

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

Analiza kosztów-użyteczności

Warszawa, 2022

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Konflikt interesów

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

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz skrótów i akronimów | 4 |
| Streszczenie | 6 |
| 1 Wprowadzenie | 8 |
| 1.1 Cel analizy..... | 8 |
| 1.2 Komparatory | 8 |
| 1.3 Populacja | 9 |
| 1.4 Typ analizy ekonomicznej | 9 |
| 1.5 Perspektywa | 9 |
| 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie | 9 |
| 1.7 Cena przedmiotowej technologii..... | 10 |
| 1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka | 11 |
| 1.9 Ustalanie ceny progowej | 12 |
| 2 Metodyka analizy | 13 |
| 2.1 Opis modelu..... | 13 |
| 2.2 Założenia dotyczące stanu zdrowia..... | 15 |
| 2.2.1 Nawrót choroby bez przerzutów | 15 |
| 2.2.2 Drugi pierwotny nowotwór | 15 |
| 2.3 Charakterystyka modelu | 15 |
| 2.4 Parametry wejściowe modelu | 16 |
| 2.4.1 Charakterystyka pacjentów | 16 |
| 2.4.2 Wyniki kliniczne..... | 16 |
| 2.5 Użyteczności | 35 |
| 2.5.1 Użyteczności stanów zdrowia | 35 |
| 2.5.2 Utrata użyteczności związana z wiekiem..... | 36 |
| 2.5.3 Utrata użyteczności związana z działaniami niepożądanymi | 36 |
| 2.6 Koszty | 38 |
| 2.6.1 Koszty abemacyklibu | 38 |
| 2.6.2 Koszty komparatorów | 39 |
| 2.6.3 Koszty podania leków | 39 |
| 2.6.4 Koszty pozostałych leków (<i>Background Therapy in IDFS</i>) | 40 |
| 2.6.5 Koszty leków w zaawansowanym stadium nowotworu..... | 41 |
| 2.6.6 Dawkowanie leków | 47 |
| 2.6.7 Koszty monitorowania..... | 50 |
| 2.6.8 Koszt hospitalizacji | 57 |
| 2.6.9 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych..... | 58 |
| 2.6.10 Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC) | 62 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.6.11 | Koszt opieki terminalnej | 63 |
| 2.7 | Zestawienie parametrów | 64 |
| 2.8 | Zakres analizy wrażliwości | 64 |
| 2.8.1 | Probabilistyczna analiza wrażliwości | 64 |
| 2.8.2 | Scenariuszowa analiza wrażliwości..... | 64 |
| 2.9 | Cena progowa..... | 65 |
| 2.10 | Walidacja modelu | 65 |
| 3 | Wyniki | 67 |
| 3.1 | Wyniki analizy podstawowej..... | 67 |
| 3.2 | Probabilistyczna analiza wrażliwości | 67 |
| 3.3 | Scenariuszowa analiza wrażliwości | 71 |
| 4 | Dyskusja i ograniczenia | 75 |
| 5 | Wnioski końcowe | 76 |
| 6 | Aneks - przegląd użyteczności..... | 77 |
| 6.1 | Metodyka przeglądu..... | 77 |
| 6.2 | Wyniki przeglądu | 78 |
| 7 | Aneks - przegląd analiz ekonomicznych | 92 |
| 7.1 | Metodyka przeglądu..... | 92 |
| 7.2 | Wyniki przeglądu | 94 |
| | Spis rysunków..... | 95 |
| | Spis tabel | 96 |
| | Bibliografia | 99 |

Wykaz skrótów i akronimów

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

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

Streszczenie

Cel

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

Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

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

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego Verzenio (abemacyklib) w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 150 mg w ramach programu lekowego „Leczenie abemacyklibem chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu”, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

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

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

Metoda

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

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

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy, tj. zliczono koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta

[REDACTED]

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

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie

Abemacyklib w skojarzeniu z HT przynosi wyraźne korzyści dla pacjentów poprzez wydłużanie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, [REDACTED]

[REDACTED]

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Verzenios jest uzasadnione ze względu na jego udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek z wczesnym rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2, które obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych raka piersi (dla pacjentów bez nadekspresji receptora HER2, w zakresie istniejących programów lekowych leki dostępne są w stadium zaawansowanym). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezadresowanej potrzeby medycznej.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

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

Wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowane jest jako:

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

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 150 mg w ramach programu lekowego „Leczenie abemacyklibem chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu”, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1210.0, Abemacyklib” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

1.2 Komparatory

Zgodnie z argumentacją zawartą w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Verzenios 2022] jako komparatory główne wybrano:

- anastrozol,
- letrozol,
- tamoksyfen.

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

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

1.3 Populacja

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

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

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

1.4 Typ analizy ekonomicznej

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

Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, abemacyklid wykazuje istotną statystycznie przewagę nad komparatorami w zakresie punktów końcowych związanych z efektywnością kliniczną (czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycie wolne od nawrotu odległego) [AKL Verzenio 2022] a przedmiotowa choroba wpływa na długość i jakość życia pacjentów, w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy, tj. zliczano koszty i efekty do modelowanego zgonu pacjenta [REDACTED]

[REDACTED] Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA), wg których w przypadku

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

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

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

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

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny obejmuje trzy prezentacje preparatu Verzenios®:

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

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

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

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

[REDACTED]

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

Dla analizowanego problemu decyzyjnego **nie zachodzą** okoliczności związane z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [Ustawa refundacyjna 2011]. Analiza kliniczna dołączona do wniosku wykazała wyższość abemacyklibu (Verzenios) stosowanego w skojarzeniu z hormonoterapią w porównaniu do hormonoterapii [AKL Verzenios 2022].

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

1.9 Ustalanie ceny progowej

Cenę progową obliczono utrzymując zasadę jednakowej ceny dla każdego z opakowań. Ze względu na fakt, że lek ma być objęty refundacją w ramach programu lekowego, nie występują w rozważanym przypadku kwestie ustalania podstawy limitu, odpłatności świadczeniobiorcy, itd., a cena progowa jest ceną zbytu netto, która prowadzi do takiego kosztu leczenia, który zrównuje inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) z obowiązującym progiem, tj. 175 926 PLN/QALY.

2 Metodyka analizy

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

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

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

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

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

2.1 Opis modelu

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.2 Założenia dotyczące stanu zdrowia

2.2.1 Nawrót choroby bez przerzutów

[Redacted text block]

2.2.2 Drugi pierwotny nowotwór

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.3 Charakterystyka modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.4 Parametry wejściowe modelu

2.4.1 Charakterystyka pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

2.4.2 Wyniki kliniczne

[Redacted text block]

2.4.2.1 Źródła danych

[Redacted text block]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

2.4.2.2 Analiza czasu do wystąpienia zdarzenia i wyników skuteczności (dane ITT AFU1)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.4.2.2.1 Wyniki analizy (dane AFU1 2021)

2.4.2.2.1.1 IDFS

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

2.4.2.2.1.2 TTD

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

2.4.2.2.1.3 OS

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

2.4.2.3 Parametry wejściowe specyficzne dla Kohorty I

2.4.2.3.1 Charakterystyka pacjentów

[Redacted text]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

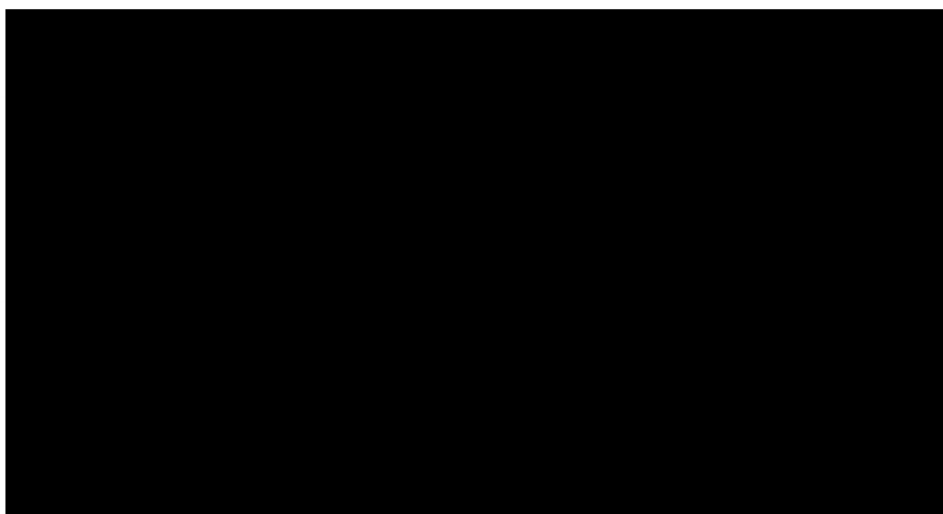
| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

