	Wartość inkrementalna
Koszty lekowe	██████████	1 451 zł	██████████
Pozostałe koszty bezpośrednie	46 578 zł	44 704 zł	1 874 zł
Całkowite koszty	██████████	46 155 zł	██████████
Wynik w postaci QALY	1,497 QALY	1,141 QALY	0,356 QALY
ICUR		██████████	

Zastąpienie standardowej chemioterapii leczeniem talazoparybem wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości ██████████. Głównym źródłem wydatków są koszty lekowe refundacji leku Talzenna (██████████).

W porównaniu do standardowej chemioterapii, leczenie talazoparybem jest interwencją o wyższej skuteczności. Wyniki inkrementalne w postaci lat życia skorygowanych o jakość wyniosły **0,36 QALY**, na co złożyło się zarówno wydłużenie przeżycia bez progresji choroby (średnio o 4,6 miesięcy), jak i przeżycia całkowitego (średnio o 6,9 miesięcy).

Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ i znajduje się ██████████ progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 166 758 zł/QALY. ██████████

10.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na pojedynczą pacjentkę w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Talazoparyb	Standardowa chemioterapia	Wartość inkrementalna
Koszty lekowe	██████████	1 451 zł	██████████
Pozostałe koszty bezpośrednie	46 578 zł	44 704 zł	1 874 zł
Całkowite koszty	██████████	46 155 zł	██████████
Wynik w postaci QALY	1,497 QALY	1,141 QALY	0,356 QALY
ICUR		██████████	

Bez uwzględnienia RSS koszty lekowe Talzenna wzrastają do ██████████. Przekłada się to na wzrost całkowitych wydatków inkrementalnych płatnika o ██████████ w stosunku do wariant z uwzględnieniem RSS, do poziomu ██████████.

W wariantcie bez uwzględnienia RSS wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ ██████████ obowiązującego ustawowo progu opłacalności w wysokości 166 758 zł/QALY.

10.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Talzenna, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (166 758 zł/QALY).

Stosunek cen pomiędzy opakowaniami Talzenna, 30 kaps. a 1 mg oraz Talzenna, 30 kaps a 0,25 mg wyznaczono w oparciu o zaproponowane przez Wnioskodawcę warunki finansowania, ██████████

Wyznaczone ceny progowe przedstawia Tabela 60.

Tabela 60. Wyniki analizy progowej.

Opakowanie	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena zbytu brutto ¹⁾
Talzenna, 30 kaps. a 1 mg	██████████	██████████
Talzenna, 30 kaps. a 0,25 mg	██████████	██████████

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

10.4 Analiza wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- Kierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

10.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, a także scenariusze analizy wielokierunkowej przedstawiono w Rozdziale 9.2 (str. 82). Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z tą przedstawioną wcześniej.

Wyniki analizy progowej przedstawiono odrębnie w Rozdziale 14.3.

10.4.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Kierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 61. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – warianty minimalne.

Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-
1	Użyteczność w stanie PFS - Talazoparyb	████████	46 155 zł	████████	1,35	1,14	0,205	████████	74,0%
2	Użyteczność w stanie PFS - Chemioterapia	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,05	0,444	████████	-19,9%
3	Użyteczność w stanie po progresji	████████	46 155 zł	████████	1,35	1,00	0,347	████████	2,6%
4	Koszty opieki końca życia	████████	39 816 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	0,1%
5	Koszty kolejnej linii – Talazoparyb	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-9,2%
6	Koszty kolejnej linii – Chemioterapia	████████	35 433 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	8,0%
7	Stopy dyskontowania	████████	46 883 zł	████████	1,52	1,15	0,367	████████	-1,9%
8	Odsetek pierwotnie przerzutowych	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-0,2%

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-
9	RDI dla standardowej chemioterapii	████████	45 865 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	0,2%

Tabela 62. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – warianty maksymalne.

Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-
1	Użyteczność w stanie PFS - Talazoparyb	████████	46 155 zł	████████	1,65	1,14	0,507	████████	-29,8%
2	Użyteczność w stanie PFS - Chemioterapia	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,23	0,267	████████	33,0%
3	Użyteczność w stanie po progresji	████████	46 155 zł	████████	1,65	1,28	0,365	████████	-2,5%
4	Koszty opieki końca życia	████████	52 495 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-0,1%
5	Koszty kolejnej linii – Talazoparyb	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	9,3%
6	Koszty kolejnej linii – Chemioterapia	████████	56 881 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-8,0%
7	Stopy dyskontowania	████████	45 452 zł	████████	1,48	1,13	0,345	████████	2,0%
8	Odsetek pierwotnie przerzutowych	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	0,2%
9	RDI dla standardowej chemioterapii	████████	46 377 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-0,2%

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

W jednokierunkowej analizie wrażliwości odnotowano rozrzut wartości ICUR od [redacted] do [redacted] (wartość podstawowa: [redacted]). Zarówno najniższą, jak i najwyższą wartość odnotowano w ramach scenariusza „1. Użyteczność w stanie PFS - Talazoparyb”, co wynikało ze znacznych zmian inkrementalnego efektu zdrowotnego w postaci QALY w tym scenariuszu (wyniósł od 0,21 QALY do 0,51 QALY). Znaczną zmienność odnotowano również w ramach scenariusza „2. Użyteczność w stanie PFS – Chemioterapia” (od [redacted] do [redacted]). W obu tych scenariuszach manipulacja wyłącznie jednym z parametrów dotyczących wartości użyteczności doprowadziła do przyjęcia dosyć skrajnych założeń – np. w wariacie minimalnym prowadzi ona do bardzo niewielkich różnic w użytecznościach pomiędzy stanem przed i po progresji choroby w danym ramieniu modelu.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości przetestowano osiem alternatywnych założeń (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 9.2, str. 82) dotyczących głównych parametrów modelu: dyskontowania, przyjętych modeli parametrycznych ekstrapolacji krzywych przeżycia oraz wartości użyteczności stanów zdrowia. Poniższa tabela przedstawia wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.

Tabela 63. Wyniki analizy scenariuszowej z uwzględnieniem RSS.

Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	[redacted]	46 155 zł	[redacted]	1,50	1,14	0,356	[redacted]	-
1	Horyzont czasowy	[redacted]	46 153 zł	[redacted]	1,47	1,14	0,327	[redacted]	8,0%
2	Brak dyskontowania	[redacted]	50 071 zł	[redacted]	1,62	1,20	0,420	[redacted]	-9,7%
3	Brak ekstrapolacji OS	[redacted]	45 347 zł	[redacted]	1,35	1,12	0,234	[redacted]	47,4%
4	Brak uwzględnienia AEs	[redacted]	45 686 zł	[redacted]	1,50	1,14	0,359	[redacted]	-1,0%

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-
5	Ekstrapolacja krzywej ToT	████████	46 819 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-8,9%
6	Użyteczności z badania TWiST	████████	46 155 zł	████████	1,21	0,94	0,271	████████	31,4%
7	Użyteczności - Paracha 2016 (Min)	████████	46 155 zł	████████	1,22	0,96	0,265	████████	34,2%
8	Użyteczności - Paracha 2016 (Max)	████████	46 155 zł	████████	1,58	1,25	0,335	████████	6,1%

Trzy z rozważanych scenariuszy doprowadziły do istotnych (>10%) zmian wartości ICUR względem analizy podstawowej. Były to scenariusze: „3. Brak ekstrapolacji OS” (wzrost ICUR o 47%), „7. Użyteczności – Paracha 2016 (Min)” (wzrost ICUR o 34%) oraz „6. Użyteczności z badania TWiST” (wzrost ICUR o 31%).

Jak omówiono wcześniej w trakcie opisu danych dotyczących przeżycia całkowitego (zob. Rozdział 5.6.2.2, str. 38) krzywe Kaplana-Meiera w badaniu *EMBRACA* osiągnęły poziom 0% w trakcie obserwacji w badaniu. Teoretycznie oznacza to możliwość wykorzystania ich przebiegu do zamodelowania przeżycia pacjentów, bez konieczności ekstrapolacji przy pomocy modeli parametrycznych, jednakże w praktyce oznaczałoby to przyjęcie, że wszystkie pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi umierają w okresie 5 lat od rozpoczęcia rozważanej linii leczenia. Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentek w momencie włączenia do badania *EMBRACA* (48,1 lat, zob. Rozdział 5.6.1, str. 36) założenie takie uznano za mało realistyczne – wynik w tym wariantcie należy zatem interpretować z dużą ostrożnością.

Pozostałe dwa scenariusze o znacznej zmienności dotyczą alternatywnych zestawów użyteczności stanów zdrowia. W pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę na fakt, że w obu tych scenariuszach przypisano równą wartość użyteczność w okresie przed progresją choroby w obu ramionach modelu. Ocena

Talzena® (talazoparyb)

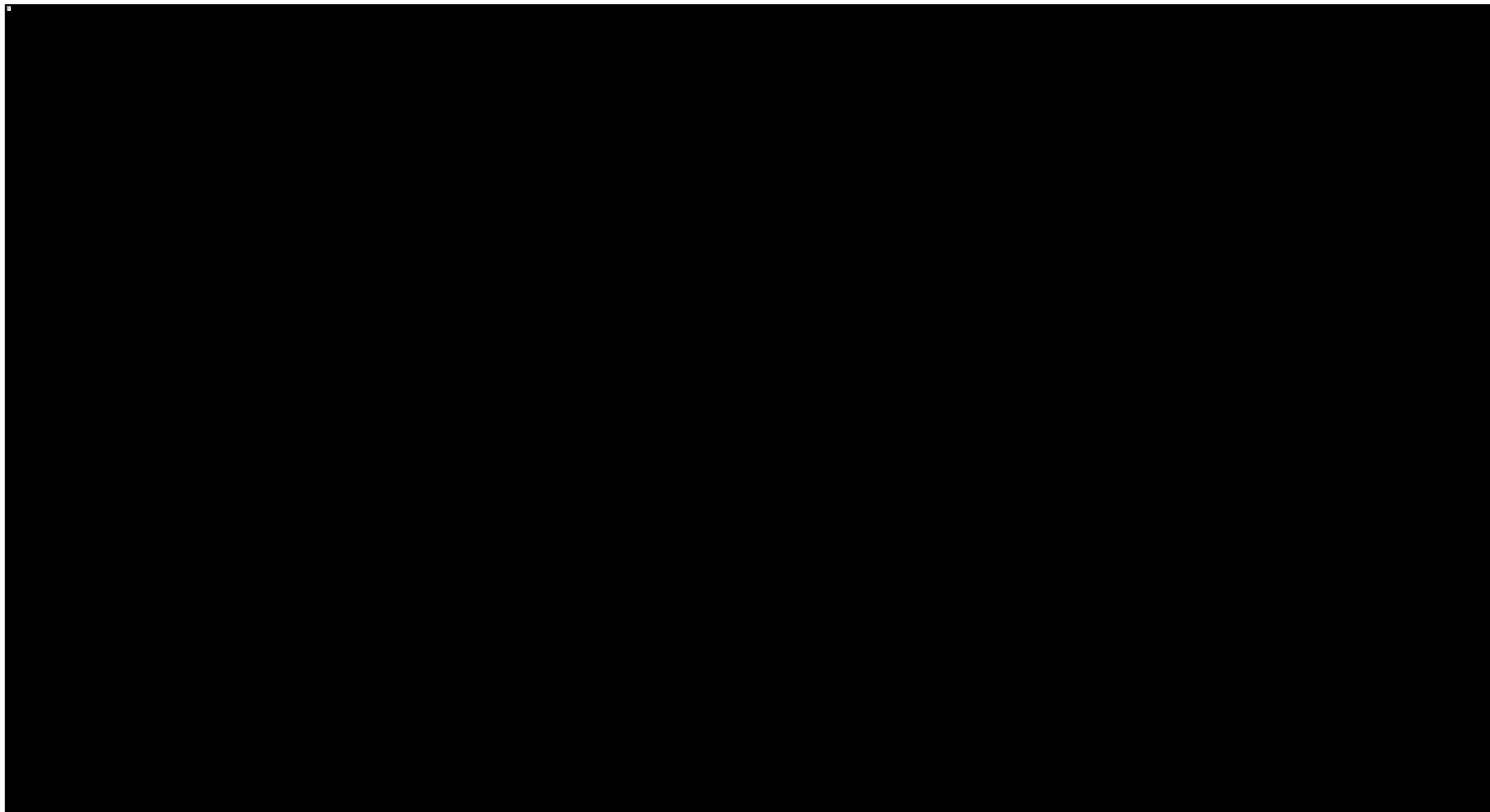
w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

jakości życia pacjentek w badaniu *EMBRACA* jednoznacznie wskazuje, że jest to bardzo konserwatywne założenie – w badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zmianach w stosunku do oceny podstawowej według kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (Talizoparyb +3,0 [95% CI: +1,2 – +4,8], CTH: -5,4 [95% CI: -8,8 – -2,0], $p < 0,001$). Znacząca zmiana wyników w tych scenariuszach jest więc oczekiwana, gdyż przyjęto w nich bardzo konserwatywne założenia.

W pozostałych wariantach nie odnotowano znaczących odchyłań od wyników uzyskanych w ramach analizy podstawowej.

Wykres 10 w sposób graficzny przedstawia zmienność wskaźnika ICUR w ramach testowanych w analizie deterministycznej wariantów skrajnych oraz scenariuszy.

Wykres 10. Wykres tornado: deterministyczna analiza wrażliwości, wariant z uwzględnieniem RSS.



Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

10.4.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Kierunkowa analiza wrażliwości

Podobnie jak w wariancie z RSS, wyniki analizy wrażliwości rozbito na dwie kolejne tabele.

Tabela 64. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – warianty minimalne.

Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-
1	Użyteczność w stanie PFS - Talazoparyb	████████	46 155 zł	████████	1,35	1,14	0,205	████████	74,0%
2	Użyteczność w stanie PFS - Chemioterapia	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,05	0,444	████████	-19,9%
3	Użyteczność w stanie po progresji	████████	46 155 zł	████████	1,35	1,00	0,347	████████	2,6%
4	Koszty opieki końca życia	████████	39 816 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	0,1%
5	Koszty kolejnej linii – Talazoparyb	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-6,4%
6	Koszty kolejnej linii – Chemioterapia	████████	35 433 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	5,6%
7	Stopy dyskontowania	████████	46 883 zł	████████	1,52	1,15	0,367	████████	-2,1%
8	Odsetek pierwotnie przerzutowych	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-0,2%

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	██████	46 155 zł	██████	1,50	1,14	0,356	██████	-
9	RDI dla standardowej chemioterapii	██████	45 865 zł	██████	1,50	1,14	0,356	██████	0,2%

Tabela 65. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – warianty maksymalne.

Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	██████	46 155 zł	██████	1,50	1,14	0,356	██████	-
1	Użyteczność w stanie PFS - Talazoparyb	██████	46 155 zł	██████	1,65	1,14	0,507	██████	-29,8%
2	Użyteczność w stanie PFS - Chemioterapia	██████	46 155 zł	██████	1,50	1,23	0,267	██████	33,0%
3	Użyteczność w stanie po progresji	██████	46 155 zł	██████	1,65	1,28	0,365	██████	-2,5%
4	Koszty opieki końca życia	██████	52 495 zł	██████	1,50	1,14	0,356	██████	-0,1%
5	Koszty kolejnej linii – Talazoparyb	██████	46 155 zł	██████	1,50	1,14	0,356	██████	6,4%
6	Koszty kolejnej linii – Chemioterapia	██████	56 881 zł	██████	1,50	1,14	0,356	██████	-5,6%
7	Stopy dyskontowania	██████	45 452 zł	██████	1,48	1,13	0,345	██████	2,1%
8	Odsetek pierwotnie przerzutowych	██████	46 155 zł	██████	1,50	1,14	0,356	██████	0,2%

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-
9	RDI dla standardowej chemioterapii	████████	46 377 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-0,1%

W wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka kierunek zmian wyników, a także jego uzasadnienie jest analogiczne do przedstawionego dla sytuacji z uwzględnieniem RSS. Z tego powodu w poniższym rozdziale odniesiono się jedynie ogólnie do wyznaczonych wartości.

Wartości ICUR w analizie wrażliwości wyniosły od ██████████ do ██████████ (obie wartości ponownie osiągnięto w ramach scenariusza „2. Użyteczność w stanie PFS – Talazoparyb”).

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wielokierunkowej (scenariuszowej) w wariancie bez uwzględnienia RSS przedstawia poniższa tabela.

Tabela 66. Wyniki analizy scenariuszowej bez uwzględnienia RSS.

Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-
1	Horyzont czasowy	████████	46 153 zł	████████	1,47	1,14	0,327	████████	8,3%
2	Brak dyskontowania	████████	50 071 zł	████████	1,62	1,20	0,420	████████	-10,3%
3	Brak ekstrapolacji OS	████████	45 347 zł	████████	1,35	1,12	0,234	████████	48,9%