2.4.2.3.3 Wyniki analizy (Kohorta I)

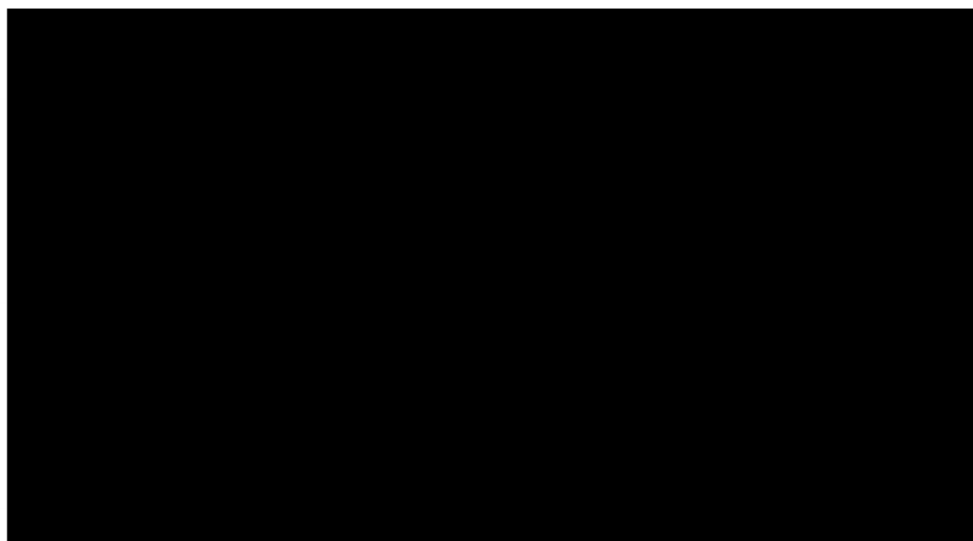
2.4.2.3.3.1 IDFS

A table with 7 rows and 2 columns, completely redacted with black bars.

[Redacted text]



[Redacted text]

A table with 2 rows and 2 columns, completely redacted with black bars.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

2.4.2.3.3.2TTD

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

2.4.2.4 Remisja

[REDACTED]

2.4.2.5 Przerzuty

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

2.5 Użyteczności

2.5.1 Użyteczności stanów zdrowia

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

2.5.2 Utrata użyteczności związana z wiekiem

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.3 Utrata użyteczności związana z działaniami niepożądanymi

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

2.6 Koszty

2.6.1 Koszty abemacyklibu

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

W przypadku leków stosowanych w skojarzeniu z abemacyklibem, średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na 1 marca 2022 r. [MZ 2022] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres: styczeń – grudzień 2021 r. [DGL 2021]. Udział poszczególnych substancji czynnych w leczeniu skojarzonym przyjęto na podstawie badania monarchE [Johnston 2020 (monarchE)] (por. rozdz. 1.2.).

Tab. 23. Koszty leczenia anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem.

| Substancja | Dawkowanie [mg] | Koszt za DDD [PLN] | |
|------------|-----------------|--------------------|---------------|
| | | NFZ | NFZ + pacjent |
| anastrozol | 1 | 1,84 | 2,08 |

| | | | |
|------------|-----|------|------|
| letrozol | 2,5 | 1,84 | 1,94 |
| tamoksyfen | 20 | 0,46 | 0,46 |

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

2.6.2 Koszty komparatorów

Średni koszt substancji czynnych dla anastrozolu, letrozolu oraz tamoksyfenu zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obw. MZ) w sprawie wykazu refundowanych leków na dzień 1 marca 2022 r. [MZ 2022] wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów oraz ich udziałów w rynku według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za ostatni dostępny okres styczeń-grudzień 2021 r. [DGL 2021].

Anastrozol oraz letrozol refundowane są we wczesnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii oraz w II rzucie hormonoterapii w refundacji aptecznej. Tamoksyfen dostępny jest w refundacji aptecznej oraz w katalogu chemioterapii. Koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen preparatów oraz ich udziałów w rynku (w przypadku tamoksyfenu biorąc pod uwagę zarówno refundację apteczną jak i katalog chemioterapii).

Tab. 24. Koszty komparatorów.

| Substancja czynna, postać i dawka; zawartość opakowania | Koszt za 1 mg | |
|--|--|---------------------------|
| | Perspektywa płatnika publicznego [PLN] | Perspektywa wspólna [PLN] |
| Anastrozol, tabl. powl., 1 mg; | 1,84 | 2,08 |
| Substancja czynna, postać i dawka; zawartość opakowania | Koszt jednostkowy opakowania | |
| | Perspektywa płatnika publicznego [PLN] | Perspektywa wspólna [PLN] |
| Letrozol, tabl. powl., 2,5 mg; 30 szt. | 55,32 | 58,13 |
| Tamoksyfen, tabl. powl., 20 mg; 30 szt. | 13,84 | 13,84 |

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

2.6.3 Koszty podania leków

2.6.3.1 Leki doustne

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

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

2.6.3.2 Chemioterapia oraz leki podawane domięśniowo

W przypadku chemioterapii podawanej dożylnie przyjęto, że koszt podania będzie związany z wykonaniem świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku. Koszt ten

wyznaczono w oparciu o zarządzenie numer 2021_171_dgl Prezesa NFZ w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (por. Tab. 25.) [17/2022/DGL].

W przypadku podania kwasu zoledronowego przyjęto, że koszt będzie związany z wykonaniem świadczenia podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (stanowi poradę kontrolną pacjenta lub podawane są leki z katalogu leków (1n cz. A) w formie doustnej lub leki zawierające substancje czynne z katalogu substancji (1t) w formie doustnej lub **dotyczy leczenia wspomagającego do chemioterapii** (1n cz. B)) [Zarządzenie Nr 17/2022/DGL].

W przypadku podania fulwestrantu przyjęto, że koszt będzie związany z wykonaniem świadczenia podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii [2021_171_dgl].

Tab. 25. Jednostkowy koszt podania chemioterapii dożylniej oraz leków podawanych domięśniowo.

| Terapia | Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Jednostkowy koszt świadczenia [PLN] | Źródło |
|------------------------|-----------------|--|-------------------------------------|----------------------------|
| Chemioterapia dożylna* | 5.08.05.0000175 | hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków | 390,00 | Zarządzenie Nr 17/2022/DGL |
| Kwas zoledronowy | 5.08.05.0000173 | podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii | 181,00 | Zarządzenie Nr 17/2022/DGL |
| Fulwestrant | 5.08.05.0000173 | podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii | 181,00 | Zarządzenie Nr 17/2022/DGL |

* Winorelbina, Epirubicyna, Gemcytabina, Paklitaksel, Docetaksel
 PLN – nowy polski złoty;

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

W Tab. 27 przedstawiono koszty leków stosowanych w trakcie leczenia w badaniu (ang. *background therapy*) w stanie IDFS. O ile nie podano inaczej, koszty przedstawione są za 1 mg substancji.

Wymienione leki zostały określone na podstawie leków stosowanych dodatkowo w badaniu MonarchE, [REDACTED]

Zdarzenia niepożądane zostały naliczone oddzielnie, więc aby uniknąć podwójnego naliczania, nie uwzględniono leków stosowanych specjalnie z powodu zdarzeń niepożądanych (np. loperamid).

Tab. 26. Odsetek pacjentów przyjmujących dane leczenie według ramienia leczenia.

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na 1 marca 2022 r. [MZ 2022] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres: styczeń – grudzień 2021 r. [DGL 2021]. Koszty leków nierefundowanych (tj. ibuprofenu z perspektywy wspólnej) oszacowano na podstawie danych zamieszczonych na stronie Medycyny Praktycznej [MP online] jako średnią arytmetyczną wszystkich preparatów zawierających daną substancję czynną.

Tab. 27. Koszty *Background Therapy*.

| Nazwa substancji | Postać, droga podania, dawka | Średnia cena za 1 mg/IU, perspektywa płatnika publicznego [PLN] | Średnia cena za 1 mg/IU, perspektywa wspólna [PLN] |
|---|--|---|--|
| Ibuprofen | tabl., doustnie, 400 mg | 0,0001 | 0,0018 |
| Amoxicillin + Clavulanic Acid (875 mg/125 mg) | 875 mg/125 mg, doustnie | 0,9384* | 2,0710 * |
| Amoxicillin | tabl., doustnie, 500 mg | 0,0013 | 0,0016 |
| Cholekalcyferol | tabl., doustnie, 800 mg | 0,0000 IU | 0,0002 IU |
| Wapń + cholekalcyferol (500 mg+ 1000 IU) | 500 mg+ 1000 IU, tabl., doustnie, 1 mg | 0,0000 [§] | 0,3281 [§] |
| Kwas zoledronowy | roztwór do infuzji, 4 mg | 27,8747 | 29,0341 |

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

§Średni koszt jednej dawki (500 mg+ 1000 IU).