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

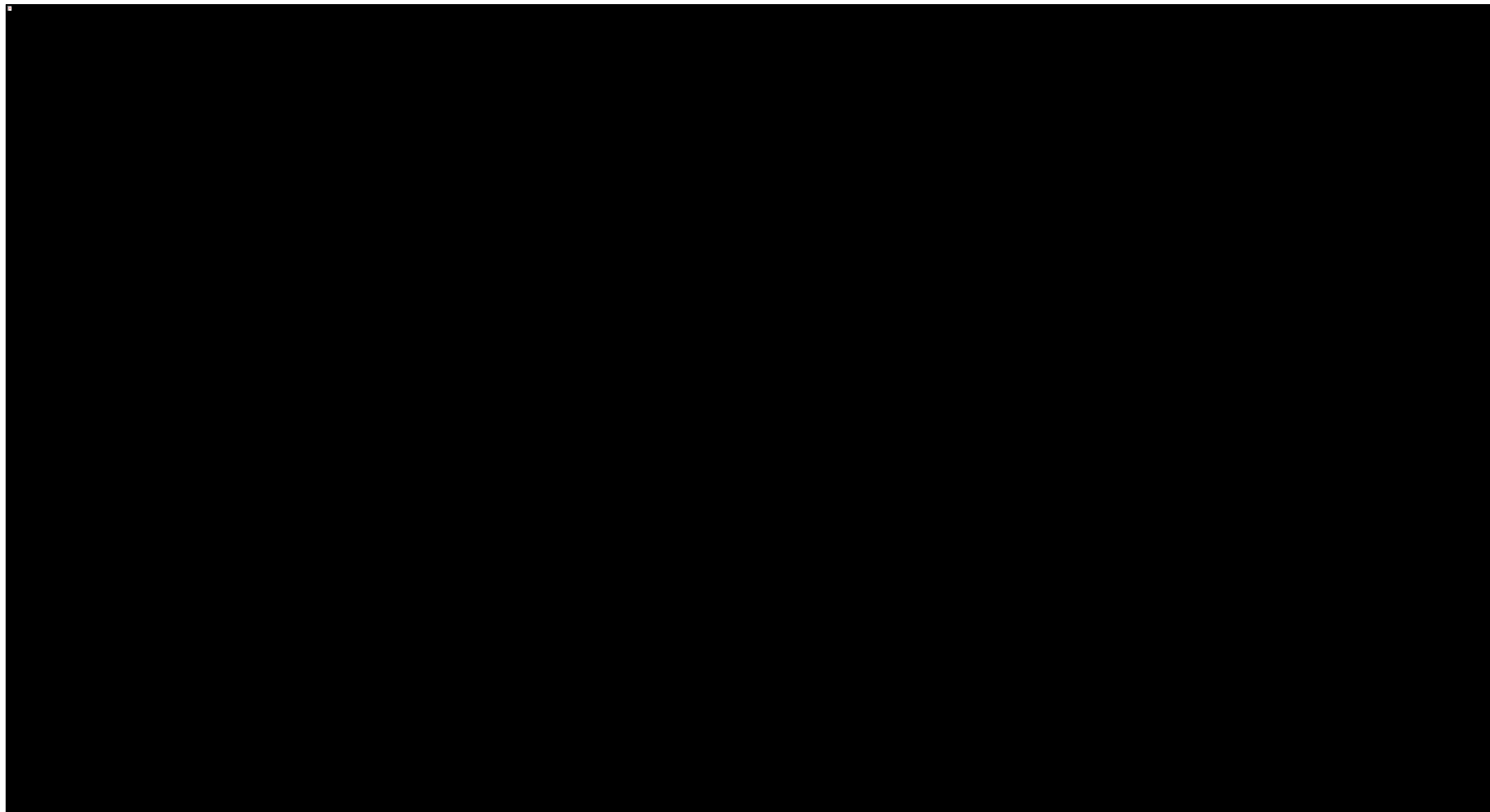
Lp	Zapise wyniki	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR	
		Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Talazoparyb	CTH	Inkrementalne	Wartość	Zmiana
	Analiza podstawowa	████████	46 155 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-
4	Brak uwzględnienia AEs	████████	45 686 zł	████████	1,50	1,14	0,359	████████	-1,0%
5	Ekstrapolacja krzywej ToT	████████	46 819 zł	████████	1,50	1,14	0,356	████████	-8,7%
6	Użyteczności z badania TWiST	████████	46 155 zł	████████	1,21	0,94	0,271	████████	31,4%
7	Użyteczności - Paracha 2016 (Min)	████████	46 155 zł	████████	1,22	0,96	0,265	████████	34,2%
8	Użyteczności - Paracha 2016 (Max)	████████	46 155 zł	████████	1,58	1,25	0,335	████████	6,1%

Najwyższą wartość ICUR (████████) odnotowano w scenariuszu „S.2 Brak ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego”, podobnie jak miało to miejsce w wariancie z uwzględnieniem RSS. Scenariusz „S.1 Brak dyskontowania” cechował się zaś najniższą wartością wskaźnika ICUR (████████), ponownie analogicznie jak w wariancie z RSS. Kolejny Wykres 11 przedstawia w sposób graficzny zmiany wartości wskaźnika ICUR.

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Wykres 11. Wykres tornado: deterministyczna analiza wrażliwości, wariant bez uwzględnienia RSS.



Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

10.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 9.3 (str. 84). Opisane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

10.4.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

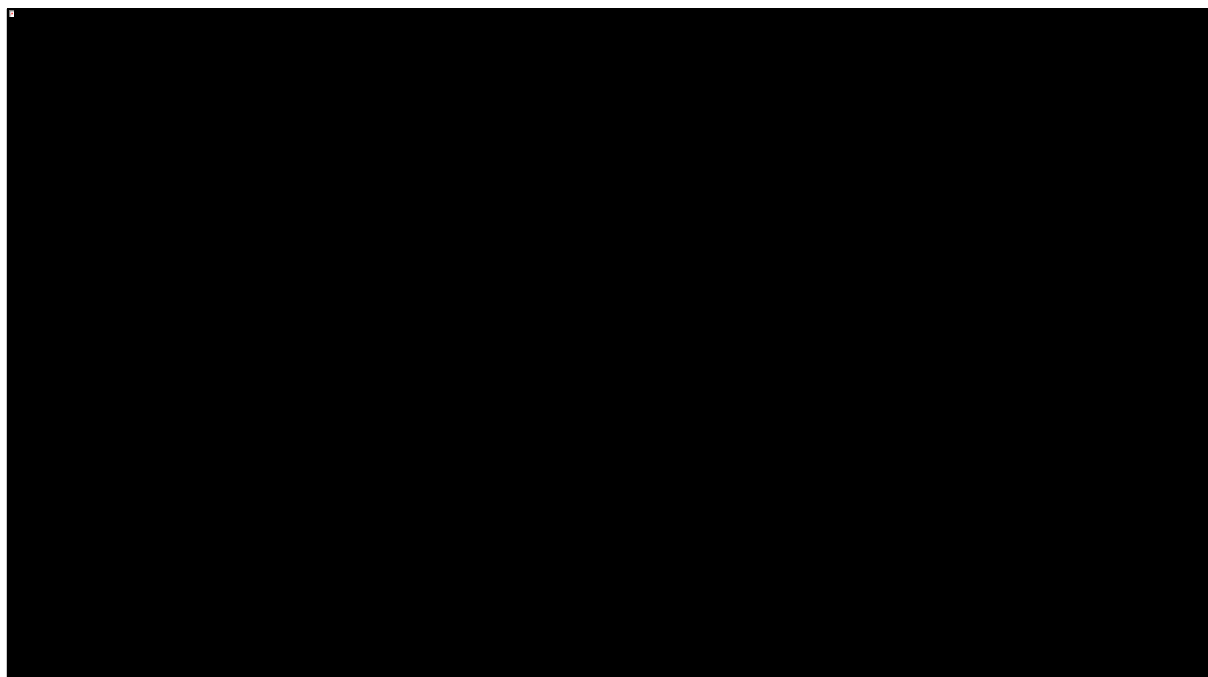
Tabela 67. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Talazoparyb	Standardowa chemioterapia	Inkrementalna wartość
Analiza probabilistyczna			
Średnie całkowite koszty	██████████	44 985 zł	██████████
Średnie efekty zdrowotne	1,503 QALY	1,152 QALY	0,350 QALY
ICUR		██████████	
Analiza deterministyczna (wariant podstawowy)			
Średnie całkowite koszty	██████████	46 155 zł	██████████
Średnie efekty zdrowotne	1,497 QALY	1,141 QALY	0,356 QALY
ICUR		██████████	

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wartość średnia wskaźnika ICUR wyniosła ██████████ i była tym samym wyższa o około 7,7% niż wyznaczona w wariacie podstawowym analizy. Spowodowane to było wzrostem wydatków inkrementalnych o 6,1%, przy jednoczesnym spadku osiągniętych efektów zdrowotnych o 1,5% względem analizy deterministycznej.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.

Wykres 12. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS).



W [REDAKTOWANE] z iteracji wartość ICUR znajdowała się poniżej progu opłacalności w warunkach polskich (166,8 tys. zł/QALY). [REDAKTOWANE] iteracji wskazywało natomiast na ujemne efekty zdrowotne. We wszystkich iteracjach refundacja talazoparybu wiązała się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego.

W Tabeli 68 przedstawiono wybrane charakterystyki empirycznych rozkładów inkrementalnych.