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

2.6.5 Koszty leków w zaawansowanym stadium nowotworu

Struktura leczenia pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu w pierwszej linii.

| |
|--|
| |
| |
| |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



The diagram consists of a grid of 12 rows and 5 columns. The second column from the right is shaded light blue. Black bars of varying heights are placed within the grid cells. The bars in the first four columns are generally small and rectangular. The bars in the fifth column are larger and more complex, with some having multiple rectangular protrusions. The bars in the bottom row are significantly larger and more intricate than those in the other rows.

| | | | | |
|-----------|-----------|-----------|--------------------|----------------------------|
| Small bar | Small bar | Small bar | Large L-shaped bar | Large bar with protrusions |
| Small bar | Small bar | Small bar | Small bar | Small bar |
| Small bar | Small bar | Small bar | Small bar | Small bar |
| Small bar | Small bar | Small bar | Small bar | Small bar |
| Small bar | Small bar | Small bar | Small bar | Small bar |
| Small bar | Small bar | Small bar | Small bar | Small bar |
| Small bar | Small bar | Small bar | Small bar | Small bar |
| Small bar | Small bar | Small bar | Small bar | Small bar |
| Small bar | Small bar | Small bar | Small bar | Small bar |
| Small bar | Small bar | Small bar | Small bar | Small bar |
| Large bar | Large bar | Large bar | Large bar | Large bar |

W Tab. 34. przedstawiono koszty leków stosowanych po progresji choroby. Średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na 1 marca 2022 r. [MZ 2022] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres: styczeń – grudzień 2021 r. [DGL 2021].

Tab. 34. Koszty leków stosowanych w stanie nawrotu choroby z przerzutami.

| Nazwa substancji | Postać, droga podania | Średnia cena za 1 mg perspektywa płatnika publicznego [PLN] | Średnia cena za 1 mg, perspektywa wspólna [PLN] |
|------------------|------------------------|---|---|
| Fulwestrant | roztwór do wstrzykiwań | 1,2586 | 1,2586 |
| | | | |
| | | | |
| Eksemestan | tabl., doustnie | 0,0738 | 0,0999 |
| Kapecytabina | tabl., doustnie | 0,0075 | 0,0075 |
| Winorelbina | IV | 2,2680 | 2,2680 |
| Winorelbina | tabl., doustnie | 6,8040 | 6,8040 |
| Cyklofosfamid | tabl., doustnie | 0,0305 | 0,0305 |
| Epirubicyna | IV | 2,7583 | 2,7583 |
| Gemcytabina | IV | 0,0997 | 0,0997 |
| Paklitaksel | IV | 0,7991 | 0,7991 |
| Docetaksel | IV | 2,2108 | 2,2108 |

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

2.6.6 Dawkowanie leków

Poniżej przedstawiono schematy dawkowania leków uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 35).

Dawkowanie chemioterapii w stadium zaawansowanym choroby przyjęto na podstawie polskich wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi dotyczących [Jassem 2020].

Tab. 35. Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

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

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

* Dawka nasycająca 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki.
i.v. – dożylnie;

2.6.7 Koszty monitorowania

2.6.7.1 Koszty badań przeprowadzanych przy kwalifikacji do Programu Lekowego

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

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

Koszt USG jamy brzusznej oraz RTG klatki piersiowej przyjęto z aktualnego rozporządzenia prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [2021_129_dsoz]. Przyjęto założenie, że są objęte finansowaniem w ramach świadczenia W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu, które obejmuje wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2 (RTG klatki piersiowej oraz USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej).

Koszt scyntygrafii kośćca przyjęto z rozporządzenia prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych: badania medycyny nuklearnej [2019_182_DSOZ].

W przypadku pozostałych badań przyjęto założenie, że są objęte finansowaniem w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, które obejmuje wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1. Na liście W1 znajduje się między innymi: morfologia krwi, badanie czynności wątroby (aktywności aminotransferazy alaninowej ALT, badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej AST), stężenie kreatyniny i bilirubiny. Przyjęto założenie, że koszt jest ponoszony jednorazowo na początku leczenia abemacyklibem [2021_129_dsoz].

Tab. 36. Koszty badań przeprowadzanych przy kwalifikacji do Programu Lekowego.

| Kod | Nazwa świadczenia | Częstość wykonywania badań | Koszt [PLN] |
|--|---|---|-------------|
| 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów) | Jednorazowy koszt ponoszony na początku włączenia do PL | 75,00 |
| | Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT) | | |
| | Aminotransferaza asparaginianowa (AST) | | |
| | Bilirubina całkowita | | |
| | Kreatynina | | |
| 5.30.00.0000013 W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu | RTG klatki piersiowej | Jednorazowy koszt ponoszony na początku włączenia do PL | 133,00 |
| | USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej | | |
| 5.03.00.0000020 | scyntygrafia całego ciała (układ kostny) | Jednorazowy koszt ponoszony na początku włączenia do PL | 388,00 |
| Suma | | | 596,00 |

2.6.7.2 Koszty monitorowania w ramach Programu Lekowego leczenia abemacyklibem

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

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

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |

Założono, że koszt porady onkologicznej będzie rozliczane w ramach świadczenia: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, mammografia w ramach świadczenia: W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu, echokardiografia w ramach świadczenia W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu. Koszty monitorowania przedstawiono w Tab. 42.

Tab. 42. Koszty monitorowania uwzględnione w stanie IDFS, nieprzerzutowej wznowy choroby oraz remisji.

| Kod | Nazwa świadczenia | Koszt jednostkowy [PLN] | Źródło |
|---|---|-------------------------|---------------|
| 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | Porada specjalistyczna - onkologia | 75,00 | 129/2021/DSOZ |
| 5.30.00.0000013 W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu | Mammografia obu piersi | 133,00 | 129/2021/DSOZ |
| 5.30.00.0000017 W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu | Echokardiografia | 104,00 | 129/2021/DSOZ |
| 5.53.01.0001606 | Badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym. | 415,00 | 14/2021/DSOZ |
| 03.4240.020.02 Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem piersi; 5.60.01.0000003 | Konsylium lekarskie | 270,00 | 26/2021/DSOZ |

PLN - nowy polski złoty;

W przypadku leczenia w stanie NMR oprócz kosztów monitorowania uwzględniono również koszty zabiegów operacyjnych leczenia wznowy. Uwzględniono koszty dużych zabiegów w obrębie piersi, zabiegów rekonstrukcyjnych po mastektomii, radyklanego odjęcia piersi z rekonstrukcją (por. Tab. 43) oraz koszt teleradioterapii (por. Tab. 44.).

Tab. 43. Koszt operacyjnego leczenia wznowy miejscowej.

| Rodzaj leczenia | Nazwa JGP | Liczba hospitalizacji, odsetek w danej grupie | Średnia wartość hospitalizacji (PLN) |
|--|---|---|--------------------------------------|
| Duże zabiegi w obrębie piersi (<i>Major breast procedures</i>) | J02 Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi | 14 218, (81,67%) | 8 186,96 |
| | J03E Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż. | 1088, (6,25%) | 4 317,14 |
| | J03F Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż. | 2 104, (12,09%) | 3 033,81 |
| | Średnia wartość hospitalizacji | 7 322,37 | |
| Zabiegi rekonstrukcyjne piersi (<i>Delayed breast reconstruction</i>) | J04 Zabiegi rekonstrukcyjne piersi | 854, (48,19%) | 5 062,87 |
| | J04G Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem tkanki własnej | 109, (6,15%) | 8 440,94 |
| | J04H Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem protezy/ ekspandera | 809, (45,65%) | 4 135,70 |
| | Średnia wartość hospitalizacji | 4 847,37 | |
| Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją (<i>Mastectomy with reconstruction</i>) | J01 Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją | 1 204, (51,81%) | 10 971,48 |
| | J01G Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej | 97, (4,17%) | 22 620,62 |
| | J01H Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ ekspandera | 1 023, (44,02%) | 11 282,15 |
| | Średnia wartość hospitalizacji | 11 594,45 | |

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

Tab. 44. Koszt radioterapii.

| Nazwa świadczenia | Zakres świadczeń | Liczba i odsetek hospitalizacji | Średnia wartość hospitalizacji (PLN) |
|--|---|---------------------------------|--------------------------------------|
| Teleradioterapia | Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem piersi (KON-PIERŚ) | 730, (27,10%) | 18 380,45 |
| Teleradioterapia 3D-niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) lub całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała (TSI) | | 1 240, (46,03%) | 16 302,60 |
| Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki | | 538, (19,97%) | 18 676,20 |
| Teleradioterapia 3D śródoperacyjna (3D-IORT) | | 19, (0,71%) | 8 910,58 |

| Nazwa świadczenia | Zakres świadczeń | Liczba i odsetek hospitalizacji | Średnia wartość hospitalizacji (PLN) |
|--|------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D) | | 167, (6,20%) | 13 240,24 |
| Średnia wartość | | | 17 097,69 |

PLN – nowy polski złoty;

2.6.7.4 Koszty monitorowania leczenia nawrotu choroby z przerzutami

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych dla grupy JGP „J08 Choroby piersi złośliwe” [26/2021/DSOZ].

Tab. 48. Koszt hospitalizacji.

| Parametr | ABE + HT | HT |
|---|----------|----------|
| Prawdopodobieństwo hospitalizacji na cykl | 0,0067 | 0,00415 |
| Koszt hospitalizacji [PLN] | 2 067,00 | 2 067,00 |

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

2.6.9 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

2.6.9.1 Koszty związane ze zwiększoną aktywnością ALT, AST, GGT

Założono, że leczenie zwiększonej aktywności ALT, AST oraz GGT będzie polegało głównie na redukcji lub pominięciu dawki stosowanego leku, w związku z tym jako koszt związany z tymi zdarzeniami przyjęto jedynie koszt wykonania testu laboratoryjnego wycenionego na podstawie Zarządzenie nr 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [129/2021/DSOZ]. Przyjęto założenie, że całkowity koszt jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 49. Koszty związane ze zwiększoną aktywnością ALT i AST.

| Rodzaj zdarzenia | Kod grupy | Kod produktu | Nazwa świadczenia | Jednostkowy koszt świadczenia [PLN] |
|------------------|-----------|-----------------|---|-------------------------------------|
| ALT | W11 | 5.30.00.0000011 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44,00 |
| AST | | | | |
| GGT | | | | |

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; GGT – gamma-glutamylotransferaza; PLN – nowy polski złoty;

2.6.9.2 Koszty związane z leczeniem anemii

Koszty leczenia anemii wyznaczono w oparciu o średni koszt hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony” (S05, S06, S07) za 2020 r. oraz wycenę hospitalizacji z Zarządzenia nr 158/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii dla trzech grup JGP (por. Tab. 50) obliczono jako iloczyn ważony udziałem liczby hospitalizacji i wyceny hospitalizacji z zarządzenia Prezesa NFZ [158/2021/DSOZ] (por. Tab. 51.). Średni koszt związany z leczeniem anemii wyniósł 3 610,23 PLN. Przyjęto założenie, że koszt leczenia anemii jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 50. Wycena świadczenia „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony (S05, S06, S07)” z Zarządzenia nr 158/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

| Kod grupy JGP | Kod produktu | Nazwa świadczenia | Jednostkowy koszt świadczenia [PLN] |
|---------------|-----------------|---|-------------------------------------|
| S05 | 5.51.01.0016005 | Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 9 862,00 |
| S06 | 5.51.01.0016006 | Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 2 988,00 |
| S07 | 5.51.01.0016007 | Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni | 417,00 |

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

Tab. 51. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07 związanych z leczeniem anemii.

| Kod grupy JGP | Nazwa grupy | Liczba hospitalizacji | Udział hospitalizacji (%) |
|---------------|---|-----------------------|---------------------------|
| S05 | Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 8225 | 22,06% |
| S06 | Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 16094 | 43,16% |
| S07 | Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni | 12967 | 34,78% |

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

Tab. 52. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii.

| Grupa JGP | Średni koszt hospitalizacji | Udział hospitalizacji (%) |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| S05 | 9 862,00 | 22,06% |
| S06 | 2 988,00 | 43,16% |
| S07 | 417,00 | 34,78% |
| Średni ważony koszt [PLN] | | 3 610,23 |

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

2.6.9.3 Koszty związane z leczeniem biegunki

Leczenie biegunki w badaniu monarchE polegało w głównej mierze na podawaniu przez kilka dni leków przeciwbiegunkowych, z czego większość pacjentów stosowała loperamid. W związku z tym jako koszt leczenia biegunki przyjęto koszt jednego opakowania loperamidu z aktualnego Obw. MZ [MZ 2022] (por. Tab. 53.).

Tab. 53. Jednostkowy koszt leczenia biegunki.

| Nazwa postać i dawka | CD | WLF | Poziom odpłatności | Koszt z perspektywy NFZ [PLN] | Koszt z perspektywy wspólnej [PLN] |
|----------------------------|------|------|--------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Loperamid WZF, tabl., 2 mg | 7,56 | 7,56 | 50% | 3,77 | 7,55 |

CD - cena detaliczna; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – nowy polski złoty; WLF - wysokość limitu finansowania;

2.6.9.4 Koszty związane z leczeniem leukopenii, limfopenii i trombocytopenii

Koszty leczenia leukopenii, limfopenii i trombocytopenii wyznaczono w oparciu o średni koszt hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP): „Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony” (S05, S06, S07) za 2016 rok dla kodu ICD-10 D70 [WHO ICD-10] oraz wycenę hospitalizacji z Zarządzenia nr 158/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [158/2021/DSOZ].

Całkowity koszt hospitalizacji dla trzech grup JGP (por. Tab. 55) obliczono jako iloczyn średniego kosztu hospitalizacji danej grupy JGP ważony udziałem liczby hospitalizacji i wyceny hospitalizacji z zarządzenia Prezesa NFZ [158/2021/DSOZ] (por. Tab. 54.). Średni koszt związany z leczeniem leukopenii, limfopenii i trombocytopenii wyniósł 3 610,23 PLN. Przyjęto założenie, że koszt leczenia jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tab. 54. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07.

| Kod grupy JGP | Nazwa grupy | Liczba hospitalizacji | Udział hospitalizacji (%) |
|---------------|---|-----------------------|---------------------------|
| S05 | Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 8225 | 22,06% |
| S06 | Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 16094 | 43,16% |
| S07 | Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni | 12967 | 34,78% |

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

Tab. 55. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem leukopenii.

| Grupa JGP | Średni koszt hospitalizacji | Udział hospitalizacji (%) |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| S05 | 9 862,00 | 22,06% |
| S06 | 2 988,00 | 43,16% |
| S07 | 417,00 | 34,78% |
| Średni ważony koszt [PLN] | | 3 610,23 |

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

2.6.9.5 Koszty związane z leczeniem neutropenii

W przypadku neutropenii koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego przyjęto za publikacją Ługowska 2012, w której szacowano koszt z perspektywy NFZ [Ługowska 2012],

przy czym w niniejszej analizie uwzględniono koszt samej farmakoterapii (po przeliczeniu na 2021 r. z uwzględnieniem danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie). Koszt leczenia neutropenii z perspektywy NFZ i wspólnej przyjęto jako 2 034,37 PLN.

Tab. 56. Jednostkowy koszt leczenia neutropenii.

| Nazwa zdarzenia | Średni koszt farmakoterapii w 2012 r. [PLN] | Średni koszt farmakoterapii w 2021 r. [PLN] |
|-----------------|---|---|
| Neutropenia | 1 767,29 | 2 034,37 |

PLN – nowy polski złoty;

2.6.9.6 Koszty związane z leczeniem nudności

Koszt leczenia nudności przyjęto z publikacji Ługowska 2012 [Ługowska 2012] (po przeliczeniu na 2021 r. z uwzględnieniem danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie). Koszt leczenia nudności z perspektywy NFZ i wspólnej przyjęto jako 3 292,22 PLN.

Tab. 57. Jednostkowy koszt leczenia nudności.

| Nazwa zdarzenia | Średni koszt w 2012 r. [PLN] | Średni koszt w 2019 r. [PLN] |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|
| Nudności | 2 860,00 | 3 292,22 zł |

PLN – nowy polski złoty;

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

W przypadku leczenia zmęczenia, duszności, zapalenia jamy ustnej, nadciśnienia założono, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ.

Tab. 58. Jednostkowy koszt leczenia zmęczenia, duszności, zapalenia jamy ustnej, nadciśnienia.

| Kod grupy | Kod produktu | Nazwa świadczenia | Jednostkowy koszt świadczenia [PLN] |
|-----------|-----------------|---|-------------------------------------|
| W11 | 5.30.00.0000011 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44,00 |

PLN – nowy polski złoty;

2.6.9.8 Koszt leczenia hipoglikemii

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

Tab. 59. Koszt leczenia hipoglikemii.

| Rodzaj zdarzenia | Jednostkowy koszt zdarzenia [PLN] |
|------------------|-----------------------------------|
| Hipoglikemia | 685,00 |

PLN – nowy polski złoty;

2.6.9.9 Koszty leczenia bólu brzucha

W przypadku leczenia bólu brzucha przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ.

Tab. 60. Jednostkowy koszt leczenia bólu brzucha.

| Rodzaj zdarzenia | Kod grupy | Kod produktu | Nazwa świadczenia | Jednostkowy koszt świadczenia [PLN] |
|------------------|-----------|-----------------|---|-------------------------------------|
| Ból brzucha | W11 | 5.30.00.0000011 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44,00 |

PLN – nowy polski złoty;

2.6.9.10 Koszty leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Tab. 61. Jednostkowy koszt leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

| Rodzaj zdarzenia | Jednostkowy koszt zdarzenia [PLN] |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa | 3 150,00 |

PLN – nowy polski złoty;

2.6.10 Koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC)

W przypadku pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami założono również koszt najlepszego leczenia podtrzymującego (BSC, ang. *best supportive care*). Średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na 1 marca 2022 r. [MZ 2022] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres: styczeń – grudzień 2021 r. [DGL 2021]. O ile nie podano inaczej, koszty przedstawione są za 1 mg substancji.