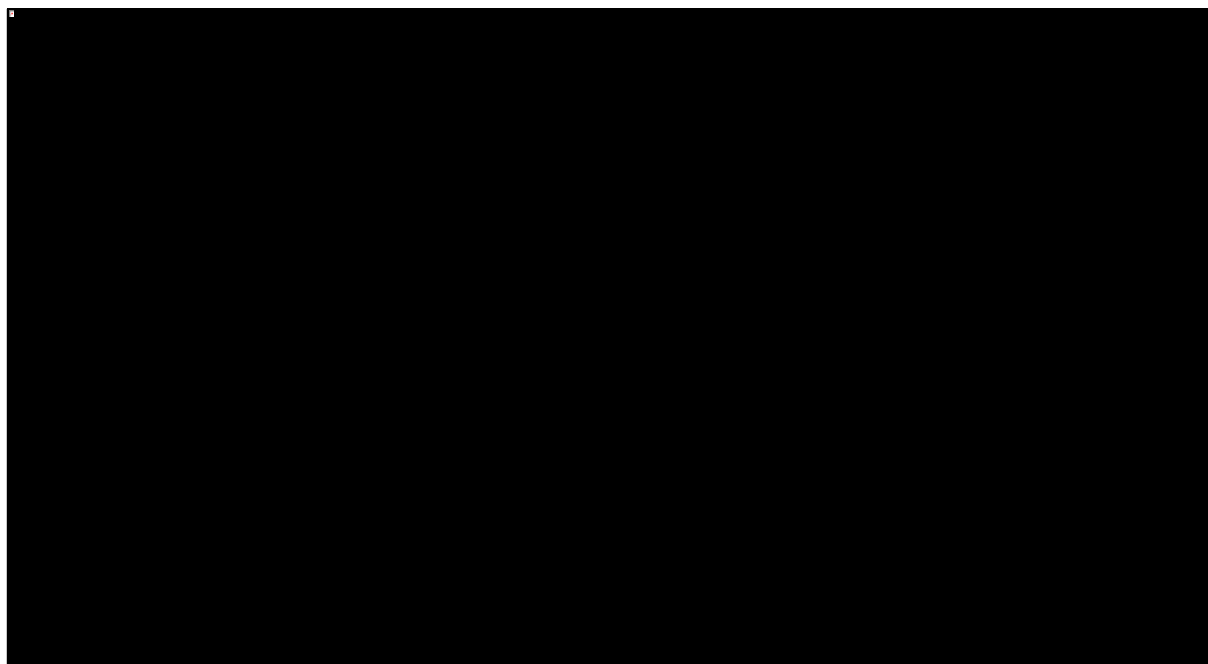
Tabela 68. Wybrane charakterystyki rozkładów empirycznych (wariant z RSS).

Charakterystyka	Empiryczny rozkład inkrementalnych kosztów	Empiryczny rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	[REDAKTOWANE]	0,350 QALY
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	[REDAKTOWANE]	-0,12- 0,76 QALY
Korelacja		0,15

Dolna granica przedziału ufności dla inkrementalnych efektów zdrowotnych (przy obustronnym alfa = 5%) przekroczyła wartość 0, co należy interpretować jako brak istotności statystycznej wyznaczonych w analizie dodatkowych korzyści w postaci QALY.

Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo efektywności kosztów talazoparybu w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 13. Krzywa prawdopodobieństwa efektywności kosztów (wariant z RSS).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł) prawdopodobieństwo kosztowej-opłacalności wnioskowanej interwencji wynosi [REDACTED]. Granicę efektywności dla obecnej praktyki klinicznej, po przekroczeniu której talazoparyb staje się technologią o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej-opłacalności oszacowano na [REDACTED].

10.4.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Podobnie jak miało to miejsce w przypadku deterministycznej analizy wrażliwości, opis wyników w wariacie bez uwzględnienia RSS jest podobny jak w wariacie z uwzględnieniem RSS. W poniższym rozdziale jedynie skrótowo opisano otrzymane wyniki, szczegółowy opis jest analogiczny do przedstawionego w poprzednim podrozdziale.

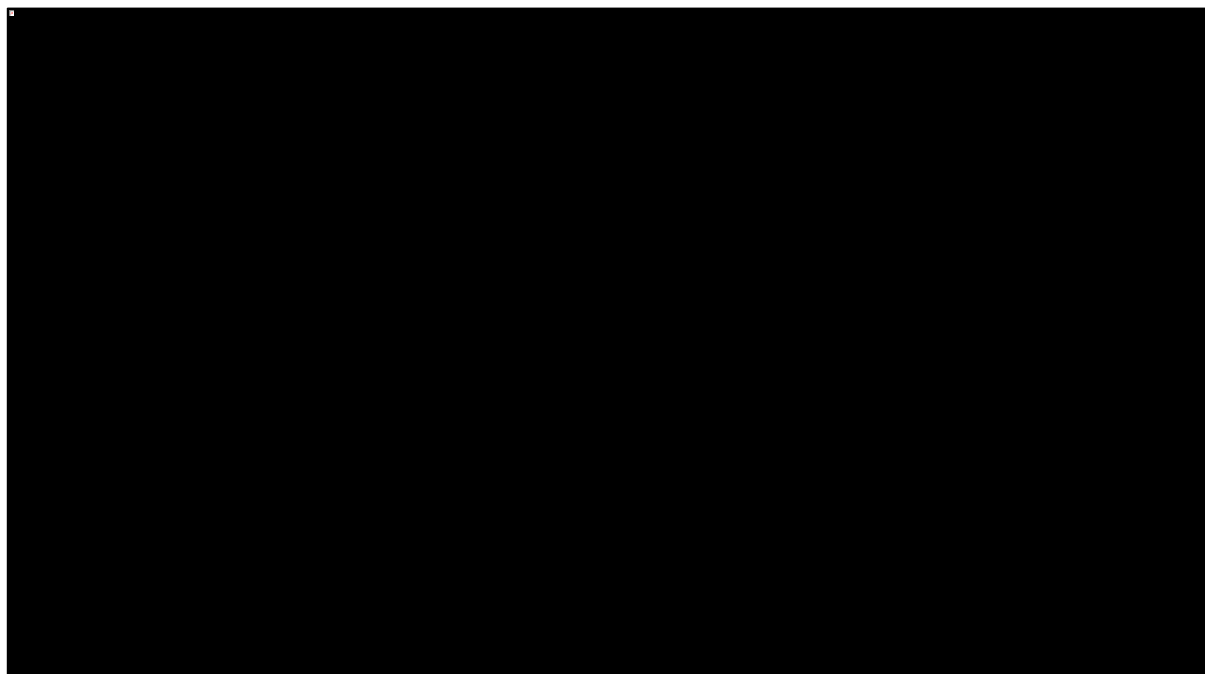
Tabela 69. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Talazoparyb	Standardowa chemioterapia	Inkrementalna wartość
Analiza probabilistyczna			
Średnie całkowite koszty	██████████	45 193 zł	██████████
Średnie efekty zdrowotne	1,514 QALY	1,154 QALY	0,360 QALY
ICUR		██████████	
Analiza deterministyczna (wariant podstawowy)			
Średnie całkowite koszty	██████████	46 155 zł	██████████
Średnie efekty zdrowotne	1,497 QALY	1,141 QALY	0,356 QALY
ICUR		██████████	

Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ i był około 4,9% wyższy niż wyznaczony w wariantcie podstawowym analizy. Inkrementalne koszty wzrosły o 6,2% względem analizy podstawowej, zaś efekty zdrowotne (w postaci QALY) o 1,3%.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.

Wykres 14. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS).



z 1000 iteracji () wskazywała na ujemne efekty zdrowotne talazoparybu względem standardowej chemioterapii.

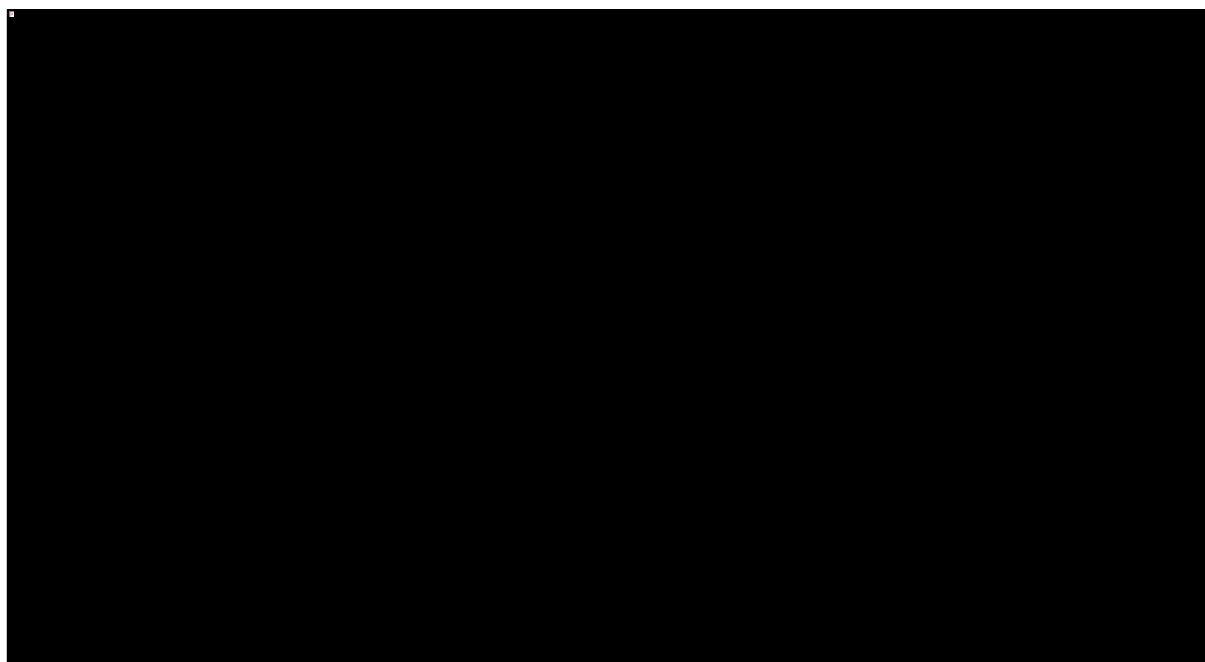
W kolejnej tabeli przedstawiono główne charakterystyki rozkładów empirycznych dla inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 70. Wybrane charakterystyki rozkładów empirycznych (wariant bez RSS).

Charakterystyka	Empiryczny rozkład inkrementalnych kosztów	Empiryczny rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia		0,360 QALY
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)		-0,10 - 0,74 QALY
Korelacja		0,09

Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo efektywności kosztów talazoparybu w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 15. Krzywa prawdopodobieństwa efektywności kosztów (wariant z RSS).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (166,8 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi . Granica efektywność, po przekroczeniu której talazoparyb jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie efektywności kosztów wynosi .

11 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentek chorych na zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono główne ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym, produkt leczniczy Talzenna jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2, uprzednio poddanych chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci z (HR)-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej (*ChPL Talzenna*).

Definicja komparatora

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Talzenna 2021*) za właściwy komparator dla ocenianej interwencji uznano standardową chemioterapię. Na potrzeby ustalenia obecnej praktyki klinicznej przeprowadzono badanie ankietowe, w którym udział wzięło czterech ekspertów klinicznych (lekarzy onkologów). Zgodnie z odpowiedziami udzielonymi przez ekspertów w ramach standardowej chemioterapii

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

w Polsce w rozważanym wskazaniu dominują obecnie schematy jednolekowe oparte o kapecytabinę, karboplatynę, winorelbinę oraz gemcytabinę (*BIA Talzenna 2021*).

Jednocześnie efektywność porównywanych w analizie strategii leczenia oparto o badanie *EMBRACA*, w którym w ramieniu komparatora nie uwzględniono karboplatyny, która w momencie projektowania badania nie była standardem postępowania w leczeniu HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami w genach *BRCA1/2*, a dodatkowo uwzględniono nierefundowaną w Polsce erybulinę. Prowadzi to do istotnych różnic w zakresie uwzględnionych w ramieniu komparatora chemioterapeutyków i konieczności przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności pomiędzy uwzględnionymi substancjami, co stanowi pewne ograniczenie analizy, szczególnie w odniesieniu do karboplatyny i pozostałych substancji.

Ograniczenie to nie ma znaczącego wpływu na wyniki w zakresie kosztowym, gdyż koszty wszystkich czterech substancji w przeliczeniu na pojedynczą terapię są porównywalne, zaś sam koszt leczenia w ramieniu chemioterapii nie stanowi istotnego składnika kosztów inkrementalnych. Może posiadać ono natomiast istotny wpływ na wyniki w zakresie efektywności, który jednak nie jest możliwy do określenia ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego uwzględniającego niestosowaną w badaniu *EMBRACA* karboplatynę.

Różnice w przyjętych modelach parametrycznych ekstrapolacji krzywych przeżycia

W analizie przeżycia przeprowadzono ekstrapolację krzywych przeżycia całkowitego (krzywych Kaplana-Meiera) wyznaczonych w badaniu *EMBRACA* przy pomocy modeli parametrycznych. Do tego celu wykorzystano następujące modele:

- W ramieniu talazoparybu: Krzywą log-normalną;
- W ramieniu standardowej CTH: Krzywą Weibulla

Wybierając dany model parametryczny kierowano się formalnymi kryteriami statystycznymi (kryterium informacyjnym Akaike oraz Bayesa) oraz wizualnym dopasowaniem przebiegu krzywych do obserwowanych danych. Dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania *EMBRACA* są dojrzałe, co uzasadnia dopasowanie odrębnych modeli parametrycznych do obu ramion badania, które w najlepszy sposób odzwierciedlają przebieg ryzyka zgonu w czasie. Przyjęty sposób modelowania pozwala na uwzględnienie dodatkowego efektu zdrowotnego, wynikającego z istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu zaobserwowanego w badaniu *EMBRACA* na późniejszych etapach obserwacji pacjenta (od około 30 miesiąca obserwacji), w którym to krzywe Kaplana-Meiera dla obu interwencji oddalają się od siebie.

Powyższe założenie zdecydowano się wyróżnić jako ograniczenie analizy, ze względu na początkowy przebieg krzywej przeżycia całkowitego w badaniu *EMBRACA*, który nie wskazuje na dodatkowy wpływ talazoparybu na przeżycie całkowite, co znajduje również odzwierciedlenie w niektórych wynikach badania: mediana czasu przeżycia w obu ramionach była bardzo podobna (19,3 miesiące w ramieniu talazoparybu, 19,5 miesięcy w ramieniu CTH), zaś wyznaczona różnica w hazardzie względnym nie osiągnęła istotności statystycznej (HR = 0,76 [CI: 0,55-1,06], p = 0,11).

12 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej zastosowania talazoparybu w ramach leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinalnych w genach *BRCA1/2*. Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było randomizowane badanie kliniczne III fazy *EMBRACA* (główna publikacja *Litton 2018*). Jako komparator przyjęto leczenie z wykorzystaniem chemioterapii, dla której jako reprezentatywne wybrano schematy jednolekowe oparte o kapecytabinę, karboplatynę, winorelbinę oraz gemcytabinę.

Parametry dotyczące efektywności klinicznej zarówno wnioskowanej interwencji oraz komparatora oszacowano na podstawie wyników badania *EMBRACA*. Analizę przeżycia przeprowadzono w standardowy dla raportów HTA sposób, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w badaniu najczęściej wykorzystywane krzywe parametryczne. W analizie uwzględniono także koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych, których częstości występowania w badaniu *EMBRACA* przekroczyły 5% (Rozdział 5.6, str. 36).

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentek w kosztach całkowitych leczenia zaawansowanego raka piersi (Rozdział 5, str. 31).

W analizie kosztów uwzględniono główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty lekowe, koszty administracji, diagnostyki i monitorowania leczenia, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla porównywanych interwencji oraz koszty kolejnej linii leczenia i koszty opieki końca życia (Rozdział 7, str. 59).

Deterministyczna analiza wrażliwości (Rozdział 10.4.1, str. 89) wskazała na znaczną czułość wyników modelu na przyjętą wartość użyteczności w stanie przed progresją choroby. W żadnym wariancie analizy wrażliwości nie doszło do zmiany wniosku z analizy – talazoparyb pozostawał interwencją o wyższej skuteczności, generującą dodatkowy efekt zdrowotny, zaś wskaźnik ICUR pozostawał [REDACTED] [REDACTED] opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (167 tys. zł/QALY). W ramach wielokierunkowej (scenariuszowej) analizy wrażliwości ustalono, że przyjęte w analizie podstawowej założenie o modelowaniu czasu przeżycia całkowitego przy pomocy dopasowanych krzywych parametrycznych – zamiast wykorzystania kompletnych krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w badaniu *EMBRACA*, prowadzi do znacznego zwiększenia efektu inkrementalnego w postaci QALY i w konsekwencji, do spadku wskaźnika ICUR. Zasadność dopasowania krzywych, zamiast wykorzystania pierwotnych danych z badania *EMBRACA* omówiono szerzej w Rozdziale 5.6.2.2 (str. 38).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej (wartości średnie zarówno rozkładów kosztów, jak i efektów zdrowotnych są bliskie wartościom z analizy podstawowej). Analiza otrzymanych rozkładów empirycznych dla inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych nie wykazała nieoczekiwanych cech tych rozkładów, należy jednak odnotować niski współczynnik korelacji (równy 0,15) pomiędzy inkrementalnymi kosztami a efektami zdrowotnymi, którego wartość oznacza, że ewentualne dodatkowe wydatki ponoszone przez płatnika niekoniecznie będą wiązać się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi (ale i przeciwnie – ewentualny niższy koszt leczenia nie będzie się przekładał na ich zmniejszenie). Szczegółowo wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono w Rozdziale 10.4.2 (str. 101).

W ramach przeprowadzonego na potrzeby walidacji konwergencji modelu przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych nie odnaleziono opracowań dotyczących oceny leku Talzena we wnioskowanym wskazaniu. Na stronie irlandzkiej agencji HTA *NCPE* odnaleziono natomiast raport z oceny wniosku refundacyjnego, zawierający również skrótowe omówienie analizy ekonomicznej stanowiącej załącznik do wniosku refundacyjnego (Rozdział 4, str. 21). Złożoną do *NCPE* analizę oparto o model ekonomiczny o analogicznej strukturze oraz źródłach danych wejściowych co niniejszą analizę – głównym źródłem danych o efektywności było badanie *EMBRACA*. Uwzględniono natomiast większą liczbę komparatorów: poza standardową chemioterapią (którą reprezentowały substancje stosowane w ramach badania klinicznego w ramieniu komparatora), talazoparyb porównano również z karboplatyną (w monoterapii bądź w skojarzeniu z gemcytabiną) oraz olaparybem. We wszystkich porównaniach przyjęto metodykę analizy kosztów-użyteczności. Porównanie z olaparybem było możliwe dzięki uwzględnieniu wyników

porównania pośredniego, które wykazało, że talazoparyb jest technologią o wyższej skuteczności niż olaparyb. Niską wiarygodnością cechowało się natomiast porównanie z karboplatyną (w skojarzeniu bądź w monoterapii, przyjęto założenie o równej skuteczności tych dwóch opcji), które przeprowadzono w oparciu o tzw. naiwne porównanie (z ang. *naive comparison*) efektów osiągniętych przez talazoparyb w badaniu *EMBRACA* oraz efektów karboplatyny w badaniu *TNT* (*Tutt 2018*).