Tab. 62. Koszt leków stosowanych w BSC.

| Leczenie | Koszt za 1 mg (NFZ) | Koszt za 1 mg (perspektywa wspólna) |
|-------------|---------------------|-------------------------------------|
| Oksykodon | 0,0589 | 0,0681 |
| Ondansetron | 0,5682 | 0,6507 |

| Leczenie | Koszt za 1 mg (NFZ) | Koszt za 1 mg (perspektywa wspólna) |
|----------------|---------------------|-------------------------------------|
| Erytropoetyna* | 0,0288 | 0,0288 |
| Filgrastym# | 0,0107 | 1,1158 |
| Rywaroksaban | 0,2959 | 0,5154 |

* Koszt za 1 IU.

Koszt za 1 mln j.m.

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

2.6.11 Koszt opieki terminalnej

Jako koszt opieki terminalnej przyjęto koszt pobytu pacjenta w szpitalu, hospicjum lub hospicjum domowym w ciągu ostatnich 14 dni. Wagę punktową świadczenia przyjęto z rozporządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (por. Tab. 63) [2018_074_DSOZ].

Tab. 63. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej.

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

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

Źródło: 2018_074_DSOZ

Na podstawie danych z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ wyceniono punkt rozliczeniowy w ramach opieki terminalnej (por. Tab. 64.) [NFZ IOU].

Tab. 64. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna.

| Kod zakresu świadczeń | Nazwa świadczenia | Cena punktu rozliczeniowego [PLN] |
|-----------------------|--|-----------------------------------|
| 15.4180.021.02 | Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym | 56,19 |
| 15.2180.027.02 | Świadczenia w hospicjum domowym | 56,19 |

PLN - nowy polski złoty;

Źródło: NFZ IOU

Koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym oraz hospicjum domowym wyliczono jako iloczyn wagi punktowej/taryfy oraz wyceny punktu rozliczeniowego z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ (por. Tab. 65.). W modelu przyjęto koszt ostatnich 14 dni życia pacjenta. Koszt naliczany jest w momencie zgonu pacjenta. Całość kosztów ponosi płatnik publiczny.

- W ramach walidacji wewnętrznej kontroli jakości dokonała osoba niezaangażowana w projekt, aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia błędów programistycznych. Ta kontrola jakości polegała na obserwowaniu, w jaki sposób seria zmian i testów wpływa na wyniki modelu. Do wsparcia wewnętrznego procesu walidacji wykorzystano także wewnętrzną *"listę kontrolną weryfikacji i walidacji modelu ekonomicznego"*. W przypadku kolejnych aktualizacji modelu przeprowadzono kontrole jakości, aby upewnić się, że dane wejściowe do modelu są zgodne z danymi zawartymi w raporcie i w modelu. Powtórzono testy logiczne, aby upewnić się, że model jest rzeczywiście funkcjonalny. Nie przeprowadzono pełnej walidacji struktury i założeń modelu, ponieważ struktura nie uległa zmianie w stosunku do danych IA2.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text]

[Redacted text]

| | | | |
|-----------------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted header row] | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted header row] | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted header row] | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted header row] | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

3.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text]





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W [Redacted]. przedstawiono uzyskane wyniki dla scenariuszowej analizy wrażliwości dla porównania ABE+HT vs HT.

| | | | 0,894 | |
|--|--|--------|-------|---------|
| | | | | |
| | | 95 842 | 0,600 | 159 618 |
| | | | | |
| | | | 1,082 | |
| | | | 1,080 | |
| | | | 1,286 | |
| | | | 0,960 | |
| | | | 0,960 | |
| | | | 0,960 | |
| | | | 0,960 | |
| | | | 0,596 | |
| | | | 1,042 | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | 0,894 | |

[REDACTED]

4 Dyskusja i ograniczenia

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

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

5 Wnioski końcowe

Abemacyklib w skojarzeniu z HT przynosi wyraźne korzyści dla pacjentów poprzez wydłużanie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej [REDACTED]

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

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Verzenios jest uzasadnione ze względu na jego udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [AKL Verzenios 2022]. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentek z wczesnym rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2, które obecnie nie posiadają możliwości leczenia w ramach istniejącego programu lekowego dla raka piersi (dla pacjentów bez nadekspresji receptora HER2, w zakresie istniejącego programu lekowego leki dostępne są w **stadium zaawansowanym**). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezaadresowanej potrzeby medycznej.

6 Aneks - przegląd użyteczności

6.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu. Przeglądem objęto bazę PubMed. Przeszukanie przeprowadzono 07.03.2022 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 69.

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

Tab. 69. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 07.03.2022 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|------------|
| #1 | "Breast Neoplasms"[Mesh] | 321610 |
| #2 | Breast Cancer | 458953 |
| #3 | Breast Tumor | 409203 |
| #4 | Breast Carcinoma | 386841 |
| #5 | ((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma) | 465507 |
| #6 | early | 1761351 |
| #7 | adjuvant | 379476 |
| #8 | ((adjuvant) OR (early)) | 2106323 |
| #9 | ((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)) AND (((adjuvant) OR (early))) | 80977 |
| #10 | (Euroqol OR Euroquol OR EQ5D OR EQ 5D OR QALY OR "quality-adjusted life year") | 34760 |
| #11 | (((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)) AND (((adjuvant) OR (early)))) AND ((Euroqol OR Euroquol OR EQ5D OR EQ 5D OR QALY OR "quality-adjusted life year")) | 491 |

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

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

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

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

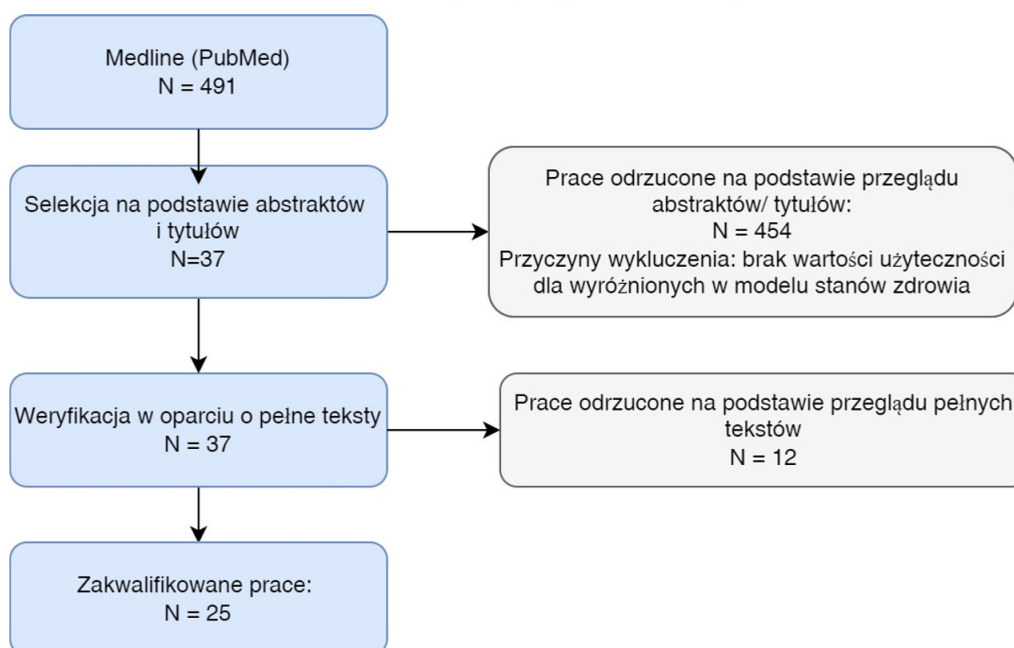
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

6.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 491 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu 454 prac na podstawie abstraktu i tytułu, zidentyfikowano 37 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 12 zostało wykluczonych z analizy. Zakwalifikowano 25 prac, które spełniały kryteria włączenia. Listę publikacji wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 70.). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 22.). W Tab. 71. Omówiono wyniki włączonych do analizy prac.

Rys. 22. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac wykluczonych (por. Tab. 70.) z przeglądu użyteczności.

Tab. 70. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

| Nr | Publikacja | Przyczyna wykluczenia |
|----|---|--|
| 1. | Alshreef, A., MacQuilkan, K., Dawkins, B., Riddin, J., Ward, S., Meads, D., ... & Edoaka, I. (2019). Cost-effectiveness of docetaxel and paclitaxel for adjuvant treatment of early breast cancer: Adaptation of a model-based economic evaluation from the United Kingdom to South Africa. <i>Value in Health Regional Issues</i> , 19, 65-74. | Brak informacji jaki typ raka piersi obejmuje analiza. |
| 2. | Corry, J. F., & Lønning, P. E. (1994). Systemic Therapy in Breast Cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> , 5(3), 198-212. | Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu. |
| 3. | Delea, T. E., Karnon, J., Sofrygin, O., Thomas, S. K., Papo, N. L., & Barghout, V. (2007). Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy in hormone receptor-positive postmenopausal women with early-stage breast cancer. <i>Clinical breast cancer</i> , 7(8), 608-618. | Brak wartości użyteczności. |
| 4. | Frederix, G. W., Severens, J. L., Hövels, A. M., Raaijmakers, J. A., & Schellens, J. H. (2012). Reviewing the cost-effectiveness of endocrine early breast cancer therapies: influence of differences in modeling methods on outcomes. <i>Value in Health</i> , 15(1), 94-105. | Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu. |
| 5. | Griffin, S., Dunn, G., Palmer, S., Macfarlane, K., Brent, S., Dyker, A., ... & Thomas, S. (2009). The use of paclitaxel in the management of early stage breast cancer. <i>Health Technol Assess</i> , 13(Suppl 1), 15-22. | Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu. |

| Nr | Publikacja | Przyczyna wykluczenia |
|-----|---|--|
| 6. | John-Baptiste, A. A., Wu, W., Rochon, P., Anderson, G. M., & Bell, C. M. (2013). A systematic review and methodological evaluation of published cost-effectiveness analyses of aromatase inhibitors versus tamoxifen in early stage breast cancer. <i>PLoS One</i> , 8(5), e62614. | Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu. |
| 7. | Karnon, J., & Brown, J. (2002). Tamoxifen plus chemotherapy versus tamoxifen alone as adjuvant therapies for node-positive postmenopausal women with early breast cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> , 20(2), 119-137. | Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu. |
| 8. | Karnon, J. (2007). Cost-effectiveness of letrozole, anastrozole and exemestane for early adjuvant breast cancer. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> , 7(2), 143-153. | Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu. |
| 9. | Lipsitz, M., Delea, T. E., & Guo, A. (2010). Cost effectiveness of letrozole versus anastrozole in postmenopausal women with HR+ early-stage breast cancer. <i>Current medical research and opinion</i> , 26(10), 2315-2328. | Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu. |
| 10. | Lønning, P. E. (2006). Comparing cost/utility of giving an aromatase inhibitor as monotherapy for 5 years versus sequential administration following 2-3 or 5 years of tamoxifen as adjuvant treatment for postmenopausal breast cancer. <i>Annals of oncology</i> , 17(2), 217-225. | Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu. |
| 11. | Skedgel, C., Rayson, D., Dewar, R., & Younis, T. (2007). Cost-utility of adjuvant hormone therapies with aromatase inhibitors in post-menopausal women with breast cancer: upfront anastrozole, sequential tamoxifen-exemestane and extended tamoxifen-letrozole. <i>The Breast</i> , 16(3), 252-261. | Brak użyteczności dla stanów wymienionych w modelu. |
| 12. | Younis, T., Rayson, D., Sellon, M., & Skedgel, C. (2008). Adjuvant chemotherapy for breast cancer: a cost-utility analysis of FEC-D vs. FEC 100. <i>Breast cancer research and treatment</i> , 111(2), 261-267. | Brak informacji jaki typ raka piersi obejmuje analiza. |

Wśród włączonych prac nie zidentyfikowano publikacji, która obejmowałaby wszystkie stany zdrowia ujęte w modelu, ponieważ nie odnaleziono pełnego zestawu użyteczności, nie testowano alternatywnych wartości użyteczności w ramach analizy wrażliwości. Spośród włączonych publikacji, w 15. badaniach populację ograniczono do kobiet po menopauzie (por. Tab. 71.).

Tab. 71. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

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

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

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

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

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

| LP | Opracowanie | Szczegóły badania | Użyteczności | Komentarz |
|-----|-------------|--|--|---|
| 10. | Karnon 2006 | <p>Populacja: Efektywność kosztowa przedłużonego adjuwantowego stosowania letrozolu u kobiet w okresie pomenopauzalnym po adjuwantowej terapii tamoksyfenem.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury.</p> | <p>DFS: 0,97</p> <p>Contralateral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,82, • kolejne lata: 0,97. <p>Locoregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,82, • kolejne lata: 0,97. | Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu. |
| 11. | Karnon 2007 | <p>Populacja: Analiza kosztów- użyteczności terapii adjuwantowej letrozolem lub anastrozolem w porównaniu z tamoksyfenem u kobiet po menopauzie z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury.</p> | <p>DFS: 0,989</p> <p>Contralateral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,911, • kolejne lata: 0,989. <p>Locoregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,911, • kolejne lata: 0,989. | Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu. |
| 12. | Kaur 2022 | <p>Populacja: Systematyczny przegląd literatury na temat wartości użyteczności w raku piersi.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności</p> | <p>Wartości odczytane z wykresu:</p> <p>DFS: 0,72; 0,81</p> <p>Locoregional: 0,70; 0,74</p> <p>Remission: 0,79</p> | Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu. |

| LP | Opracowanie | Szczegóły badania | Użyteczności | Komentarz |
|-----|----------------|---|--|--|
| | | zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury. | | |
| 13. | Locker 2007 | <p>Populacja: Analiza kosztów-efektywności anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem jako terapii adjuwantowej u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi.</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury.</p> | <p>DFS: 0,965</p> <p>Locoregional: 0,766</p> | Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu. |
| 14. | Lundkvist 2006 | <p>Populacja: Efektywność kosztowa eksemestanu w porównaniu z tamoksyfenem jako terapii adjuwantowej w przypadku wczesnego raka piersi po 2-3 latach leczenia tamoksyfenem w Szwecji</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Dane użyteczności dla populacji szwedzkiej</p> | <p>Locoregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50-59 lat: 0,456, ○ 60-69 lat: 0,436, ○ 70-79 lat: 0,351, ○ 80+ lat: 0,301, • kolejne lata: <ul style="list-style-type: none"> ○ 50-59 lat: 0,704, ○ 60-69 lat: 0,673, ○ 70-79 lat: 0,542, ○ 80+ lat: 0,464. | Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu. |

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

| LP | Opracowanie | Szczegóły badania | Użyteczności | Komentarz |
|-----|----------------|---|---|---|
| | | Metoda pomiaru użyteczności: Użyteczności uzyskano w Klinice Ginekologii Szpitala Uniwersyteckiego w Erlangen przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS; skala 0-100). | | |
| 17. | Mansel 2007 | Populacja: Analiza kosztów-efektywności anastrozolu i tamoksyfenu w leczeniu adjuwantowym wczesnego stadium raka piersi w Wielkiej Brytanii Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury. | DFS: 0,989 Locoregional: 0,911 | Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu. |
| 18. | Moeremans 2006 | Populacja: Efektywność kosztowa anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem we wczesnym raku piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury. | DFS: <ul style="list-style-type: none"> • 1 rok: 0,86, • kolejne lata: 0,92 Locoregional: 0,51 Remission: 0,81 Metastatic: 0,54 | Oceniono cztery stany zdrowia ujęte w modelu. |
| 19. | Ouagari 2006 | Populacja: Efektywność kosztowa letrozolu w przedłużonym adjuwantowym | DFS: 0,740 Contralateral: <ul style="list-style-type: none"> • 1. rok: 0,606, | Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu. |

| LP | Opracowanie | Szczegóły badania | Użyteczności | Komentarz |
|-----|-----------------|--|---|---|
| | | leczeniu kobiet z wczesnym rakiem piersi Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury. | <ul style="list-style-type: none"> • kolejne lata: 0,700 Locoregional: <ul style="list-style-type: none"> • 1 rok: 0,606, • kolejne lata: 0,700 | |
| 20. | Risebrough 2007 | Populacja: Efektywność kosztowa przejścia na eksemestan w porównaniu z kontynuacją leczenia tamoksyfenem jako terapii adjuwantowej u kobiet po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury. | DFS: 0,959 Locoregional/ Contralateral: 0,816 Remission: 0,959 | Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono cztery stany zdrowia ujęte w modelu. |
| 21. | Rocchi 2006 | Populacja: Analiza ekonomiczna efektywności kosztowej anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem jako początkowa terapia adjuwantowa we wczesnym raku piersi Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych | DFS: 0,974 Locoregional: 0,816 Contralateral: 0,775 | Oceniono trzy stany zdrowia ujęte w modelu. |