Metodyka ta została skrytykowana przez agencję HTA i w konsekwencji odrzucona – na potrzeby oceny talazoparybu agencja *NCPE* przeprowadziła obliczenia własne, w których przyjęto założenie o równej skuteczności karboplatyny i schematów stosowanych w ramieniu komparatora badania *EMBRACA*. Agencja uwzględniła w swoim wariancie obliczeń również szereg innych zmian, dotyczących użyteczności stanów zdrowia (zrównano wartości dla porównywanych interwencji w okresie przed progresją choroby, które wnioskodawca różnicował ze względu na wyniki oceny HRQoL w badaniu klinicznym), parametrów kosztowych (koszt badań genetycznych naliczono wyłącznie w ramionach talazoparybu i olaparybu), a także w ramach porównania z olaparybem – zrównano czas leczenia obu interwencji.

W interesującym ze względu na możliwość porównania wyników zestawieniu talazoparyb vs. standardowa chemioterapia, uznano talazoparyb za interwencję skuteczniejszą (inkrementalne 0,21 QALY w wariancie pierwotnym wnioskodawcy, 0,16 QALY po korektach *NCPE*), ale również droższą (17 tys. € dodatkowych kosztów w wariancie pierwotnym, 30 tys. € po korektach). Wskaźnik ICUR w wariancie po korektach *NCPE* wyniósł 184 tys. €/QALY, wobec czego uznano talazoparyb za interwencję kosztowo-nieefektywną w warunkach irlandzkiego systemu ochrony zdrowia.

Wynik inkrementalny w postaci QALY w ramach analizy złożonej przed *NCPE* był niższy niż osiągnięty w niniejszej analizie ekonomicznej (0,21 QALY vs. 0,36 QALY), co prawdopodobnie wynika z następujących różnic w metodyce analizy irlandzkiej:

- Wyższe stopy dyskontowe: 4,0% (vs. 3,5%),
- Różne wartości użyteczności w stanie po progresji: w obu analizach przeprowadzono niezależne przeglądy dla tego stanu,
- Odmienne metodyka modelowania przeżycia całkowitego: w ramach adaptacji modelu do warunków polskich podważono zasadność odstąpienia od ekstrapolacji krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego przy pomocy modeli parametrycznych i w konsekwencji dopasowano modele parametryczne, natomiast w ramach analizy ekonomicznej złożonej przed *NCPE* nie dopasowywano model, operując wyłącznie na danych z badania.

W odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT dotyczące niezgodności analiz przedłożonych we wniosku z wymaganiami minimalnymi jakie muszą spełniać analizy oceny technologii medycznych (AOTMiT OT.4231.47.2021.KDe.2), do walidacji konwergencji dołączono publikację *Lima 2021*. Dotyczy ona analizy ekonomicznej w formie koszty-użyteczność oceniającej talazoparyb w monoterapii w stosunku do obecnego standardu leczenia, za który uznano chemioterapię z wykorzystaniem kapecytabiny, winorelbiny, gemcytabiny bądź erybulina (spójnie z ramieniem kontrolnym w badaniu *EMBRACA*). W analizie przyjęto 43 miesięczny (około 3,5-letni) horyzont czasowy, w którym przy wykorzystaniu modelu przeżycia podzielonego bazującego na danych o efektywności klinicznej z badania *EMBRACA* oceniono koszty z perspektywy płatnika publicznego w warunkach hiszpańskiego systemu ochrony zdrowia oraz efekty zdrowotne w dwóch odrębnych scenariuszach:

- W populacji pacjentów leczonych wcześniej z wykorzystaniem antracyklin, taksanów oraz terapii hormonalnej – w tym scenariuszu komparatorem była wyłącznie kapecytabina,
- W populacji pacjentów leczonych wcześniej z wykorzystaniem kapecytabiny – za komparator dla talazoparybu uznano w tym scenariuszu erybulina.

W dalszej części dyskusji odnoszono się do wyników scenariusza pierwszego, bliższego rozważanemu problemowi zdrowotnemu.

Główną jednostkę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów wyznaczony na podstawie przeglądu systematycznego *Paracha 2016* (jego opis przedstawiono w Rozdziale 6.1, str. 43).

W scenariuszu pierwszym (chorzy po leczeniu antracyklinami/taksanami/hormonoterapią) całkowity koszt w 3,5-letnim horyzoncie czasowym oszacowano na 84 tys. € w ramieniu talazoparybu oraz 27 tys. € w ramieniu standardowej chemioterapii, natomiast efekty zdrowotne na odpowiednio 1,08 QALY i 0,85 QALY. Inkrementalny wskaźnika kosztów użyteczności wyniósł 252 tys. €, co jest następstwem inkrementalnych kosztów w wysokości 58 tys. € oraz efektów w wysokości 0,23 QALY.

W poniższej tabeli zestawiono ze sobą wyniki uzyskane w analizie *Lima 2021* oraz w ramach niniejszej analizy, po ustawieniu horyzontu czasowego na 4 lata oraz wyłączeniu dyskontowania (nie było ono również uwzględnione w opisywanej publikacji). Na potrzeby porównania wszystkie koszty przeliczono na polskie złote, przyjmując średni kurs wymiany na dzień 11.10.2021 publikowany przez Narodowy Bank Polski (1 € = 4,6120 zł)

Wykorzystany model ekonomiczny przeszedł pozytywnie walidację zewnętrzną, w której porównano jego wyniki z wynikami prezentowanymi w innych źródłach w zakresie odsetków przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (Rozdział 8.3, str. 77).

13 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że talazoparyb jest interwencją skuteczniejszą, ale także droższą od stosowanej obecnie w rozważanym wskazaniu chemioterapii. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący głównym wynikiem analizy w formie CUA, wyniósł [REDAKTOWANE] w wariantcie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie bez uwzględnienia RSS. [REDAKTOWANE]

Terapia talazoparybem wiąże się z dodatkowym inkrementalnym efektem zdrowotnym w postaci 0,36 QALY w przeliczeniu na jedną pacjentkę, w horyzoncie dożywotnym. Przeprowadzone modelowanie przebiegu leczenia wskazuje, że obecnie stosowana chemioterapia jest leczeniem o niskiej skuteczności, co potwierdzają również wyniki badań klinicznych. Średni czas przeżycia bez progresji uległ znacznemu przedłużeniu w ramieniu talazoparybu (z 8,3 miesiący w ramieniu chemioterapii do 12,8 miesiący w ramieniu talazoparybu), zaś średni czas przeżycia całkowitego wzrósł o 6,9 miesiący (z 23,9 do 30,8 miesiący).

Główną kategorią kosztów są koszty lekowe refundacji talazoparybu. Całkowite koszty inkrementalne wyniosły [REDAKTOWANE] (z uwzględnieniem RSS) oraz [REDAKTOWANE] (bez uwzględnienia RSS).

Pozytywna decyzja dotycząca refundacji talazoparybu znacznie poszerzałaby możliwości terapeutyczne u pacjentek z zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem piersi, u których wykryto występowanie mutacji w genach BRCA1/2. Obecnie nie są refundowane w Polsce żadne nowoczesne technologie medyczne (w tym opcje leczenia celowanego) w rozważanym wskazaniu, w związku z czym refundacja leku Talzenna stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne tej grupy pacjentek. Aktualną praktyką kliniczną w rozważanym wskazaniu jest chemioterapia z wykorzystaniem kapecytabiny, karboplatyny, winorelbiny lub gemcytabiny. Jak wykazano w ramach analizy klinicznej (AKL *Talzenna 2020*), talazoparyb cechuje się wyższą skutecznością, zarówno w kontekście przedłużania czasu przeżycia bez progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego.

14 Załączniki

14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 72. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	bieżące konsultacje
[REDAKTED]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTED]	bieżące konsultacje
[REDAKTED]	bieżące konsultacje ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

14.2 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystywano tablice trwania życia (*GUS 2020*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2019 roku. Roczna śmiertelność wyznaczono ważąc śmiertelność w populacji kobiet i mężczyzn, za wagi przyjmując odsetek kobiet w badaniu *EMBRACA* (98,4% populacji badania stanowiły kobiety).