| LP | Opracowanie | Szczegóły badania | Użyteczności | Komentarz |
|-----|--------------|--|--|---|
| | | pochodzą wcześniej opublikowanej literatury. | | |
| 22. | Shih 2012 | Populacja: Ocena ekonomiczna stosowania anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem we wczesnym stadium raka piersi w Singapurze. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności uzyskano za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS). | Locoregional: 0,468; 0,491; 0,473 | Oceniono jeden stan zdrowia ujęty w modelu. |
| 23. | Skedgel 2006 | Populacja: Efektywność kosztowa adjuwantowej hormonoterapii raka piersi u kobiet po menopauzie: sekwencyjna terapia tamoksyfenem-eksemestanem i wstępna terapia anastrozolem Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury. | DFS: 1,00 | Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono jeden stan zdrowia ujęty w modelu. |

| LP | Opracowanie | Szczegóły badania | Użyteczności | Komentarz |
|-----|---------------|---|--|--|
| 24. | Thompson 2007 | <p>Populacja: Efektywność kosztowa przejścia na eksemestan po 2-3 latach terapii tamoksyfenem u kobiet po menopauzie z wczesnym stadium raka piersi</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury.</p> | <p>Locoregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 rok: 0,611, • kolejne lata: 0,769 <p>Contralateral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 rok: 0,611, • kolejne lata: 0,769 | Ograniczenie do kobiet po menopauzie. Oceniono dwa stany zdrowia ujęte w modelu. |
| 25. | Ye 2018 | <p>Populacja: Ocena ekonomiczna stosowania letrozolu we wczesnym raku piersi w warunkach ograniczonych zasobów zdrowotnych</p> <p>Metoda pomiaru użyteczności: Wartości użyteczności zdrowotnej dla ocenianych stanów zdrowotnych pochodzą wcześniej opublikowanej literatury.</p> | DFS: 0,94 | Oceniono jeden stan zdrowia ujęty w modelu. |

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

7 Aneks - przegląd analiz ekonomicznych

7.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w uzupełniającym leczeniu wczesnego raka piersi. Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeglądem objęto bazy PubMed oraz The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 72 i Tab. 73.

Tab. 72. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.03.2022 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #1 | abemaciclib | 502 |
| #2 | "abemaciclib" [Supplementary Concept] | 220 |
| #3 | LY2835219 | 513 |
| #4 | LY-2835219 | 502 |
| #5 | LY2385219 | 503 |
| #6 | abemaciclib mesylate | 502 |
| #7 | LY2835210 | 502 |
| #8 | Verzenio | 502 |
| #9 | Verzenios | 0 |
| #10 | (((((abemaciclib) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (LY2835219)) OR (LY-2835219)) OR (LY2385219)) OR (abemaciclib mesylate)) OR (LY2835210)) OR (Verzenio) | 514 |
| #11 | "Breast Neoplasms"[Mesh] | 321499 |
| #12 | Breast Cancer | 458840 |
| #13 | Breast Tumor | 409076 |
| #14 | Breast Carcinoma | 386724 |
| #15 | ((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma) | 465394 |
| #16 | ((((((((((abemaciclib) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (LY2835219)) OR (LY-2835219)) OR (LY2385219)) OR (abemaciclib mesylate)) OR (LY2835210)) OR (Verzenio)) OR (verzenio)) OR (Verzenios)) AND (((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)) | 380 |
| #17 | economic* | 824511 |
| #18 | cost* | 923935 |
| #19 | CEA | 47890 |
| #20 | CUA | 2806 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|---------|
| #21 | CMA | 6408 |
| #22 | (((economic*) OR (CUA)) OR (CMA)) OR (cost*) OR (CEA) | 1525017 |
| #23 | ((((((((abemaciclib) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (LY2835219)) OR (LY-2835219)) OR (LY2385219)) OR (abemaciclib mesylate)) OR (LY2835210)) OR (Verzenio)) OR (verzenio)) OR (Verzenios) AND (((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)) AND (((economic*) OR (cost*)) OR (CEA)) OR (CUA)) OR (CMA)) | 21 |

Tab. 73. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 04.03.2022 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|--|--------|
| #1 | abemaciclib | 223 |
| #2 | LY2835219 | 35 |
| #3 | LY-2835219 | 0 |
| #4 | LY2385219 | 0 |
| #5 | abemaciclib mesylate | 0 |
| #6 | LY2835210 | 0 |
| #7 | Verzenio | 3 |
| #8 | Verzenios | 5 |
| #9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 225 |
| #10 | "Breast Neoplasms"[Mesh] | 14302 |
| #11 | Breast Cancer | 41455 |
| #12 | Breast Tumor | 10584 |
| #13 | Breast Carcinoma | 4443 |
| #14 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 | 42547 |
| #15 | #9 AND #14 | 194 |
| #16 | economic* | 35678 |
| #17 | cost* | 91731 |
| #18 | CEA | 2114 |
| #19 | CUA | 220 |
| #20 | CMA | 2415 |
| #21 | #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 | 108378 |
| #22 | #15 AND #21 | 16 |

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

- w uzupełniającym leczeniu wczesnego raka piersi,
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

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

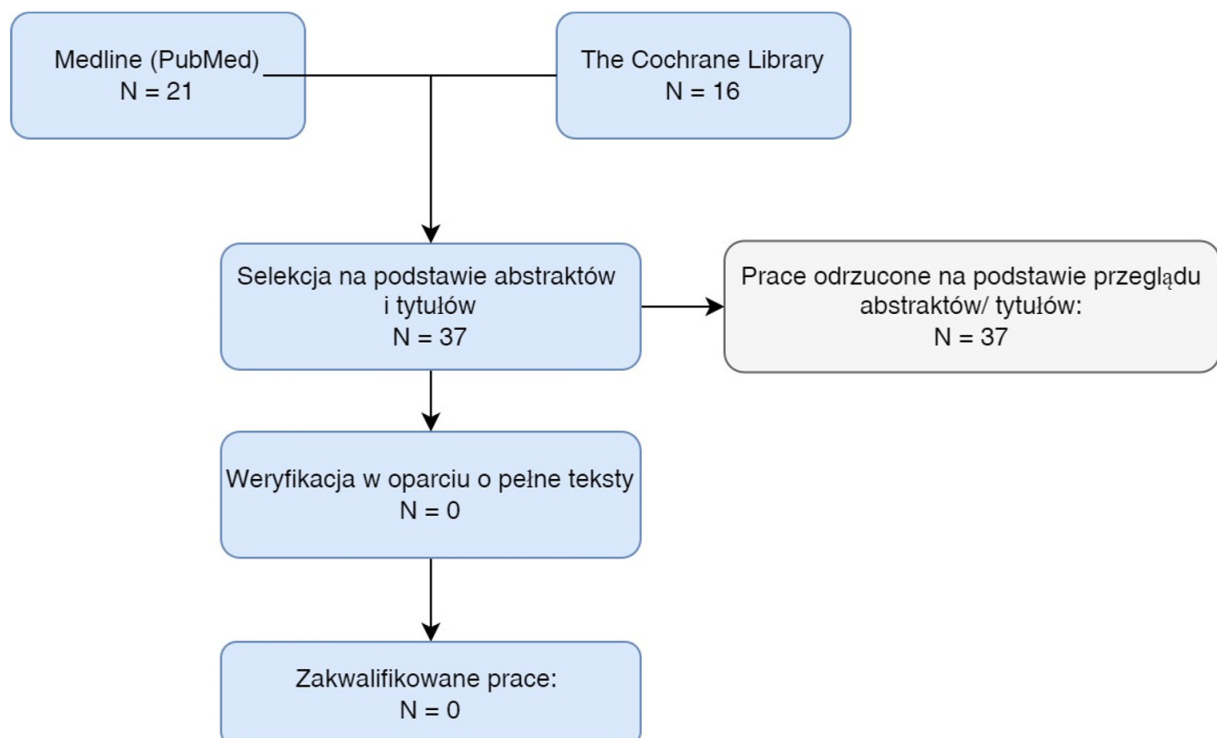
oraz inne istotne elementy.

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






















7.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 37 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Nie zidentyfikowano żadnej pracy, która mogłaby być poddana szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia (por. Rys. 23.).

Rys. 23. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).















Spis rysunków

| | |
|--|----|
|  | 13 |
|  | 20 |
|  | 20 |
|  | 21 |
|  | 22 |
|  | 23 |
|  | 24 |
|  | 27 |
|  | 27 |
|  | 29 |
|  | 29 |
|  | 31 |
|  | 31 |
|  | 68 |
|  | 68 |
|  | 69 |
|  | 69 |
|  | 70 |
|  | 70 |
|  | 71 |
|  | 71 |
| Rys. 22. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). | 79 |
| Rys. 23. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). | 94 |

Spis tabel

| | |
|---|----|
| [REDACTED] | 11 |
| [REDACTED] | 12 |
| [REDACTED] | 16 |
| [REDACTED] | 17 |
| [REDACTED] | 20 |
| [REDACTED] | 22 |
| [REDACTED] | 24 |
| [REDACTED] | 25 |
| [REDACTED] | 26 |
| [REDACTED] | 28 |
| [REDACTED] | 30 |
| [REDACTED] | 31 |
| [REDACTED] | 32 |
| [REDACTED] | 33 |
| [REDACTED] | 33 |
| [REDACTED] | 34 |
| [REDACTED] | 34 |
| [REDACTED] | 35 |
| [REDACTED] | 35 |
| [REDACTED] | 37 |
| [REDACTED] | 38 |
| [REDACTED] | 38 |
| Tab. 23. Koszty leczenia anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem. | 38 |
| Tab. 24. Koszty komparatorów. | 39 |

| | |
|--|----|
| Tab. 25. Jednostkowy koszt podania chemioterapii dożylniej oraz leków podawanych domięśniowo. | 40 |
| Tab. 26. Odsetek pacjentów przyjmujących dane leczenie według ramienia leczenia..... | 41 |
| Tab. 27. Koszty <i>Background Therapy</i> | 41 |
|  | 42 |
|  | 42 |
|  | 42 |
|  | 44 |
|  | 45 |
|  | 46 |
| Tab. 34. Koszty leków stosowanych w stanie nawrotu choroby z przerzutami. | 47 |
| Tab. 35. Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu ekonomicznym. | 48 |
| Tab. 36. Koszty badań przeprowadzanych przy kwalifikacji do Programu Lekowego. | 51 |
| Tab. 37. Koszty monitorowania w ramach Programu Lekowego leczenia abemacyklibem. | 52 |
|  | 52 |
|  | 53 |
|  | 53 |
|  | 54 |
| Tab. 42. Koszty monitorowania uwzględnione w stanie IDFS, nieprzerzutowej wznowy choroby oraz remisji..... | 54 |
| Tab. 43. Koszt operacyjnego leczenia wznowy miejscowej. | 55 |
| Tab. 44. Koszt radioterapii. | 55 |
|  | 56 |
|  | 57 |
| Tab. 47. Koszt monitorowania pacjentów w stanie nawrotu choroby z przerzutami. | 57 |
| Tab. 48. Koszt hospitalizacji. | 58 |

| | |
|---|----|
| Tab. 49. Koszty związane ze zwiększoną aktywnością ALT i AST. | 58 |
| Tab. 50. Wycena świadczenia „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony (S05, S06, S07)” z Zarządzenia nr 158/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. | 59 |
| Tab. 51. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07 związanych z leczeniem anemii. | 59 |
| Tab. 52. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii. | 59 |
| Tab. 53. Jednostkowy koszt leczenia biegunki. | 60 |
| Tab. 54. Udział hospitalizacji w grupach JGP S05, S06, S07. | 60 |
| Tab. 55. Całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem leukopenii. | 60 |
| Tab. 56. Jednostkowy koszt leczenia neutropenii. | 61 |
| Tab. 57. Jednostkowy koszt leczenia nudności. | 61 |
| Tab. 58. Jednostkowy koszt leczenia zmęczenia, duszności, zapalenia jamy ustnej, nadciśnienia. | 61 |
| Tab. 59. Koszt leczenia hipoglikemii. | 62 |
| Tab. 60. Jednostkowy koszt leczenia bólu brzucha. | 62 |
| Tab. 61. Jednostkowy koszt leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. | 62 |
| Tab. 62. Koszt leków stosowanych w BSC. | 62 |
| Tab. 63. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej. | 63 |
| Tab. 64. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna. | 63 |
| Tab. 65. Koszt opieki terminalnej w modelu. | 64 |
| [REDACTED] | 64 |
| [REDACTED] | 67 |
| [REDACTED] | 72 |
| Tab. 69. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 07.03.2022 r. | 77 |
| Tab. 70. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności. | 79 |
| Tab. 71. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach włączonych do przeglądu systematycznego. | 80 |
| Tab. 72. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.03.2022 r. | 92 |
| Tab. 73. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 04.03.2022 r. | 93 |

Bibliografia

- 129/2021/DSOZ** Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- 14/2021/DSOZ** Zarządzenie Nr 14/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
- 158/2021/DSOZ** Zarządzenie Nr 158/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- 17/2022/DGL** Zarządzenie Nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
<https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-172022dgl,7488.html>, dostęp: 2022.03.01
- 2018_074_DSOZ** Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- 2019_182_DSOZ** Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- 2021_129_dsoz** Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- 26/2021/DSOZ** Zarządzenie Nr 26/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie warunków umów o udzielanie onkologicznych świadczeń kompleksowych.
- AE ponatynib** Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Ponatynib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AW/134_AW_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_AE_2016.07.22.pdf, dostęp: 2022.03.01
- AKL Verzenios 2022** ██████████ Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią. Analiza kliniczna. 2022
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- APD Verzenios 2022** ██████████ Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią. Analiza problemu decyzyjnego. 2022
- Ara 2011a** Ara R, Wailoo A. NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models.; 2011.
- Ara 2011b** Ara R, Brazier JE. Using Health State Utility Values from the General Population to Approximate Baselines in Decision Analytic Models when Condition-Specific Data are Not Available. Value in Health. 2011;14(4):539-545. doi:10.1016/j.jval.2010.10.029
- Bae 2014** Bae Y.H.J, Mullins C.D. Do value thresholds for oncology drugs differ from nononcology drugs? Journal of Managed Care Pharmacy 2014. 20(11), 1086-1092.

| | |
|------------------------------------|---|
| BOLERO 2 | Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. <i>New England journal of medicine</i> 2012; 366(6). |
| ChPL Verzenios | Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios® |
| DGL 2021 | Raport refundacyjny. Wielkość kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r., https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html , dostęp: 2022.02.28 |
| Hamilton 2015 | Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2015;91(5):977-985. |
| Hudgens 2016 | Hudgens S, Briggs A, Forsythe A, I in. A Method of Deriving Estimates of Health State Utilities for Patients With Metastatic Breast Cancer. <i>Journal of Clinical Pathways.</i> 2016;2(5) 39-45. |
| Jassem 2020 | Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. |
| Johnston 2019 | Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. <i>npj Breast Cancer.</i> 2019;5(1):5. doi:10.1038/s41523-018-0097-z |
| Johnston 2020 (monarchE) | Johnston, S. R., Harbeck, N., Hegg, R., Toi, M., Martin, M., Shao, Z. M., ... & Rastogi, P. (2020). Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 38(34), 3987. |
| Kadcyla AE | Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2. <i>Analiza Ekonomiczna.</i> 2020 |
| Lidgren 2007 | Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. <i>Qual Life Res.</i> 2007;16(6):1073-1081. |
| Ługowska 2012 | Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki P.J, Barszcz E, Rutkowski P. (2012). Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> , (2), 41-47. |
| MONARCH 2 raport techniczny | [REDACTED] |
| MONARCH 3 raport techniczny | [REDACTED] |
| monarchE CSR | [REDACTED] |
| MP online | Medycyna praktyczna. https://www.mp.pl/ , dostęp: 2022.03.01 |
| MZ 2022 | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. |
| NFZ IOU | NFZ. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy |
| NICE Guide 2013 | National Institute of Health and Care Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisal.</i> ; 2013. |

| | |
|---------------------------------|--|
| Rozporządzenie MZ 2021 | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika |
| TA306 | National Institute for Health and Care Excellence. Pixantrone Monotherapy for Treating Multiply Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's B-cell Lymphoma Technology Appraisal Guidance [TA306].; 2014. |
| TA503 | National Institute for Health and Care Excellence. Fulvestrant for Untreated Locally Advanced or Metastatic Oestrogen-Receptor Positive Breast Cancer Technology Appraisal Guidance [TA503].; 2018. |
| TA569 | National Institute for Health and Care Excellence. Pertuzumab for Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Stage Breast Cancer [Technology Appraisal Guidance TA569].; 2019. |
| TA579 | National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with Fulvestrant for Treating Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer after Endocrine Therapy Technology Appraisal Guidance [TA579].; 2019. |
| TA612 | National Institute for Health and Care Excellence. Neratinib for Extended Adjuvant Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Positive Early Stage Breast Cancer after Adjuvant Trastuzumab [Technology Appraisal Guidance TA612].; 2019. |
| TA632 | National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab Emtansine for Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer [Technology Appraisal Guidance TA632].; 2020. |
| TA725 | National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy 9Technology Appraisal Guidance TA725].; 2021. |
| Tolley 2013 | Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2013;14(5):749-759. |
| Tresiba AE | Tresiba® (insulina degludec) w leczenie cukrzycy. Analiza ekonomiczna. 2016. |
| Ustawa refundacyjna 2011 | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) |
| Weinstein | Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 6(1):9-17. |
| Wzór Du Bois | Du BOIS D. CLINICAL CALORIMETRY: TENTH PAPER A FORMULA TO ESTIMATE THE APPROXIMATE SURFACE AREA IF HEIGHT AND WEIGHT BE KNOWN. Arch Intern Med (Chic). 1916;XVII(6_2):863. doi:10.1001/archinte.1916.00080130010002 |