Tabela 73. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2019*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)
0	0,39%	0,37%	0,37%
1	0,03%	0,02%	0,02%
2	0,02%	0,01%	0,01%
3	0,01%	0,01%	0,01%
4	0,01%	0,01%	0,01%
5	0,01%	0,01%	0,01%
6	0,01%	0,01%	0,01%
7	0,01%	0,01%	0,01%
8	0,01%	0,01%	0,01%
9	0,01%	0,01%	0,01%
10	0,01%	0,01%	0,01%
11	0,01%	0,01%	0,01%
12	0,01%	0,01%	0,01%
13	0,01%	0,01%	0,01%
14	0,02%	0,01%	0,01%
15	0,03%	0,02%	0,02%
16	0,04%	0,02%	0,02%
17	0,05%	0,02%	0,02%
18	0,06%	0,02%	0,02%
19	0,07%	0,02%	0,02%
20	0,08%	0,02%	0,02%
21	0,08%	0,02%	0,02%
22	0,09%	0,02%	0,02%
23	0,09%	0,02%	0,02%
24	0,10%	0,02%	0,03%
25	0,10%	0,03%	0,03%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)
26	0,10%	0,03%	0,03%
27	0,11%	0,03%	0,03%
28	0,12%	0,03%	0,03%
29	0,12%	0,03%	0,03%
30	0,13%	0,03%	0,03%
31	0,14%	0,04%	0,04%
32	0,15%	0,04%	0,04%
33	0,16%	0,04%	0,04%
34	0,17%	0,05%	0,05%
35	0,18%	0,05%	0,05%
36	0,19%	0,06%	0,06%
37	0,20%	0,06%	0,06%
38	0,21%	0,07%	0,07%
39	0,23%	0,07%	0,08%
40	0,25%	0,08%	0,08%
41	0,27%	0,09%	0,09%
42	0,29%	0,10%	0,10%
43	0,32%	0,11%	0,12%
44	0,35%	0,13%	0,13%
45	0,39%	0,14%	0,15%
46	0,43%	0,16%	0,17%
47	0,48%	0,18%	0,18%
48	0,53%	0,20%	0,21%
49	0,58%	0,22%	0,23%
50	0,64%	0,24%	0,25%
51	0,70%	0,26%	0,27%
52	0,77%	0,29%	0,30%
53	0,84%	0,32%	0,33%
54	0,92%	0,35%	0,36%
55	1,01%	0,39%	0,40%
56	1,12%	0,43%	0,45%
57	1,23%	0,49%	0,50%
58	1,35%	0,54%	0,56%
59	1,48%	0,61%	0,62%

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)
60	1,61%	0,67%	0,69%
61	1,75%	0,74%	0,76%
62	1,91%	0,81%	0,83%
63	2,08%	0,88%	0,90%
64	2,26%	0,96%	0,98%
65	2,44%	1,04%	1,07%
66	2,63%	1,14%	1,16%
67	2,80%	1,24%	1,26%
68	2,98%	1,35%	1,38%
69	3,16%	1,47%	1,50%
70	3,34%	1,60%	1,63%
71	3,55%	1,75%	1,78%
72	3,78%	1,92%	1,95%
73	4,03%	2,11%	2,14%
74	4,31%	2,31%	2,34%
75	4,63%	2,54%	2,57%
76	4,98%	2,78%	2,81%
77	5,37%	3,04%	3,07%
78	5,81%	3,34%	3,38%
79	6,33%	3,71%	3,75%
80	6,95%	4,19%	4,23%
81	7,67%	4,79%	4,84%
82	8,54%	5,56%	5,61%
83	9,51%	6,46%	6,51%
84	10,52%	7,44%	7,49%
85	11,53%	8,45%	8,50%
86	12,52%	9,47%	9,52%
87	13,50%	10,50%	10,55%
88	14,52%	11,56%	11,61%
89	15,62%	12,71%	12,76%
90	16,84%	13,96%	14,01%
91	18,22%	15,39%	15,43%
92	19,68%	16,91%	16,95%
93	21,23%	18,53%	18,57%

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinальnymi w genach *BRCA1/2*

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)
94	22,86%	20,25%	20,29%
95	24,58%	22,07%	22,11%
96	26,38%	23,98%	24,02%
97	28,27%	25,99%	26,03%
98	30,23%	28,09%	28,12%
99	32,27%	30,28%	30,31%
100	34,38%	32,55%	32,58%

14.3 Deterministyczna analiza wrażliwości – wyniki analizy progowej

W kolejnych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 74. Wyniki analizy progowej w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
	Kwota refundacji Talzenna (z RSS)	Kwota refundacji Talzenna (bez RSS)	Talzenna 30 kaps. a 0,25 mg, cena zbytu netto	Talzenna 30 kaps. a 1 mg, cena zbytu netto	Kwota refundacji Talzenna (z RSS)	Kwota refundacji Talzenna (bez RSS)	Talzenna 30 kaps. a 0,25 mg, cena zbytu netto	Talzenna 30 kaps. a 1 mg, cena zbytu netto
Bazowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinальnymi w genach *BRCA1/2*

Tabela 75. Wyniki analizy progowej w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Analiza scenariuszowa			
	Kwota refundacji Talzenna (z RSS)	Kwota refundacji Talzenna (bez RSS)	Talzenna 30 kaps. a 0,25 mg, cena zbytu netto	Talzenna 30 kaps. a 1 mg, cena zbytu netto
Bazowy	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	██████	██████

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinальnymi w genach *BRCA1/2*

Spis Tabel

Tabela 1. Udziały poszczególnych chemioterapeutyków w polskiej praktyce klinicznej – odpowiedzi ekspertów w ramach badania ankietowego.....	18
Tabela 2. Udziały poszczególnych chemioterapeutyków w ramieniu komparatora na podstawie badania <i>EMBRACA</i>	18
Tabela 3. Aktualne warunki refundacji leku Talzenna	20
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Talzenna 840 mg (talazoparyb).	20
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	22
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzenna – Embase.	23
Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzenna – Pubmed.	23
Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzenna – Cochrane Library.....	23
Tabela 9. Aktualizacja wyszukiwania na dzień 03.12.2021 r.: strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzenna – Embase.	25
Tabela 10. Aktualizacja wyszukiwania na dzień 03.12.2021 r.: strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzenna – Pubmed.	25
Tabela 11. Aktualizacja wyszukiwania na dzień 03.12.2021 r.: strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Talzenna – Cochrane Library.....	25
Tabela 12. Wyniki badania ekonomicznego <i>Lima 2021</i>	27
Tabela 13. Podsumowanie metodyki oraz wyników analizy ekonomicznej przedstawionej w raporcie <i>NCPE 2020</i>	30
Tabela 14. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.	36
Tabela 15. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS.....	38
Tabela 16. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.	43
Tabela 17. Kryteria włączenia i wyłączenia w ramach wyszukiwania przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia.....	44
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z TNBC (Medline przez PubMed).....	45
Tabela 19. Aktualizacja wyszukiwania na dzień 03.12.2021 r.: strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z TNBC (Medline przez PubMed).....	47
Tabela 20. Zestawienie podstawowych informacji o przeglądzie systematycznym użyteczności stanów zdrowia <i>Paracha 2016</i>	49
Tabela 21. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym <i>Paracha 2016</i>	50

Tabela 22. Zestawienie użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym <i>Paracha 2016</i> : zdarzenia niepożądane.....	54
Tabela 23. Badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia w okresie opieki paliatywnej.	58
Tabela 24. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w wariacie podstawowym analizy.....	58
Tabela 25. Wartości obniżenia użyteczności stanu zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.	59
Tabela 26. Całkowite obniżenie jakości życia związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.....	59
Tabela 27. Ceny jednostkowa produktu Talzenna 840 mg.	60
Tabela 28. Względna intensywność dawkowania talazoparybu.	61
Tabela 29. Koszt leczenia talazoparybem w przeliczeniu na cykl leczenia.	61
Tabela 30. Udziały schematów chemioterapii w ramieniu komparatora.	62
Tabela 31. Schematy dawkowania standardowej chemioterapii.	62
Tabela 32. Średni koszt rozliczenia substancji stosowanych w standardowej CTH (<i>DGL 29/11/2021</i>).	63
Tabela 33. Względna intensywność dawkowania poszczególnych substancji w ramieniu komparatora (<i>EMBRACA, Tutt 2018</i>).	63
Tabela 34. Zestawienie kosztów standardowej chemioterapii na cykl modelu.	64
Tabela 35. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego lub chemioterapii raka piersi.....	64
Tabela 36. Koszt podania leków na cykl modelu.	65
Tabela 37. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi talazoparybem.....	67
Tabela 38. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (<i>DGL 72/2021</i>).	67
Tabela 39. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w trakcie standardowej chemioterapii.	68
Tabela 40. Koszty przetoczenia krwi w ramionach talazoparybu i standardowej CTH.....	69
Tabela 41. Cykliczny koszt leczenia immunostymulującego w przeliczeniu na cykl modelu.....	70
Tabela 42. Całkowity koszt leczenia skojarzonego w przeliczeniu na cykl modelu.....	70
Tabela 43. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.	71
Tabela 44. Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczone w modelu.	71
Tabela 45. Udziały kolejnej linii leczenia w zależności od ramienia modelu.	72
Tabela 46. Średni koszt rozliczenia substancji stosowanych w kolejnej linii leczenia (<i>DGL 29/11/2021</i>).	73
Tabela 47. Podstawowe dane dotyczące odnalezionych przetargów na dostawy cyklofosfamidu.	73
Tabela 48. Cykliczne koszty dalszego leczenia (koszty substancji czynnych).	74
Tabela 49. Koszty lekowe kolejnej linii w przeliczeniu na cykl modelu.	75
Tabela 50. Koszty opieki w stanie terminalnym.....	76
Tabela 51. Charakterystyki badań włączonych do walidacji zewnętrznej modelu	77
Tabela 52. Porównanie wyników modelu z wynikami badań obserwacyjnych.....	78
Tabela 53. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	79

Tabela 54. Parametry uwzględnione w kierunkowej analizie wrażliwości.	82
Tabela 55. Scenariuszowa (wielokierunkowa) analiza wrażliwości.	83
Tabela 56. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.	85
Tabela 57. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	86
Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.	87
Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.	88
Tabela 60. Wyniki analizy progowej.	89
Tabela 61. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – warianty minimalne.	90
Tabela 62. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – warianty maksymalne.	91
Tabela 63. Wyniki analizy scenariuszowej z uwzględnieniem RSS.	92
Tabela 64. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – warianty minimalne.	96
Tabela 65. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – warianty maksymalne.	97
Tabela 66. Wyniki analizy scenariuszowej bez uwzględnienia RSS.	98
Tabela 67. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	101
Tabela 68. Wybrane charakterystyki rozkładów empirycznych (wariant z RSS).	102
Tabela 69. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	104
Tabela 70. Wybrane charakterystyki rozkładów empirycznych (wariant bez RSS).	105
Tabela 71. Porównanie wyników modelu z analizą <i>Lima 2021</i>	112
Tabela 72. Autorzy analizy ekonomicznej.	114
Tabela 73. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (<i>GUS 2019</i>).	115
Tabela 74. Wyniki analizy progowej w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.	119
Tabela 75. Wyniki analizy progowej w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.	120

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Talzenna.	24
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Talzenna – aktualizacja wyszukiwania na dzień 3.12.2021 r.	26
Wykres 3. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.	35
Wykres 4. Krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS).	37
Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywej z badania – ramię talazoparybu.	39
Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do krzywej z badania – ramię CTH.	40
Wykres 7. Krzywe przeżycia całkowitego (OS).	41
Wykres 8. Krzywe czasu do przerwania leczenia (TTD).	42

Wykres 9. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.....	46
Wykres 10. Wykres tornado: deterministyczna analiza wrażliwości, wariant z uwzględnieniem RSS.....	95
Wykres 11. Wykres tornado: deterministyczna analiza wrażliwości, wariant bez uwzględnienia RSS.....	100
Wykres 12. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS).....	102
Wykres 13. Krzywa prawdopodobieństwa efektywności kosztów (wariant z RSS).....	103
Wykres 14. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS).....	104
Wykres 15. Krzywa prawdopodobieństwa efektywności kosztów (wariant z RSS).....	105

Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2017** Rybocyklib (Kisqali) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting Sp. Z o.o. Kraków, listopad 2017.
- AKL Talzenna 2020** [REDACTED]. Talzenna (talazoparyb) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2. Analiza kliniczna. Kraków 2020.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- AOTMiT OT.4231.47.2021.KDe.2** Pismo oznaczone OT.4231.47.2021.KDe.2 z dnia 08.10.2021 roku dotyczące wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.
- APD Talzenna 2021** [REDACTED]. Talzenna (talazoparyb) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2020.
- BIA Talzenna 2021** [REDACTED]. Talzenna (talazoparyb) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.1, Kraków 2021.
- ChPL Nivestim** Charakterystyka produktów leczniczych Nivestim 12 mln j./0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, Nivestim 30 mln j./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji oraz Nivestim 48 mln j./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.
- ChPL Talzenna** Charakterystyka produktów leczniczych Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde oraz Talzenna 1 mg kapsułki twarde.
- DGL 29/11/2021** Komunikat DGL z dnia 29.11.2021 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r.
- DGL 72/2021** ZARZĄDZENIE Nr 72/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- DGL 190/2021** ZARZĄDZENIE Nr 190/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- DSOZ 129/2021** ZARZĄDZENIE Nr 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- DSOZ 38/2019** ZARZĄDZENIE Nr 38/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- DSOZ 88/2019** ZARZĄDZENIE Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

- Egger 2020** Egger SJ, Chan MM, Luo Q, Wilcken N. Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. Art. No.: CD013750. DOI: 10.1002/14651858.CD013750.
- EZP/20/20** Postępowanie: EZP/20/20 Zakup, dostawa produktów leczniczych (leków) i wyrobów medycznych – 518 pakietów. Dostęp online: <https://platforma-zakupowa.pl/transakcja/312613>, data dostępu: 20.10.2020 r.
- Färkkilä 2011** Färkkilä N, Roine R, Jahkola T, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health State Utilities in Breast Cancer. November 2011 Volume 14, Issue 7, Page A459.
- Färkkilä 2014** Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. *Qual Life Res.* 2014 May;23(4):1387-94.
- Frederix 2013** Frederix GW, Quadri N, Hövels AM, van de Wetering FT, Tamminga H, Schellens JH, Lloyd AJ. Utility and work productivity data for economic evaluation of breast cancer therapies in the Netherlands and Sweden. *Clin Ther.* 2013 Apr;35(4):e1-7.
- GUS 2020** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia 1990-2019. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, data dostępu: 16.11.2020.
- Hauser 2001** Hauser R, Theriault R, Wilson J, Shepherd M, Lawson K, Koeller J. UTILITIES OF METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS (PT) TREATED WITH TAXANES COMPARED TO UTILITIES OF ONCOLOGY NURSES (NUR). *Value in Health* 2001 Sept/Oct;4(2):53-53.
- Houts 2019** Houts AC, Olufade T, Shenolikar R, Walker MS, Schwartzberg LS. Treatment patterns, clinical outcomes, health resource utilization, and cost in patients with BRCA-mutated metastatic breast cancer treated in community oncology settings. *Cancer Treat Res Commun.* 2019;19:100121.
- Latimer 2011** Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011.
- Lima 2021** Olry de Labry Lima A, Špacířová Z, Fénix-Caballero S, Hoces AM, Vegas AS, Aranzana MC, Sierra-Sánchez JF, Díaz MDCM, Alegre Del Rey EJ. Cost-utility of talazoparib monotherapy treatment for locally advanced or metastatic breast cancer in Spain. *Breast.* 2021 Aug;58:27-33.
- Lee 2010** Lee JY, Ko SK, Kim EJ. EVALUATION OF QUALITY OF LIFE FOR ANTI-CANCER TREATMENT AMONGST KOREAN METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS: A MULTICENTER, CROSS-SECTIONAL STUDY. May 2010. Volume 13, Issue 3, Page A44.
- Lidgren 2007** Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res.* 2007 Aug;16(6):1073-81.
- Litton 2018** Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England journal of medicine* 2018; 379(8):753-763.
- Litton 2020** Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lenz S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ettl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1526-1535.
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Sep 18;95(6):683-90.

- Lloyd 2008** Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1178-85.
- Milne 2006** Milne RJ, Heaton-Brown KH, Hansen P, Thomas D, Harvey V, Cubitt A. Quality-of-life valuations of advanced breast cancer by New Zealand women. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(3):281-92.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 23/07/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lipca 2021 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2022 r.
- MZ 21/10/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoeconomics. Cost effectiveness of talazoparib (Talzenna) for the treatment of adult patients with germline BRCA1/2-mutated, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. September 2020. Dostęp online: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/09/NCPE-Technical-Summary-Talazoparib.pdf>, data dostępu: 16.11.2020 r.
- Nichols 2012** Nichols C et al. Acceptability of the NCI patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) in women with metastatic breast cancer (MBC). *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(15)_suppl.
- Paracha 2016** Paracha N, Thuresson PO, Moreno SG, MacGilchrist KS. Health state utility values in locally advanced and metastatic breast cancer by treatment line: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016 Oct;16(5):549-559.
- Pickard 2007** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70.
- Potemski 2015** Pod redakcją Potemski P, Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Leczenie wspomagające (aktualizacja na dzień 26.07.2015). Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf, data dostępu: 19.10.2020.
- Quek 2019** Quek RGW, Mardekian J. Clinical Outcomes, Treatment Patterns, and Health Resource Utilization Among Metastatic Breast Cancer Patients with Germline BRCA1/2 Mutation: A Real-World Retrospective Study. *Adv Ther*. 2019 Mar;36(3):708-720.
- Sherill 2008** Sherrill B., Amonkar M., Wu Y. i in., Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer, *British Journal of Cancer* (2008) 99, 1572-1578.
- Slovacek 2009** 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. *Neoplasma*. 2009;56(6):467-72.

- Tutt 2018** Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, Owen J, Abraham J, Barrett S, Barrett-Lee P, Brown R, Chan S, Dowsett M, Flanagan JM, Fox L, Grigoriadis A, Gutin A, Harper-Wynne C, Hatton MQ, Hoadley KA, Parikh J, Parker P, Perou CM, Roylance R, Shah V, Shaw A, Smith IE, Timms KM, Wardley AM, Wilson G, Gillett C, Lanchbury JS, Ashworth A, Rahman N, Harries M, Ellis P, Pinder SE, Bliss JM. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018 May;24(5):628-641.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- Walsh 2016** Walsh MF, Nathanson KL, Couch FJ, Offit K. Genomic Biomarkers for Breast Cancer Risk. *Adv Exp Med Biol.* 2016;882:1-32.
- Zhou 2009** Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, Walker M, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Oct;117(3):577-89.
- ZP/PN/02/20/LA/AW** Postępowanie: ZP/PN/02/20/LA/AW Sukcesywna dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego z podziałem na 49 zadań. Dostęp online: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/300892> , data dostępu: 20.10.2020 r.
- ZP/PN/56/12/2019** Postępowanie: ZP/PN/56/12/2019 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach chemioterapii oraz w ramach programów lekowych, produktów leczniczych różnych i wyrobów medycznych dla potrzeb WCSKJ Nr ref.:ZP/PN/56/12/2019, Publikacja Ogł. DUUE: 2020/S 006-008113 z dnia 09.01.2020 r. Dostęp online: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/299227> , data dostępu: 20.10.2020 r.
- ZP-19-146UN** Postępowanie: ZP-19-146UN DOSTAWA LEKÓW 60. Dostęp online: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/292722> , data dostępu: 20.10.2020 r.